
Studien-Fragestellung und Endpunkte

Dr. Dir Hasenclever
IMISE, Universität Leipzig

Prozess der Studienplanung

- **Präzisierung der Studienfrage**
- **Wahl des primären Endpunktes**
 - Konkurrierende Optimalitätskriterien
 - Surrogat-Endpunkte
 - Palliative Situation
 - Abhängigkeit des Studienergebnisses von der Wahl des Endpunktes
- **Wahl der Beobachtungseinheit**
- **Ein- und Ausschlußkriterien**

Fallstudie zur Studienplanung I

- **Ausgangssituation:**

Morbus Hodgkin ist kurativ mit Chemotherapie behandelbar.

- **Studienziel:**

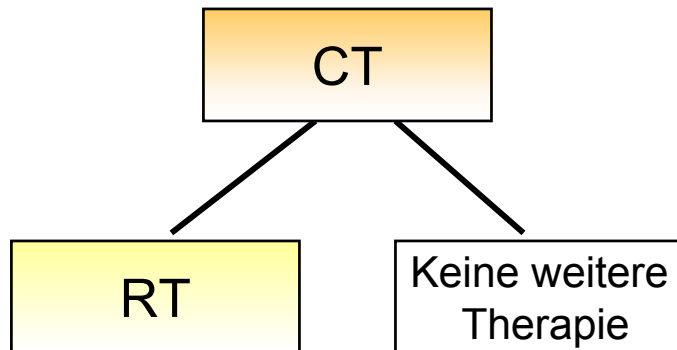
Nach Erreichen einer **kompletten Remission** mit Chemotherapie:

→ Untersuche den **Stellenwert der Radiotherapie zur Konsolidierung** und Verbesserung der Remissionsqualität.

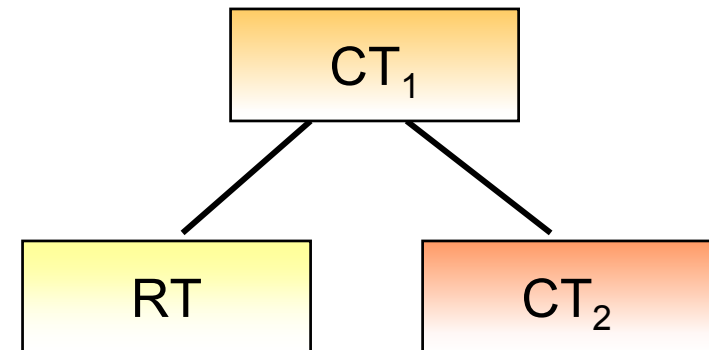
Fallstudie zur Studienplanung II

■ Zwei alternative Studiendesigns:

Studiendesign (1)



Studiendesign (2)



CT: Chemotherapie
RT: Radiotherapie

Fallstudie zur Studienplanung III

■ Studiendesign (1): CT vs CT + RT

■ Frage:

Bringt die Radiotherapie einen zusätzlichen Konsolidierungseffekt ?

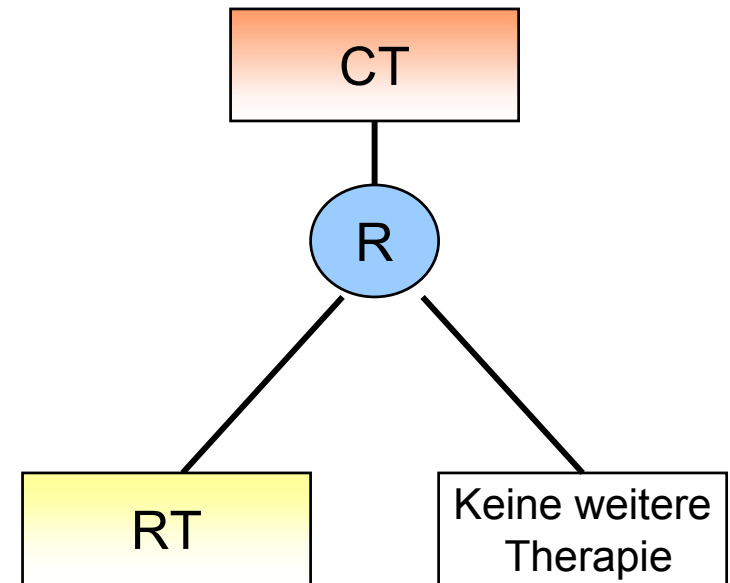
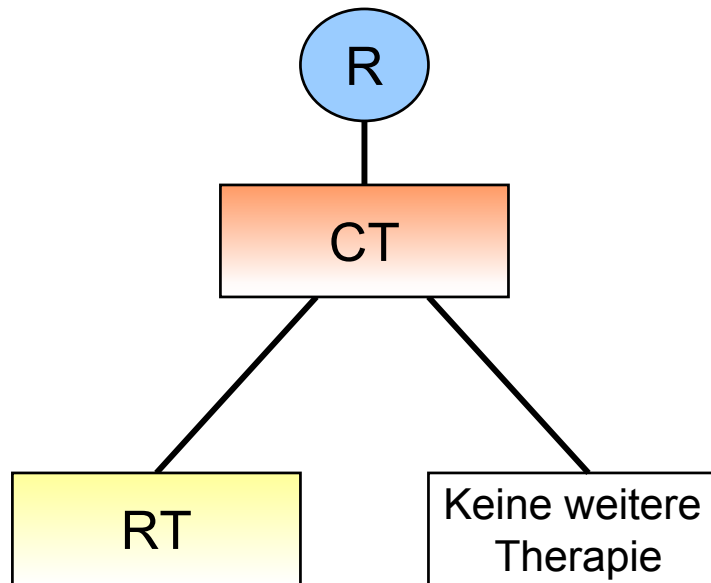
- Der Effekt der zusätzlichen Therapie hängt von der Intensität der vorausgehenden Chemotherapie ab
- Es bleibt offen, ob ein etwaiger Radiotherapieeffekt nicht genauso gut durch weitere Chemotherapie erreicht werden könnte

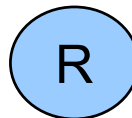
Fallstudie zur Studienplanung IV

- Studiendesign (2): $CT_1 + CT_2$ vs $CT_1 + RT$
- Frage:
Sind die vorgesehene RT und die Chemotherapie CT_2 äquivalent ?
 - Der Effekt der zusätzlichen Therapie kann nicht separat geschätzt werden, sondern nur relativ zu dem Effekt der Chemotherapie CT_2 .
 - Ob überhaupt eine Konsolidierung nach initialer Chemotherapie Vorteile bringt, lässt sich mit diesem Design nicht beantworten.

Fallstudie zur Studienplanung V

- **Frühe** oder **späte** Randomisierung ?



 : Randomisierung

Fallstudie zur Studienplanung VI

■ Frühe oder späte Randomisierung ?

Problem	Frühe Randomisierung	Späte Randomisierung
Akzeptanz bei Patienten	günstig	Akzeptanzprobleme: Alternativen zu unterschiedlich
Abbrüche während der initialen Chemotherapie	Verzerrende Störgröße	Keine Verzerrung (Vorsicht: Repräsentativität)
Unsichere Remission nach initialer Chemotherapie	Gefahr der Beobachtungsungleichheit	Gefahr des Verlustes informativer Patienten

Ziel und Endpunkt

■ Ziel der Studie

Fragestellung, die durch die Studie beantwortet werden soll

- z.B. - Reduktion der peri-operativen Morbidität
 - Verbesserung des Überlebens
 (zu klären: medianes Überleben ? 5-Jahres-Raten ?...)

■ Endpunkt (Zielkriterium)

- zur Beantwortung der Studienfrage erhobenes Kriterium
 - wird für jeden Patienten bestimmt
- z.B. - Morbidität
 (Zeitraum, Diagnosen/ Komplikationen, diagn. Massnahmen)
 - Tod

Primäre und sekundäre Ziele

- Jede Studie sollte ein **primäres Ziel** haben:
 - Frage, die am meisten interessiert
 - muss durch Studiendesign adäquat beantwortbar sein

- Daneben können zusätzlich **sekundäre Ziele** verfolgt werden:
z.B.
 - Weitere Aspekte zur Wirksamkeit
 - Sicherheit, Nebenwirkungen, Komplikationen

Wahl eines Endpunkts: was heißt „besser“ ?

■ Konkurrierende Optimalitätskriterien

- **Ethisch** wenig invasiv, wenig Zusatzbelastung für Patienten
- **Klinisch** Unterscheide (nur), was für den Patienten einen Unterschied macht
- **Statistisch** möglichst informative Skala:
 binär < ordinal < kontinuierlich
- **Biometrisch** verlässlich messbar: objektiv und reproduzierbar
- **Logistisch** lückenlos messbar: einfach, billig, mit geringem Aufwand

Surrogatkriterien I

- **Motivation** für den Einsatz von **Surrogatkriterien**
 - Klinisch relevanter Endpunkt** - tritt **spät** oder **selten** ein
 - ist nur **invasiv** oder **teuer** messbar
- Surrogatkriterien sind meist **chemische oder physikalische Messparameter**
 - z.B. - Blutfette statt kardiovaskulärer Mortalität
 - CD4-positive Zellen statt Überlebenszeit bei AIDS
 - Tumormarker statt Überlebenszeit

Vorsicht:

Pharmakodynamische Wirkung

≠

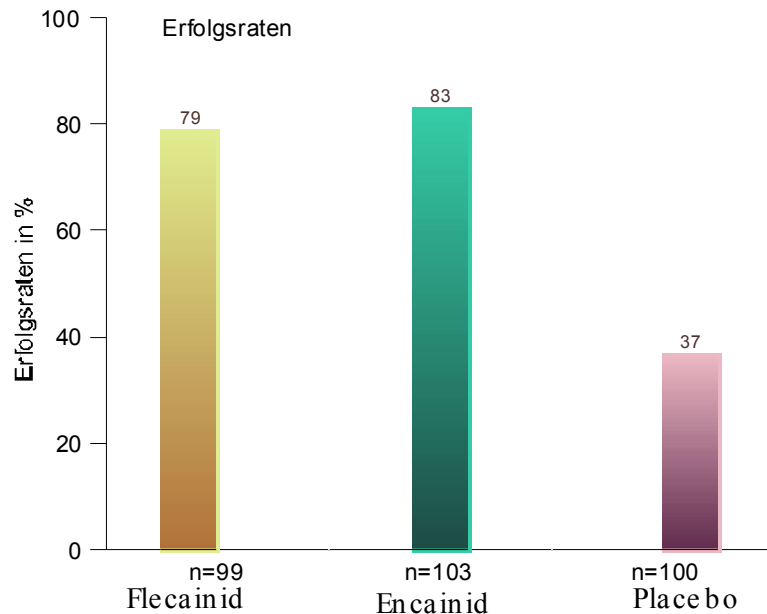
therapeutische Wirksamkeit

Surrogatkriterien II

Behandlung von Arrhythmien nach Myokardinfarkt

Pilotstudie CAPS:

=> Können Arrhythmien durch Behandlung mit Encainid oder Flecainid unterdrückt werden ?



VES: ventrikuläre Extrasystolen

VT: ventrikuläre Tachykardien

Erfolg: VES ↓ 70% und VT ↓ 90%

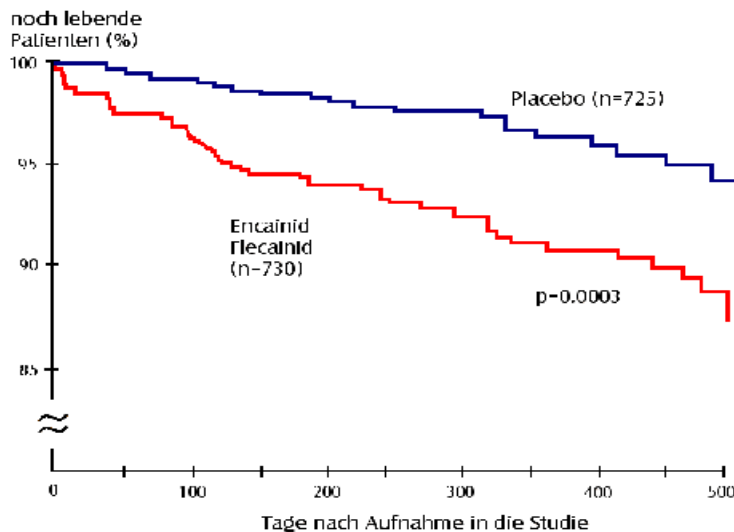
Am J Cardiol 1988; 61: 501-509

Surrogatkriterien III

Behandlung von Arrhythmien nach Myokardinfarkt

CAST-Studie:

=> **Verlängert die Therapie mit den Antiarrhythmika
Encainid / Flecainid die Überlebenszeit ?**



Geplant:

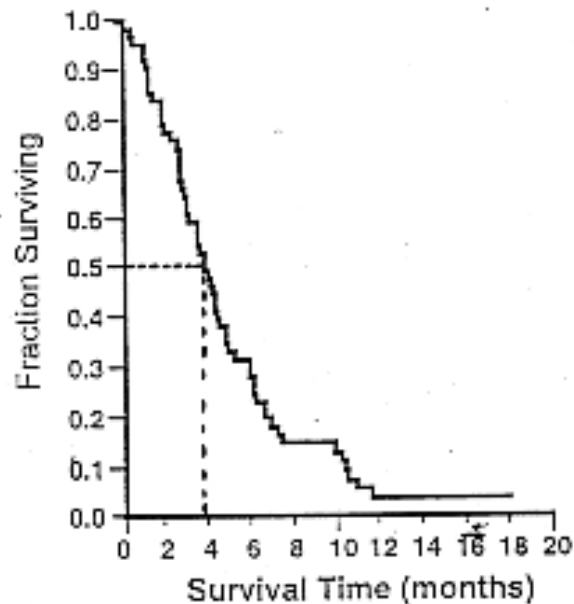
4.400 Patienten in 3 Jahren

**=> Studie wurde bei der ersten
Zwischenauswertung nach 1,5
Jahren abgebrochen**

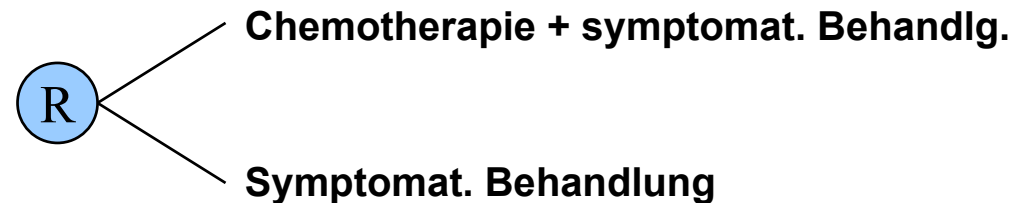
N Engl J Med 1989; 321: 406-412

Palliative Therapie I

Beispiel: Pankreas-Karzinom



Medianes Überleben: 4 –6 Monate



■ Mögliche Endpunkte

- Therapie-Ansprechen
(Tumorregression)
- Verlängerung der Überlebenszeit
- Lebensqualität
- Krankenhausfreie Zeit
- ??

Palliative Therapie II

Möglicher Endpunkt:

Objektive klinisch relevante Symptombesserung

anhaltend über > 1 Monat

- **Schmerz:** a) $\geq 50\%$ besser auf visueller Analog-Skala
b) $\leq 50\%$ Schmerzmittelverbrauch
- **Auszehung:** Gewicht + 7%
- **Allgemeinzustand:** Karnofsky-Index + 20%

Klinischer Gewinn:

Keiner dieser Parameter ist schlechter
und
mindestens einer ist besser !

Burris HA, J Clin Oncol 15:2403-2413,1997

Wahl eines geeigneten Endpunkts I

■ Beispiel

Abhängigkeit des Vergleichs zweier Gruppen vom gewählten Endpunkt

■ Fortgeschrittener Morbus Hodgkin

- Rate kompletter Remissionen: **ca. 75%**
- Dann im weiteren Verlauf: **25-30 % Rezidive**

■ Frage

**Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
als Konsolidierung einer konventionell erreichten kompletten Remission?**

■ Analyse: **Matched pairs**

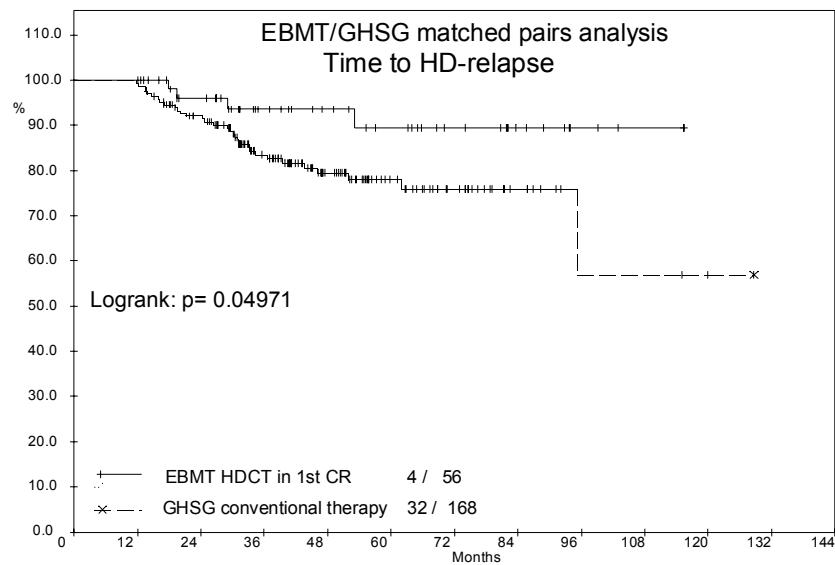
- 📁 Verläufe von 56 Patienten mit Hochdosiskonsolidierung aus europäischen Kliniken gematched mit
- 📁 passenden, konventionell behandelten Patienten aus Daten der Deutschen Hodgkin Studiengruppe

Schmitz N, Hasenclever D, Brosteanu O et al, Blood 86,10 suppl. 1,1995

Wahl eines geeigneten Endpunkts II

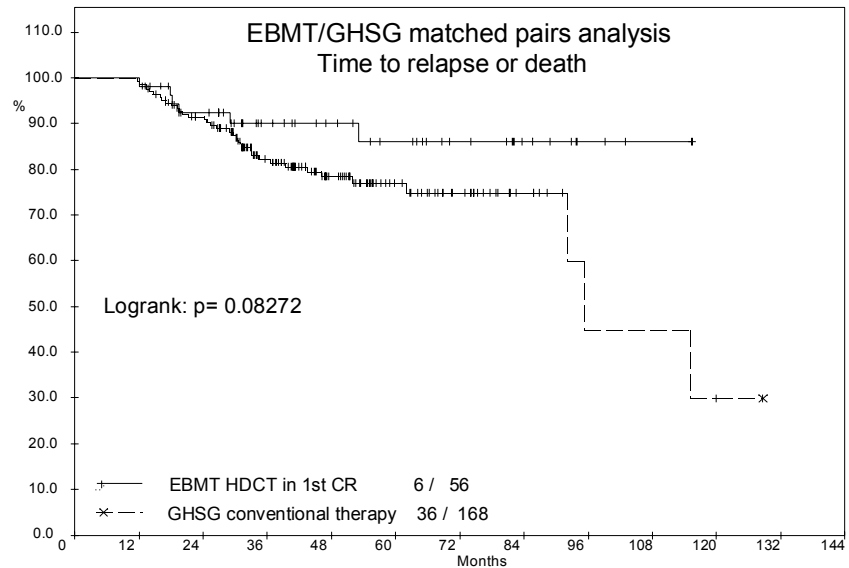
Endpunkt:

- HD-Rezidiv
(Tumorkontrolle)



Endpunkt:

- HD-Rezidiv oder
• Tod jeglicher Ursache
(insbesondere therapiebedingt)



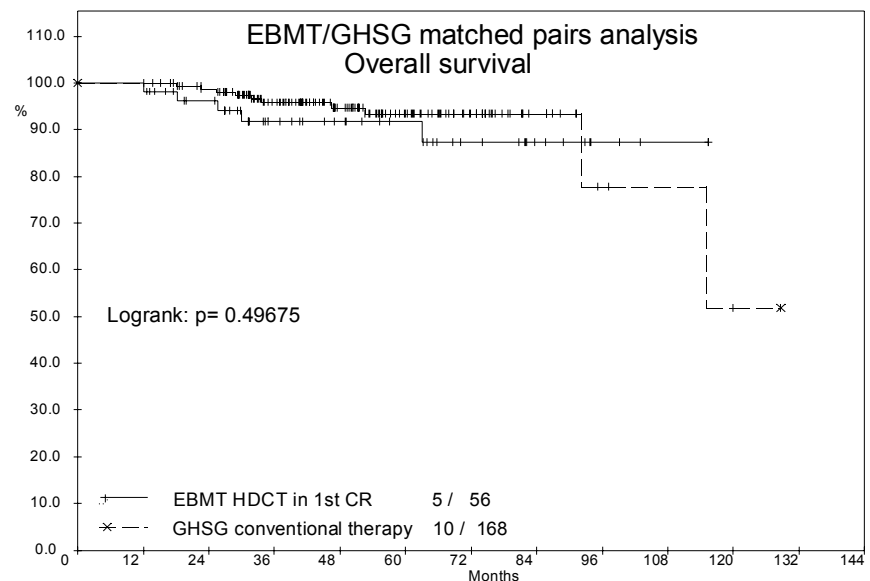
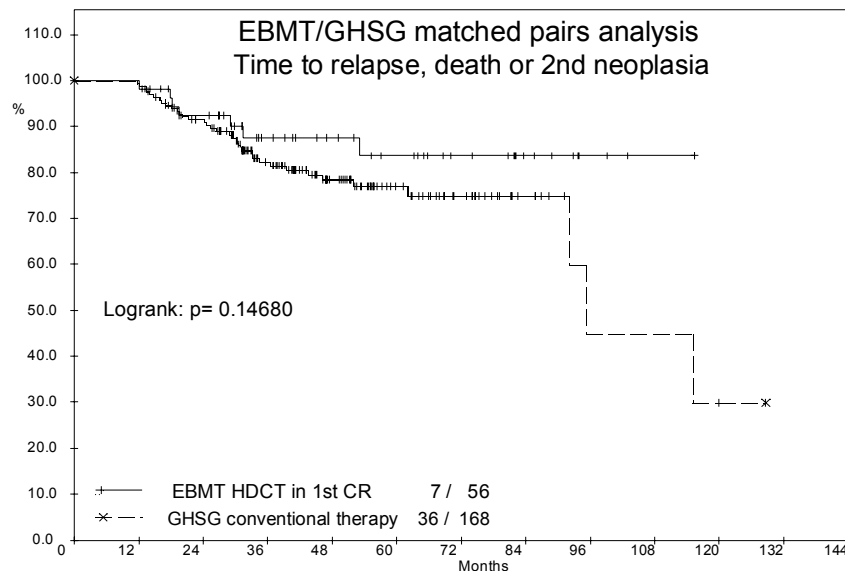
Wahl eines geeigneten Endpunkts III

Endpunkt:

- HD-Rezidiv oder
- Tod oder
- Sekundärneoplasie

Endpunkt:

- Tod



Wahl der Beobachtungseinheit I

- **Koronargefäßstenosen** werden mit **Ballondilatation** und **Implantation von Gefäßstützen (Stents)** behandelt.
- **Problem:** Restenose durch Neointima-Proliferation in der behandelten Läsion

Ein Patient hat **mehrere Koronargefäße**.

In **einem Koronargefäß** können **mehrere Stenosen** vorkommen.

Eine Stenose kann mit **mehreren Stents** versorgt werden.

- Bei Studien mit Zielkriterium Restenoserate:

Was ist die geeignete Beobachtungseinheit

der Patient ?

das Koronargefäß ?

die Stenose ?

der Stent ?

Wahl der Beobachtungseinheit II

Studie 1

Frage: Wird Restenoserate durch Art des Stents beeinflusst
(Material, Bauart, Beschichtung,...)

=> Vergleich zwischen vier verschiedenen Stents

Wirkung: lokal

Beobachtungseinheit: Koronargefäß

(ein Patient kann mit mehreren Stenosen teilnehmen)

Studie 2

Frage: Wird Restenoserate durch PDGF-Inhibition beeinflusst

=> Vergleich zwischen PDGF-Inhibitor und Placebo

Wirkung: systemisch

Beobachtungseinheit: Patient

Ein- und Ausschlußkriterien I

**Studienprotokoll
UNGLEICH
generelles Behandlungskonzept**

- **Primärziel** einer Studie

- 📁 Ist die **Klärung einer Frage**,

- 📁 Nicht die Organisation der Patientenversorgung

Ein- und Ausschlußkriterien II

■ Welche Patienten gehören in die Studie ?

■ Einschlußkriterien

- ☐ Patienten, bei denen der zu untersuchende **Effekt deutlich** auftreten sollte

■ Ausschlußkriterien

- ☐ Patienten, die **zu krank** sind, um deutlich zu profitieren
- ☐ Patienten, die **zu gesund** sind, um deutlich zu profitieren
- ☐ Patienten, bei denen die **Zielgröße schwer** oder gar nicht **messbar** ist
- ☐ Patienten, bei denen die **Therapie zu riskant** erscheint
- ☐ Patienten, bei denen **mangelnde Compliance** zu erwarten ist

Ein- und Ausschußkriterien III

- **Wahl der Einschlußkriterien**
Weit oder restriktiv ?

Argumente für **weite** Einschlußkriterien:

- (1) **Gewinn an Aussagekraft** eher durch eine größere Patientenzahl, als durch ein besser definiertes Kollektiv
- (2) Breite Einschlußkriterien entschärfen das Problem der **Generalisierbarkeit**

Ein- und Ausschlusskriterien IV

Coronary Artery Study

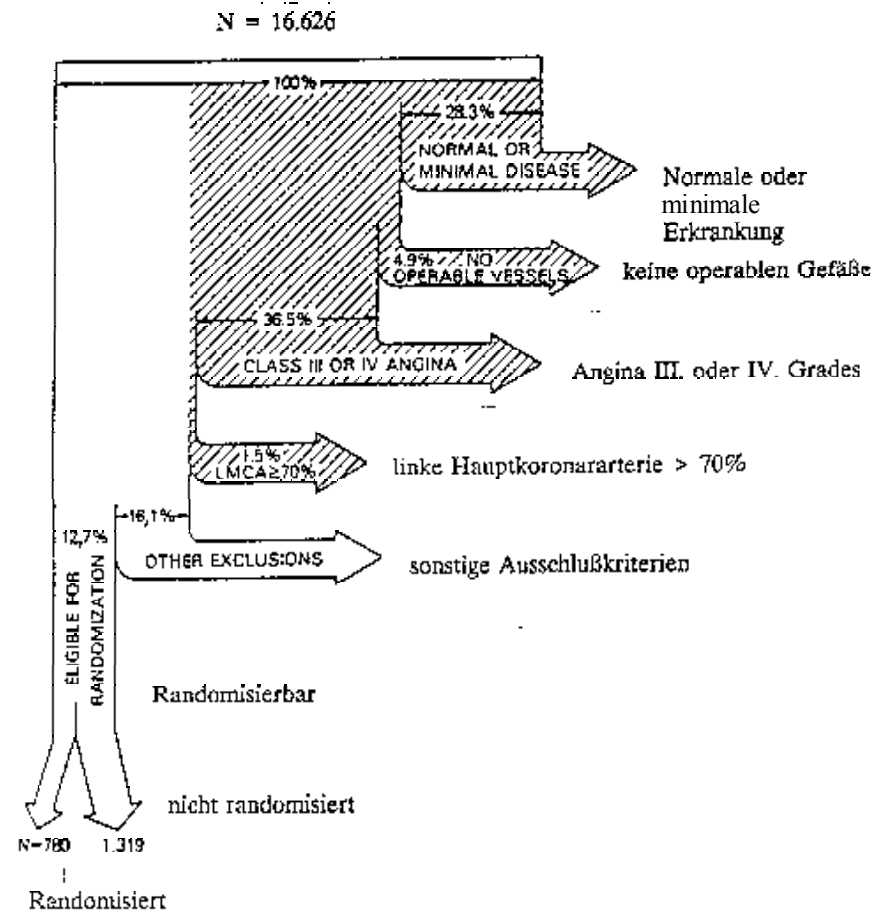
Bypass Operation

vs

Nichtinvasive Behandlung

bei Patienten mit stabiler
ischämischer Herzkrankheit

Circulation 68: 939-950 (1983)

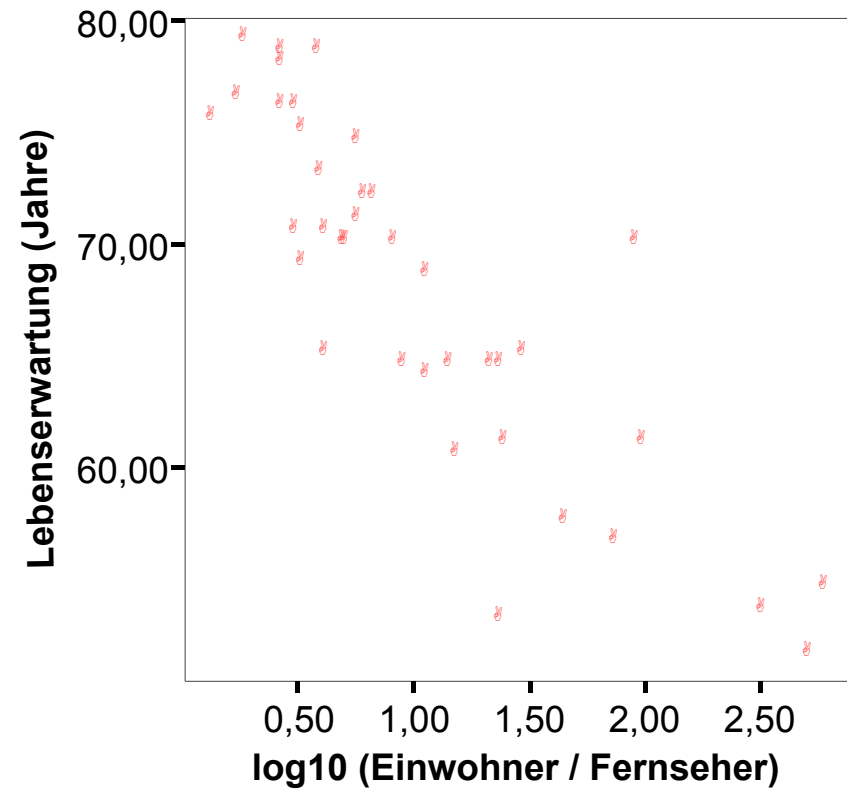
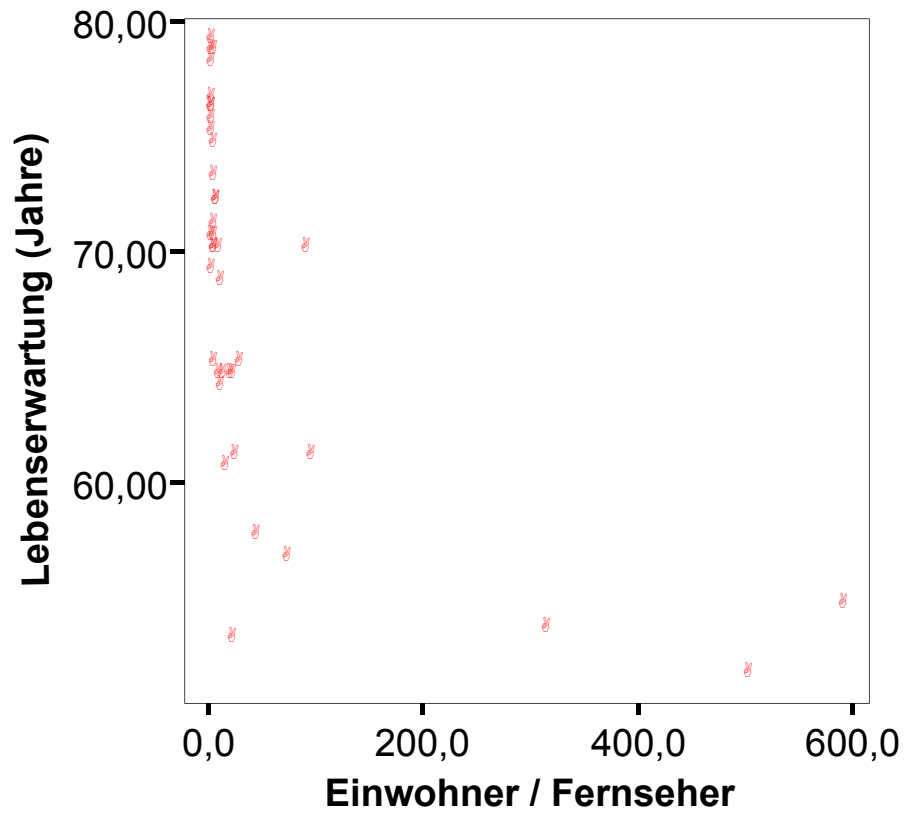


Fernsehen verlängert das Leben!(!?)

LAND	Lebenserwartung	Einwohner/TV
Argentinien	71	4
Bangladesh	54	315
Brasilien	65	4
Kanada	77	2
China	70	8
Kolumbien	71	6
Ägypten	61	15
Äthiopien	52	503
Frankreich	78	3
Deutschland	76	3
Indien	58	44
Indonesien	61	24
Iran	65	23
Italien	79	4
Japan	79	2
Kenya	61	96
Nord-Korea	70	90
Süd-Korea	70	5
Mexiko	72	7

LAND	Lebenserwartung	Einwohner/TV
Morokko	65	21
Burma	55	592
Pakistan	57	73
Peru	65	14
Philippinen	65	9
Polen	73	4
Rumänien	72	6
Russland	69	3
Süd-Afrika	64	11
Spanien	79	3
Sudan	53	23
Taiwan	75	3
Thailand	69	11
Türkei	70	5
Ukraine	71	3
Großbritannien	76	3
USA	76	1
Venezuela	75	6
Vietnam	65	29

Fernsehen verlängert das Leben!(!?)



Allgemeine Kriterien für Kausalität

- Effektgröße **deutlich**
- Effekt **passt in zeitliche Reihenfolge**
- Effekt in unabhängigen Studien **reproduzierbar**
- Effekt zeigt **Dosis-Wirkungs-Beziehung**
- Effekt **operational manipulierbar**: (Effekt verändert sich bei Hinzufügen und Entfernen der Ursache)
- Effekt **konsistent mit dem Kenntnisstand** der Substanzwissenschaft.
- Effekt ist **spezifisch** – d.h. andere Ursachen können ausgeschlossen werden.

(modifiziert nach Sir Bradford Hill 1965)