



# EBM-Corner

## Einbindung von Evidence based Medicine (EbM) Aspekten in den Regelunterricht Q1/Biometrie im Humanmedizinstudium

*Rainer Muche, Friederike Rohlmann,  
Marianne Meule, Benjamin Mayer*

### Zusammenfassung

Im Pflichtseminar Q1/Biometrie (7.Semester) an der Universität Ulm, welches aus 6 Pflichtseminarterminen (je 2 UE) und einer begleitenden Vorlesung (8 Termine) besteht, werden die grundlegenden statistischen Methoden für die Planung, Auswertung und Interpretation von Studien gelehrt. Diese sind relevant für eigene Forschungsarbeiten der Studierenden in der Medizin (z.B. im Rahmen der Dissertation). Im späteren Praxisalltag wird ihnen allerdings die klinische Forschung eher in Publikationen und Fortbildungen begegnen, die sie verstehen, beurteilen und in ihr praktisches Handeln umsetzen müssen. Dieser Aspekt von Evidence based Medicine (EbM) wird bisher im Ulmer Curriculum nur in Ansätzen, aber nicht systematisch gelehrt.

Im Lehrprojekt „EBM-Corner“ sollen, nach einer systematischen Einführung, in einer Vorlesung und in jedem der 6 Pflichtseminartermine an einer ausgewählten Publikation einer klinischen Studie die dort angewandten statistischen Methoden und deren Interpretationen mit den Studierenden diskutiert werden. An den 6 Terminen, die jeweils einen eigenen Schwerpunkt haben (Versuchsplanung, Deskriptive Statistik, Konfidenzintervalle, Korrelation und Regression, Statistische Tests I, Statistische Tests II) wird die jeweilige Anwendung der Methodik in der Publikation untersucht. Dazu bekommen die Studierenden jeweils eine zusätzliche spezielle Übungsaufgabe, die sie vor dem Seminartermin bearbeiten können. Die Lösungen zu den EbM-Aufgaben werden in der Übung jeweils 10-15 Minuten vorgestellt und diskutiert. So bekommen die Studierenden über das gesamte Seminar einen umfassenden Eindruck zur Methodik und den Ergebnissen der in der Publikation vorgestellten klinischen Studie. Der Zeitpuffer für diesen Erwerb grundlegender Kenntnisse zur Bewertung einer Publikation ist durch Umschichtung des bisherigen Lehrstoffes möglich und benötigt so keine zusätzliche Lehrzeit.

---

Rainer Muche (Korrespondenz-Autor)  
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm  
Schwabstraße 13, 89075 Ulm, Deutschland  
E-Mail: [rainer.muche@uni-ulm.de](mailto:rainer.muche@uni-ulm.de)

Friederike Rohlmann: [friederike.rohlmann@uni-ulm.de](mailto:friederike.rohlmann@uni-ulm.de)  
Marianne Meule: [marianne.meule@uni-ulm.de](mailto:marianne.meule@uni-ulm.de)  
Benjamin Mayer: [benjamin.mayer@uni-ulm.de](mailto:benjamin.mayer@uni-ulm.de)

## 1. Einleitung

Der Aspekt der klinischen Forschung soll im Humanmedizinstudium stärker verankert werden. Dies fordern unter anderem der Medizinische Fakultätentag [4] und die AWMF [5] seit einiger Zeit vehement. Mit dem vorliegenden Projekt soll dem (ein Stück weit) entsprochen werden, indem Aspekte der Evidence based Medicine (EbM) in den Pflichtunterricht Q1/Biometrie integriert werden.

### 1.1. Notwendigkeit von Kenntnissen über EbM

Den Studierenden der Humanmedizin sollen im Seminar Q1/Biometrie im 7. Semester die methodischen Grundlagen der Medizinischen Biometrie als substantielle Voraussetzungen für die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis im Sinne einer evidenzbasierten Medizin vermittelt werden [6,7,8]. Dazu gehören die Kenntnisse und Fähigkeiten für die kritische Bewertung und Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien [7,10]. Ein Baustein dazu ist, die Umsetzung der gelernten statistischen Methoden in der Publikation einer klinischen Studie analysieren und bewerten zu können.

An die klinische Forschung werden heute hohe Anforderungen ärztlich-fachlicher, statistischer und organisatorischer und zunehmend auch rechtlicher und ethischer Art gestellt. Dementsprechend sind auch die Anforderungen an den Arzt in der Rolle des klinischen Prüfers/Forschers wesentlich gestiegen [5]. Deshalb sollte als Minimalziel zumindest an einer ausgewählten typischen Publikation einer klinischen Studie der Einsatz, die Darstellung und die Bewertung statistischer Methoden in klinischen Publikationen vorgestellt werden. Die Studierenden bekommen die Möglichkeit, ihren Eindruck zu schildern und eine Diskussion über den korrekten Einsatz der Methoden zu führen.

### 1.2. Ausgangssituation

Im Rahmen des Pflichtseminars Q1/Biometrie werden die hierfür notwendigen statistischen Methoden gelehrt. Bisher wurden im ersten Seminartermin (Versuchsplanung) zwei Publikationen nur in Bezug auf das Studiendesign betrachtet, weitere Anwendungen im Hinblick auf EbM-Aspekte wurden bisher im Pflichtseminar Q1/Biometrie nicht durchgeführt. Ansätze dazu finden sich im vor dem Biometrie-Seminar stattfindenden Kurs Q1/Epidemiologie unserer Fachkollegen aus der Epidemiologie. Dort wird die Publikation einer Kohortenstudie in Bezug auf Risikomaße besprochen. Im jetzt vorliegenden Antrag kommt komplementär und fortführend eine randomisierte Studie (RCT) mit anderen Auswertungsaspekten, u.a. den statistischen Tests, zum Einsatz. Wir führen somit die Diskussion publizierter Studien im Lehrprojekt systematisch fort.

### 1.3. Eingesetzte Literatur

Als Beispiel dient eine große und hochrangig publizierte komplexe randomisierte kontrollierten Studie (RCT), in der viele Aspekte der im Kurs behandelten Medizinstatistik Anwendung gefunden haben:

***Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) Investigators:  
Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes:  
The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study.  
THE LANCET 357 (2001), 905-910 [1]***

Diese Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer 1:1 randomisierten, Placebo-kontrollierten dreijährigen Therapie mit dem Lipidsenker Fenofibrat, bei der 207 Typ-2-Diabetiker mit Fenofibrat und 211 Typ-2-Diabetiker mit Placebo behandelt wurden. Als Zielgröße ist die Veränderung der durchschnittlichen mittleren Durchmesser mehrerer Koronararterienabschnitte vorgesehen. Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus mit Auswirkungen auf die Herz-Kreislaufsituation unter Berücksichtigung des Fettstoffwechsels ist unseres Erachtens geeignet für Medizinstudierende des 6. und 7. Semesters, so dass keine Hürden bezüglich medizinischer Kenntnisse für die Diskussion der Studiendurchführung und –bewertung zu erwarten sind.

Zusätzlich zu dieser Veröffentlichung stehen von der Studiengruppe zwei weitere Artikel zur Verfügung, die den Studienplan und erste Ergebnisse der Basiserhebung beschreiben und für Detailfragen herangezogen werden können:

***G. Steiner for the DAIS Project Group:  
The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization.  
Diabetologia 39 (1996), 1655-1661 [2]***

***G. Steiner, D. Stewart, J.D. Hosking and The DAIS Project Group:  
Baseline Characteristics of the Study Population in the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS).  
The American Journal of Cardiology 84 (1999), 1004-1010 [3]***

## 2. Methodik

Bei der Überlegung, Elemente der EbM (hier das kritische Lesen der Veröffentlichung einer klinischen Studie) in das Pflichtseminar Q1/Biometrie einzubauen, haben wir zunächst eine Literatur- und Internetsuche gestartet, um zu ermitteln, wie FachkollegInnen das Thema behandeln. Es sind einige Präsentationen im Netz verfügbar, die das Thema aufgreifen und in die Evidence Based Medicine geeignet einführen. Allerdings wird dort das gesamte Themenspektrum der EbM angesprochen, eine Fokussierung auf das kritische Lesen einer Publikation, insbesondere im Hinblick auf die statistischen Methoden und deren Interpretation, fand sich nicht. Diese Aspekte sind geeignet in den Veröffentlichungen von Greenhalgh [7] und im Artikel von duPrel et al. [10] abgebildet und bilden die Grundlage des Lehrstoffes.

### 2.1. Zeitplanung

Als Erstes musste von uns überlegt werden, wie das neue Thema in den bestehenden Kurs Q1/Biometrie eingebunden werden kann. Eine Bedingung des Studiendekanats

war, dass zusätzlicher Inhalt im Pflichtunterricht nicht zu einer Erweiterung des Curriculums in Bezug auf den zeitlichen Umfang führen darf.

Zur Verfügung stehen uns 6 Pflichtseminartermine, die wöchentlich im ersten Teil des Wintersemesters in den Monaten November und Dezember abgehalten werden. Darin werden jeweils an vorher zur Verfügung gestellten Übungsaufgaben verschiedene inhaltliche Aspekte bearbeitet und besprochen. Die 6 inhaltlichen Themen sind: Versuchsplanung; Deskriptive Statistik; Überlebenszeitanalyse / Konfidenzintervalle; Korrelations- / Regressionsrechnung; Einführung statistische Tests / t-Tests; Chi-Quadrat-Test / Eigenschaften statistischer Tests.

Vor jeder Übung wird in der Vorwoche eine (freiwillig zu besuchende) Vorlesung gehalten. Zusätzlich haben die Studierenden ein Skript („Loseblattsammlung“) und Literaturhinweise zur Verfügung, um die Übungsaufgaben vor dem jeweiligen Seminartermin bearbeiten zu können. Aus Gründen des Personaleinsatzes beginnen wir die Übungen nach den Herbstferien in Baden-Württemberg (jeweils erste Novemberwoche), so dass bisher noch ein Vorlesungstermin zu Beginn des Wintersemesters frei war, der jetzt für die Einführung in das Thema EBM genutzt werden kann. Die Terminliste für das Wintersemester 2016/17 ist als Beispiel im Anhang dokumentiert, um die Zeitplanung besser nachvollziehen zu können.

## 2.2. Integration in die Vorlesung / Logo

Um die über die 6 Seminartermine laufende sequentielle Bearbeitung der Fragestellungen zum kritischen Lesen einer Publikation zusammenführen zu können, haben wir als Wiedererkennungszeichen ein „Logo“ eingeführt (siehe Abbildung 1), welches an den Vorlesungsfolien, Übungsaufgaben und Musterlösungen zur Bearbeitung des EBM-Corners angebracht ist. Durch die anders gestaltete Aufgabe erhoffen wir uns eine bessere Konzentration der Studierenden auf das Thema.



**Abb. 1** Logo für den „EBM-Corner“ (jeweils in der linken oberen Ecke der zugehörigen Folien)

An dem noch freien Termin vor den Herbstferien konnte eine Vorlesung für die Einführung in die Aspekte der Evidence based Medicine (EbM) eingerichtet werden. Die Präsentation für den Ersteinsatz im WS 2016/17 ist im Anhang dokumentiert. Die Schwerpunkte der Vorlesung lassen sich folgendermaßen zusammenzufassen:

- Definitionen in der EbM (EbM-Definition, Evidenzhierarchie, externe / interne Validität)
- Systematische Fehler in klinischen Studien (Bias, z.B. Publikations-Bias)
- Meta-Analyse / systematischer Review / Leitlinien
- Kritisches Lesen von Publikationen

### 2.3. Integration in das Seminar

In jedem Seminar werden Übungsaufgaben, die die Studierenden zu Beginn des Semesters in dem zugehörigen Skript erhalten, besprochen. Die Aufgaben basieren auf dem Vorlesungsstoff der Vorwoche und behandeln jeweils ein bis zwei medizinstatistische Aspekte.

Nach der Evaluation der letzten Jahre haben wir Aufgaben aus jeder Übung identifiziert, die für das Vertiefen des Lehrstoffs nicht unbedingt notwendig waren. Daher war eine Überarbeitung vorgesehen. Jetzt haben wir diesen Umstand genutzt, stattdessen den EBM-Corner mit Aufgaben zu der zu untersuchenden Publikation einzusetzen. In drei Übungen war aus den Erfahrungen der letzten Jahre auch noch die uns zur Verfügung stehende Zeit von zwei Unterrichtseinheiten nicht ausgeschöpft, so dass die eine oder andere zusätzliche Aufgabe gut ins Lehrkonzept passt, ohne zusätzliche Zeiten in Anspruch nehmen zu müssen. Insgesamt haben wir so die Aufgaben des „EBM-Corner“ zeitneutral in die bisherigen Übungen einbinden können. Dies war, wie in 2.1 berichtet, Bedingung des Studiendekanats.

### 2.4. Lehrplattform (Moodle)

Auf der Lehrplattform der Medizin der Universität Ulm (Moodle) bekommen die Studierenden alle Unterlagen, die für das Fach Q1/Biometrie notwendig sind. Dazu gehören Vorlesungsfolien, das Skript (als einzelne Merkzettel zu verschiedenen Themengebieten), Hinweise zur Prüfung, Kontaktadressen für Rückfragen und Weiteres.

Für den EBM-Corner wird dort ein eigener Bereich vorgesehen, in dem ein vorgeschalteter Text in das Ziel des Lehrprojektes einführt (s. Abbildung 2). Er beginnt mit einer EbM-Definition von David Sackett [9], einem der Mitbegründer von EbM, gefolgt von einer Rationale für die Einführung. Dann werden die Artikel über die DAIS-Studie und über die Grundlagen des Projektes per Link zugänglich gemacht. Als wichtige Hintergrundliteratur werden die Artikel von duPrel et al. [10] und das Buch von Greenhalgh [7], welche im Internet frei zugänglich sind, verlinkt, um Hintergrundliteratur zu EbM zur Verfügung zu stellen.

Wir überlegen, darüber hinaus weitere Links zur Einführung anzubieten. Diese Überlegung ist noch nicht abgeschlossen, da wir die Studierenden nicht mit zu viel Information überfrachten möchten.

### 2.5. Ausblick auf die Evaluation

Für die Ersteinführung der zusätzlichen EbM-Aufgaben im WS 2016/17 wird eine Akzeptanzevaluation durchgeführt. Wir möchten sowohl zu Beginn als auch zum Abschluss des Semesters ein möglichst repräsentatives Meinungsbild zur Einführung von Informationen zum Thema "Evidence Based Medicine (EbM)" erfassen. Dazu haben wir zwei Fragebögen konzipiert (s. Anhang).


**EBM-Corner**

David Sackett 1997:  
 „EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.  
 Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“  
 D. Sackett: Evidence based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-72

Im Fach Q1/Biometrie vermitteln wir (einführend) die methodischen Grundlagen für die Planung, Auswertung und Interpretation von klinischen Studien, um neue medizinische Erkenntnisse zu gewinnen. Dazu gehört im obigen Sinne der Evidence Based Medicine, dass Sie Studienergebnisse kritisch bewerten können. Speziell werden heutzutage viele Ergebnisse in Fachartikeln publiziert. Die eingesetzten statistischen Methoden zu kennen und zu bewerten, ob sie fachgerecht eingesetzt sind wird von Ihnen im Beruf verlangt, da Sie sonst der Interpretation der Autoren „ausgeliefert“ sind.

Das Ziel des Lehrprojekts „EBM-Corner“ ist es nun, anhand einer Literaturstelle an allen 6 Übungsterminen zu überprüfen, welche Methoden eingesetzt und wie interpretiert werden. Vorab wird in einer Vorlesung in das Thema eingeführt und in der letzten Vorlesung werden die gesammelten Erkenntnisse zusammengefasst.

Als Beispiel dient eine hochrangig publizierte randomisierte Studie, in der ein Medikament im Vergleich zu Placebo untersucht wird, ob es die Progression einer koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus-Patienten verhindern kann:

 The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study

*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study investigators:  
 Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study.  
 Lancet 357 (2001): 905-910*

**Abb. 2** Screenshot der Moodle-Infos zur EBM-Corner auf der Lehrplattform Medizin an der Uni Ulm

Der erste Fragebogen hat das Ziel zu eruieren, welche Vorerfahrungen die Studierenden zum Thema haben und mit welchen Erwartungen sie das Lehrprojekt angehen. Der zweite dient dazu, die abschließende Meinung zum Lehrprojekt zu ermitteln.

Wir bitten die Studierenden, die Fragebögen so vollständig und ehrlich wie möglich zu beantworten. Die Angaben werden nur innerhalb unseres Instituts für die Evaluierung des Kurses genutzt und sind anonym. Um die Meinung vom Beginn und Ende des Kurses zusammenführen zu können wird ein Code verwendet, der keine Rückentschlüsselung auf die konkrete Person ermöglicht (siehe Abbildung 3).

Bitte geben Sie hierzu folgenden Code ein:

1. Kasten= Dritter Buchstabe im Vornamen der Mutter
2. Kasten = Zweiter Buchstabe im Vornamen des Vaters
3. Kasten = Erster Buchstabe Ihres Geburtsortes
4. Kasten = Letzte Ziffer Ihres Geburtsjahres
5. Kasten = Dritter Buchstabe Ihres Geburtsmonates

--	--	--	--	--

**Abb. 3** Code zur Zusammenführung der Erst- und Zweitbefragung

Die Erstbefragung bezüglich der Kenntnisse in Bezug auf EbM wird am ersten Seminartermin erfolgen. Der zweite Fragebogen wird dann beim letzten Seminartermin ausgeteilt. Da die Teilnahme am Seminar Pflicht ist, kann hier eine nahezu 100%ige Rücklaufquote erwartet werden.

Das Datenmanagement und die Auswertung der Fragebögen werden im Rahmen einer Praktikumsarbeit von einer Studierenden der Hochschule Ulm im Studiengang „Medizinische Dokumentation und Informatik“ durchgeführt werden.

### 3. EBM-Corner am Beispiel

Anhand der Publikation der Ergebnisse der DAIS-Studie [1] werden in den 6 Seminarterminen jeweils die methodischen Aspekte untersucht. Dazu haben wir in den Übungsaufgaben, die die Studierenden jeweils im Vorfeld der Seminare bearbeiten sollen, auch entsprechende Aufgaben zur Bearbeitung des DAIS-Artikels integriert. In den beiden folgenden Abschnitten werden am Beispiel die jeweilige Aufgabe und die zugehörigen Musterlösungen dargestellt, die den KollegInnen als DozentInnen der Seminare zur Verfügung gestellt werden. Die Verwendung von Musterlösungen hat folgenden Hintergrund:

- Die KollegInnen sind bzgl. der Vorbereitung der Übungen zeitlich weniger belastet.
- In allen Seminargruppen werden einheitliche und standardisierte Lösungen gegeben, um faire Lehrbedingungen zu schaffen.

#### 3.1. Beispiel Übung 2: Deskriptive Statistik

Folgende beide Aufgaben sind den Studierenden zum Thema EbM im Vorfeld der Übung 2 (Deskriptive Statistik) aufgegeben worden:



##### 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.

**Abb. 4** EBM-Corner Aufgaben für Übung 2 „Deskriptive Statistik“


In Aufgabe 3 geht es darum, anhand statistischer Kenngrößen der Deskriptiven Statistik wie Mittelwert, Median, absolute und relative Häufigkeiten zu prüfen, ob die Randomisierung in der Studie zu vergleichbaren Therapiegruppen hinsichtlich Ausgangsmerkmalen wie Alter, Geschlecht usw. geführt hat.

In der Aufgabe 4 wird in der Publikation recherchiert, wie die Haupt- und Nebenzielgrößen der Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfmedikaments deskriptiv dargestellt werden.

Folgende Musterlösungen stehen den Dozenten für die Diskussion mit den Studierenden zur Verfügung:

EBM-Corner

## Aufgabe 3: 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**

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

Seminar Biometrie  
Folie 12

### 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

Abb. 5 Musterlösung in der Übung 2 „Deskriptive Statistik“ für Aufgabe 3

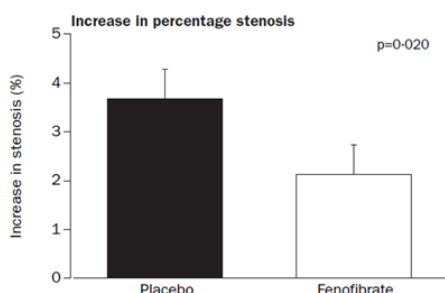
EBM-Corner

## Aufgabe 4: Angiograph. Veränderungen



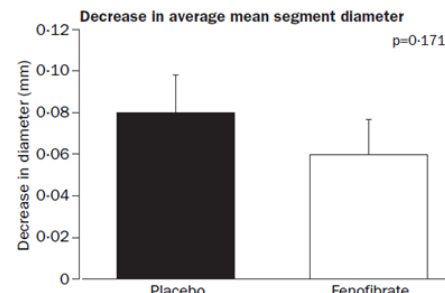
**Increase in percentage stenosis**

p=0.020



**Decrease in average mean segment diameter**

p=0.171



**Decrease in average minimum lumen diameter**

p=0.029

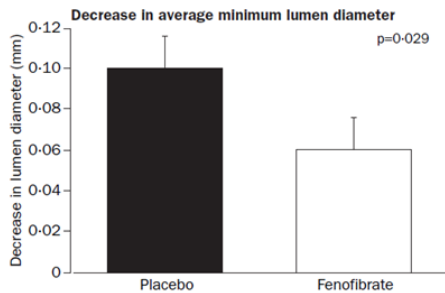


Figure 4: Angiographic changes in placebo and fenofibrate groups  
Error bars=SE.

### Lösung

**Mittelwert / Standardfehler**

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

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

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

Seminar Biometrie  
Folie 13


Abb. 6 Musterlösung in der Übung 2 „Deskriptive Statistik“ für Aufgabe 4



EBM-Corner

### 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

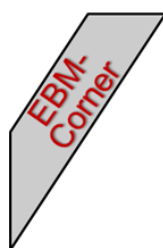
Prof. Dr. Rainer Muche  
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm
Seminar Biometrie  
Folie 15

**Abb. 7** Musterlösung in der Übung 2 „Deskriptive Statistik“ für Aufgabe 4

Es zeigt sich, dass die Ergebnisse der Zielgrößen eher grafisch als tabellarisch dargestellt werden. Eine Diskussion mit den Studierenden, in wieweit zum Beispiel die Skalierung der Y-Achse bei der Visualisierung der Therapieeffekte eine Rolle spielt, kann ergänzt werden.

### 3.2. Beispiel Übung 6: Eigenschaften Tests / multiples Testen

Gegen Ende des Semesters wird in der Übung 6 nach der Berechnung und Besprechung von statistischen Tests für kategoriale Variablen auch allgemein über Eigenschaften statistischer Tests gesprochen. Dabei geht es u. a. um die Diskussion der explorativen oder konfirmatorischen Interpretation eines Testergebnisses sowie um das Problem des multiplen Testens.



#### Aufgabe 5:

Bitte lesen Sie in der Veröffentlichung des Studienplans der DAIS-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 DAIS-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 DAIS-Studie unter Berücksichtigung dieser Aspekte.

**Abb. 8** EBM-Corner Aufgabe für Übung 6 „Eigenschaften statistischer Tests“

In der Aufgabe aus der „EBM-Corner“ ist nach der Interpretation der Testergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit von Fenofibrat zu suchen:

EBM-Corner

## Aufgabe 5: Primäre Zielgröße / multiple Tests



**Studienprotokoll:**

*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**.

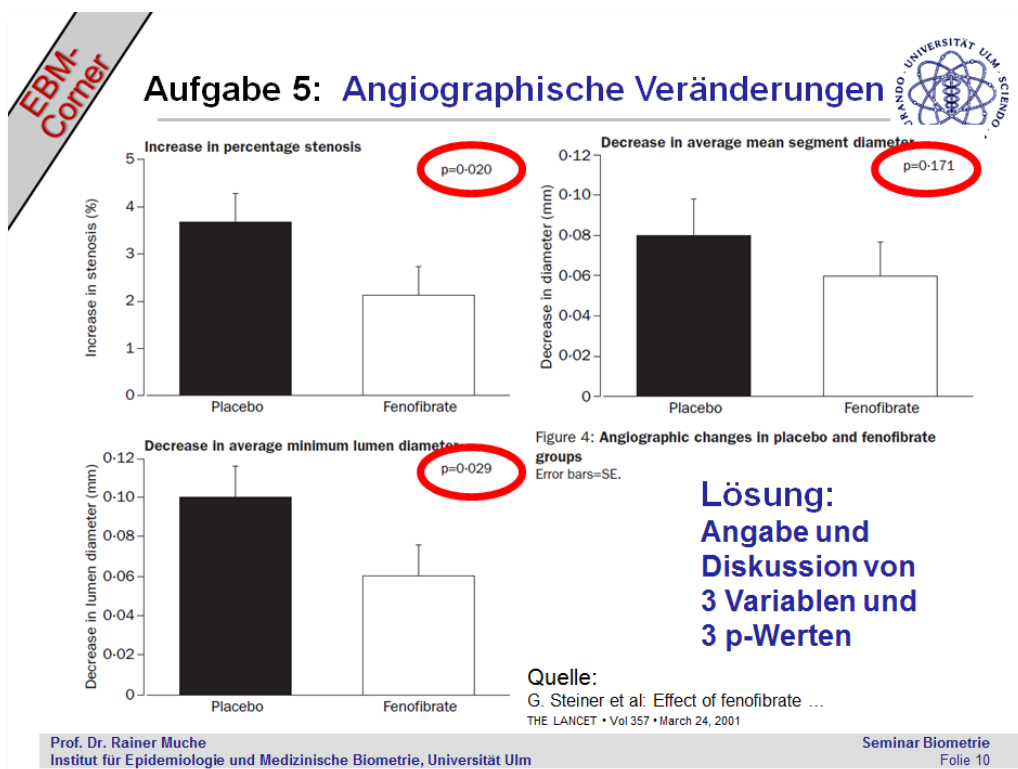
Quelle:  
G. Steiner: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) ...  
Diabetologia (1996) 39: 1655–1661

### Lösung

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

Seminar Biometrie  
Folie 9


**Abb. 9** Musterlösung in der Übung 6 für Aufgabe 5: Festlegung der konfirmatorischen Hauptzielgröße in der Publikation des Studienprotokolls 1996



**Abb. 10** Musterlösung in Übung 6 / Aufgabe 5: Testergebnisse von drei Zielgrößen, die auch die oben genannte Hauptzielgröße umfassen

EBM-Corner

## 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

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

Seminar Biometrie  
Folie 12

**Abb. 11** Musterlösung in der Übung 6 für Aufgabe 5: Erläuterungen der Test-Ergebnisse



Man erkennt, dass die Autoren im Ergebnisartikel drei Zielgrößen gleichberechtigt diskutieren, wobei die ursprünglich im Studienprotokoll gewählte Hauptzielgröße den größten, nicht signifikanten p-Wert zeigt. Die beiden anderen Ergebnisse für die ursprünglichen Nebenzielgrößen werden hier als signifikant dargestellt, das Gesamtergebnis allerdings nur noch vorsichtig interpretiert. Zusätzlich können in dieser Übung anhand der Bonferroni-Regel noch die p-Werte für multiples Testen adjustiert und die daraus resultierenden Ergebnisse diskutiert werden.

### 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der EBM-Corner

In der letzten Vorlesung werden die wichtigsten Erkenntnisse, die über die Studie bzw. ihre Publikation gewonnen wurden, noch einmal dargestellt und in einer letzten Folie zusammengefasst (siehe Abbildung 12).

Wir kommen hier zu der Schlussfolgerung, dass die Studie gut geplant worden ist und alle Regularien zur Studienplanung, Fallzahlplanung und zur statistischen Auswertung eingehalten wurden. Allerdings wird in der Ergebnis-Publikation die ursprüngliche Hauptzielgröße parallel zu zwei weiteren wichtigen Zielgrößen diskutiert, so dass die Leserin / der Leser den Eindruck gewinnt, dass in der Studie ein signifikanter Einfluss von Fenofibrat in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus Patienten gezeigt werden konnte. Allerdings ist das Testergebnis nur für die beiden Neben-, nicht für die Hauptzielgröße signifikant. Dies wird von den Autoren nicht prominent beschrieben, sondern die Interpretation der Studie wird vorsichtiger als bei

einem signifikanten Einfluss der Therapie auf die Hauptzielgröße diskutiert und zusammengefasst. So bleibt der Eindruck, dass die Autoren von diesem Problem Kenntnis hatten, die Tendenz eines positiven Einflusses von Fenofibrat auf die Progression der koronaren Herzkrankheit aber in den Vordergrund stellen wollten. Wir diskutieren dies nicht als Täuschung, sondern zeigen den Studierenden, dass ein genauer und kritischer Blick auf die Aussagen zu den publizierten Ergebnissen einer klinischen Studie sinnvoll ist.

**Zusammenfassung:**

**Was haben wir jetzt gelernt?**

**Kritisches Lesen: Publikation einer klinischen Studie**

- **DAIS-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**

**Resümee?**

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

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

**Abb. 12** Zusammenfassung der EBM-Corner in der Abschlussvorlesung

## 4. Diskussion und Ausblick

Aspekte der klinischen Forschung sollen im Humanmedizinstudium stärker verankert werden. Mit der über das ganze Semester laufenden Besprechung der Publikation einer klinischen Studie im Rahmen eines EBM-Corners soll dieser Vorgabe entsprochen werden. Der EBM-Corner soll im Seminar Q1/Biometrie eingeführt und langfristig eingebunden werden. Er ergänzt im Ulmer Ausbildungsprofil den Bereich „Wissenschaftliches Arbeiten und Forschen (WAF)“ [11], welcher im neuen nationalen kompetenzbasierten Lernzielkatalog [12] verankert ist. Wir wollen mit unserem Lehrprojekt die Kompetenz der Studierenden in diesem Bereich stärken und auch die „Kompetenzorientierung der medizinischen Lehre an der Medizinischen Fakultät der Uni Ulm“ steigern.

## 4.1. Umsetzung und Ergebnisse

Die Vorbereitung der Lehrmaterialien ist abgeschlossen. Diese hängen dieser Publikation an und können, falls gewünscht, für den eigenen Unterricht übernommen werden. Ein erster Einsatz des EBM-Corners ist im Wintersemester 2016/17 geplant und vorbereitet. Begleitend führen wir eine Ergebnisevaluation durch. Die Antworten der Studierenden werden wir im Frühjahr 2017 möglichst rasch auswerten und zusammenfassen. Der Bericht kann dann von den Autoren gerne angefordert werden. Wir erhoffen uns von der Einführung der EBM-Corner folgende Punkte:

- Vermittlung von Kenntnissen und Einübung in das kritische Lesen von Publikationen klinischer Studien
- Selbstvertrauen, auch Publikationen aus hochrangigen Zeitschriften kritisch zu bewerten
- eine Auflockerung des „trockenen“ Statistikstoffes und divergente Diskussionen mit den Studierenden im Seminarteil des Querschnittfachs.

Im Gegensatz zur Berechnung von statistischen Kenngrößen anhand von Beispieldaten, die weniger Ansätze zur Diskussion bieten, ermöglicht der EBM-Corner unterschiedliche Auffassungen im Bezug auf die Darstellung, Interpretation und Schlussfolgerungen aus den publizierten Studienergebnisse. Auch unterschiedliches Lesen und Interpretieren der Ergebnisse sind als Lernziel wichtig. Insgesamt erhoffen wir uns eine Motivationssteigerung der Studierenden in unserem Fach, wie es auch von Fachvertretern des Querschnittsfachs 1 im Humanmedizinstudium empfohlen wird [13, 14].

## 4.2. Ausblick

Langfristig könnte überlegt werden, verschiedene Publikationen gruppenweise untersuchen zu lassen. Dann könnten die Studierenden ihre Ergebnisse den jeweils anderen Gruppen z. B. in einer Posterpräsentation darstellen oder in Form einer Podiumsdiskussion präsentieren. Dafür wäre allerdings mindestens ein zusätzlicher Pflichttermin im Lehrplan notwendig. Deshalb wollen wir zunächst mit dem vorgestellten Lehrprojekt „EBM-Corner“ prüfen, ob die Besprechung einer Publikation im Zusammenhang mit der statistischen Methodenlehre zielführend ist.

---

## Anhang

Folgende elektronische Materialien zu diesem Beitrag (im PDF-Format) finden Sie online:

- Anhang 1 Zeitplan WS 16/17
- Anhang 2 Vorlesungsfolien Einführung in die EbM
- Anhang 3 Übungsaufgaben und jeweilige Lösungsfolien für die 6 Seminartermine
- Anhang 4 Zusammenfassung der Ergebnisse
- Anhang 5 Evaluationsfragebögen

## Literatur

- [1] Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators (2001) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study, *The Lancet* 357: 905-910
- [2] G. Steiner for the DAIS Project Group (1996) The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization, *Diabetologia* 39:1655-1661
- [3] G. Steiner, D. Stewart, J.D. Hosking and The DAIS Project Group (1999) Baseline Characteristics of the Study Population in the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS.), *Am. J. Cardiol.* 84: 1004-1010
- [4] Medizinischer Fakultätentag: Strukturierte Promotion und wissenschaftliche Ausbildung in der Medizin. Positionspapier, 13. April 2016.  
[www.mft-online.de/files/positionspapier\\_strukturierte\\_promotionen\\_final.pdf](http://www.mft-online.de/files/positionspapier_strukturierte_promotionen_final.pdf) [5.8.2016]
- [5] AWMF: Immer weniger Ärzte wollen forschen – Medizinstudium muss Wissenschaft stärker betonen. Pressemitteilung idw, 26.11.2014 [www.awmf.org/fileadmin/user...AWMF/.../AWMF-Presseinformation\\_2014-11-26.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user...AWMF/.../AWMF-Presseinformation_2014-11-26.pdf) [5.8.2016]
- [6] Antes G, Bassler D, Forster J (2003) *Evidenz-basierte Medizin (EBM): Praxis-Handbuch für Verständnis und Anwendung der EBM*. Thieme Verlag, Stuttgart
- [7] Greenhalgh T (2014) *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*, 5th Edition. BMJ Books
- [8] Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H-H (2007) *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Deutscher Aertzte-Verlag, Köln
- [9] Sackett D (1996) Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72
- [10] du Prel J-B, Röhrig B, Blettner M (2009) Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel. *Dt. Ärzteblatt* 106: 100-105
- [11] Ulmer Ausbildungsprofil: <http://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/studium-lehre/studien-gaenge/humanmedizin/medulm/ausbildungsprofil/> [5.8.2016]
- [12] Kompetenzbasierter (neuer) Lernzielkatalog Medizin: <http://www.mft-online.de/lehre/nationaler-kompetenzbasierter-lernzielkatalog-medin> [5.8.2016]
- [13] Stang A, Hense HW, Jöckel KH (2005) Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik (Q1) - klinische Relevanz des Lehrstoffs näher bringen - aber wie? *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 1(3):Doc19 (20051206)
- [14] Hilgers RD, Feldmann U, Jöckel KH, Klar R, Rienhoff O, Schäfer H, Selbmann HK, Wichmann HE (2005) Empfehlungen zur Umsetzung der Approbationsordnung für Ärzte vom 27.06.2002 in den Fächern Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 1(1):Doc05 (20050407)