Planung einer Studie

Dr. Dirk Hasenclever
IMISE, Leipzig

Dirk.Hasenclever@IMISE.uni-Leipzig.de

Medizinischer Hintergrund

- Die perkutane Ethanolinjektion stellt ein effektives therapeutisches Verfahren bei Patienten mit einem inoperablen Hepatozellulären Karzinom (HCC) dar.
- Insbesondere Patienten mit relativ kleinen (< 5 cm) und einzelnen HCC-Tumoren profitieren von dieser Therapie.
- Außer den allgemeinen, relativ niedrigen Risiken einer Leberpunktion kann es durch die Injektion von Ethanol zu einer heftigen Schmerzreaktion durch Austreten von Ethanol aus dem Stichkanal kommen.
- Manche Autoren propagieren daher die Injektions-therapie zur Applikation größerer Mengen Ethanol in Allgemeinnarkose durchführen zu lassen.
- Die Schmerzreaktion scheint vor allem bei Injektion größerer Mengen Alkohol aufzutreten.

Zwei Verfahren zur Ethanolinjektion

- Sonografie mit orientierender Festlegung des Punktionsweges
- Prämedikation mit 0,2 mg/kg KG Piritranid intravenös
- Sorgfältige Hautdesinfektion und steriles Abdecken
- Festlegung des Zugangsweges mit dem sterilen Punktionsschallkopf
- Lokalanästhesie der Haut (Xylocain 1%)
- Langsames Vorführen der Spezialnadel für Ethanolinjektion unter Gabe von Xylocain 1% zur Anästhesie des Punktionskanals (max. 15 ml) bzw. im Kontrollarm Injektion derselben Menge Xylocain 1% über die Anästhesienadel und anschließend Vorführen der Spezialnadel für Ethanolinjektion durch das vorher anästhesierte Gewebe
- Anschließend Injektion von Ethanol in das HCC über die liegende Nadel; die Menge richtet sich dabei nach der Tumorgröße: Dabei wird die zu injizierende Menge Ethanol anhand der Tumorgröße nach folgender Formel berechnet: 4/3 p (r + 0,5)3 cm3. Die maximale Menge Ethanol pro Injektion beträgt 50 ml. Nach Injektion verbleibt die Nadel für weitere 2 Minuten, um ein Zurücklaufen des Ethanols durch den Stichkanal zu vermeiden
- Beim Rückzug der Nadel erneut Injektion von 2-3 ml Xylocain 1%

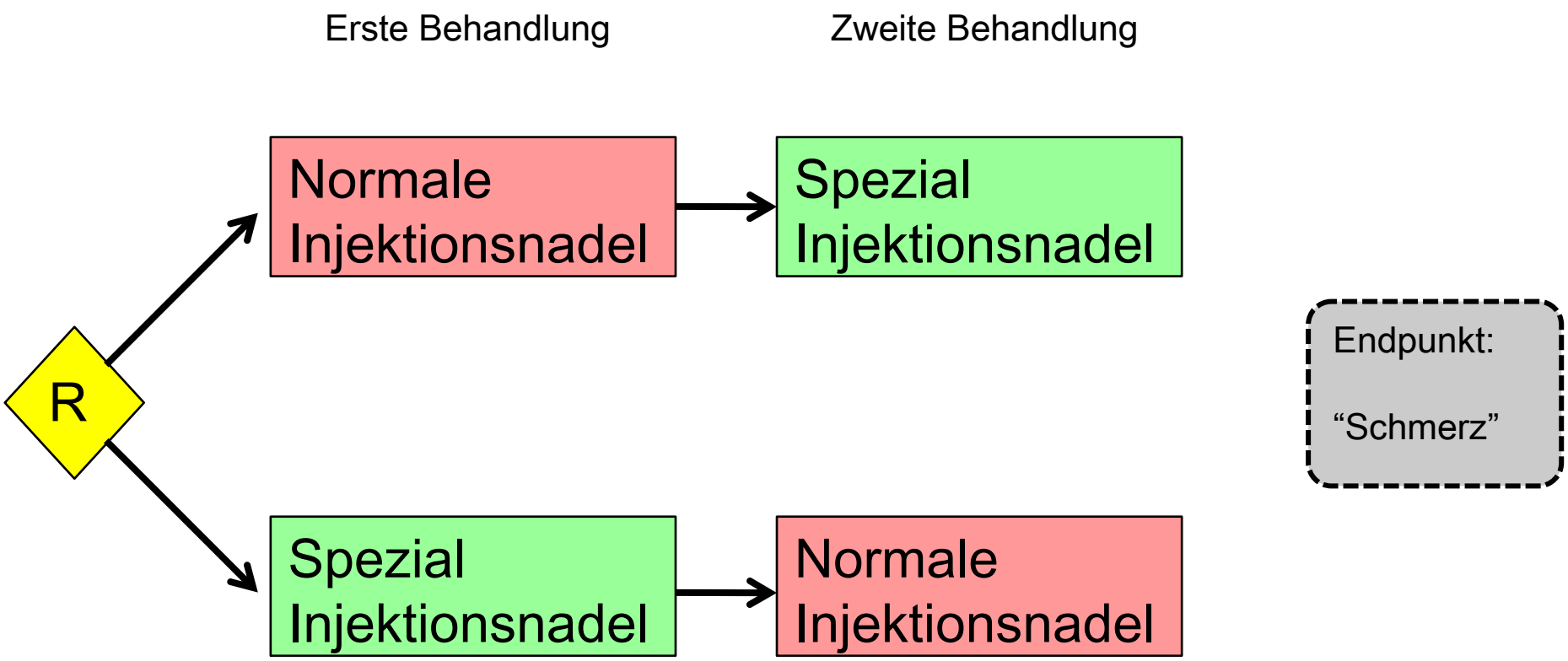
Ziel

- Zeige, dass durch die Spezialnadel einen klinischen Vorteil insbesondere bei der Vermeidung von Schmerzen hat.

Studiendesign

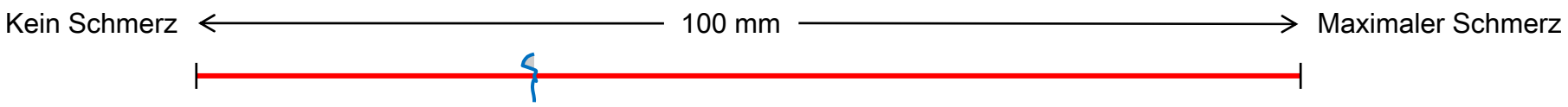
- Die Studie erfolgt im **Cross-over-Design**.
- Alle Patienten werden mit beiden Lokalanästhesie-methoden behandelt.
- Durch das Cross-Over wird angestrebt die interindividuelle Varianz der Patienten bezüglich Schmerzeinschätzung und klinischer Situation als Störgröße auszuschalten.
- Um etwaige Periodeneffekte auszumitteln, wird die Reihenfolge nach einem Zweierblock-Randomisationsschema festgelegt.
- Damit werden engmaschige Zwischenauswertungen (alle zwei Patienten) möglich.

Studiendesign-Schema: AB-BA Cross-over



Hauptendpunkt

- Der Studie soll eine aussagekräftige und klinisch leicht interpretierbare Hauptzielgröße zugrunde gelegt werden.
- Dazu definieren wir, wann ein **klare klinische Präferenz für eine der Methoden** vorliegt.
- Hauptkriterium ist dabei die Differenz im maximalen subjektiven Schmerzempfinden auf einer Visuellen Analog Skala (VAS).



Hauptendpunkt

- Wie sind Differenzen auf der VAS Schmerzskala zu interpretieren?
- Mehrere Autoren [Wallenstein SL et. al. (1980), Powell CV et al. (2001), Collins SL (1997), DeLoach LJ et al. (1998), Todd KH & Funk JP (1996), Todd KH et al. (1996), Kelly AM (1998)] haben die minimal bedeutsame Differenz einer VAS Schmerzmessung bestimmt.
- Die Ergebnisse schwanken zwischen 9 mm und 20 mm.

Ann Emerg Med. 2001 Jan;37(1):28-31._ Links

Determining the minimum clinically significant difference in visual analog pain score for children. Powell CV,Kelly AM, Williams A.
Department of Emergency Medicine, Sunshine Hospital, Melbourne, Australia.

STUDY OBJECTIVE: We sought to determine the minimum clinically significant difference in visual analog scale (VAS) pain score for children.
METHODS: We performed a prospective, single-group, repeated-measures study of children between 8 and 15 years presenting to an urban pediatric emergency department with acute pain. On presentation to the ED, patients marked the level of their pain on a 100-mm nonhatched VAS scale. At 20-minute intervals thereafter, they were asked to give a verbal categoric rating of their pain as "heaps better," "a bit better," "much the same," "a bit worse," or "heaps worse" and to mark the level of pain on a VAS scale of the same type as used previously. A maximum of 3 comparisons was recorded for each child. The minimum clinically significant difference in VAS pain score was defined as the mean difference between current and preceding scores when the subject reported "a bit worse" or "a bit better" pain.
RESULTS: Seventy-three children were enrolled in the study, yielding 103 evaluable comparisons in which pain was rated as "a bit better" or "a bit worse." The minimum clinically significant difference in VAS score was 10 mm (95% confidence interval 7 to 12 mm).
CONCLUSION: This study found the minimum clinically significant difference in VAS pain score for children aged 8 to 15 years (on a 100-mm VAS scale) to be 10 mm (95% confidence interval 7 to 12 mm). In studies of populations, differences of less than this amount, even if statistically significant, are unlikely to be of clinical significance.

Hilfskriterien

- Um diese interpretative Unschärfe zu reduzieren, werden drei Hilfskriterien hinzugezogen:
  - die Einschätzung der Schmerzproblematik durch den Arzt auf einer 5 Punkte Skala (ordinal (0-4)
  - Wurden zusätzliche Schmerzmittel eingesetzt ja/nein
  - Wurde mindestens 80% der geplanten Minimaldosis des injizierten Ethanols erreicht ja/nein

Definition: Klinische Präferenz

- **Klinische Präferenz** für eine der beiden Methoden liegt vor, wenn
  - VAS Differenz ≥ 20 mm UND alle Hilfskriterien zeigen keine Präferenz in die andere Richtung
- ODER
  - VAS Differenz ≥ 10 mm UND alle Hilfskriterien zeigen keine Präferenz in die andere Richtung UND mindestens ein Hilfskriterium zeigt eine gleichsinnige Präferenz.
- Sind diese Bedingungen für keine der beiden Methoden erfüllt, liegt klinische Indifferenz vor.

Statistik

- Die Präferenzergebnisse folgen einer zu schätzenden trinomialen Verteilung mit den drei Ausprägungen:
  - indifferent,
  - Vorteil alte Methode,
  - Vorteil neue Methode

und entsprechenden zugrundeliegenden Wahrscheinlichkeiten p0,p1,p2.

- Als zusammenfassendes klinisch interpretierbares Maß ergibt sich:
- NNT = number needed to treat = 1/(p2-p1) = mittlere Anzahl Patienten, die man behandeln muss, bis ein Patient von der neuen Methode profitiert.

(Dabei ist p2-p1 = Netto Anteil von Patienten, die von der neuen Methode profitieren.)

- **Statistische Methodik**
- Da p0,p1,p2 statistisch abhängig sind und zudem ein Kehrwert berechnet werden muss, ist NNT mit klassischen frequentistischen Methoden schwer zu schätzen. Daher wird hier das Bayesianische Paradigma der Statistik zugrundegelegt, in welchem die gewünschten Schätzungen nebst zugehörigen credible intervals mit Hilfe der BUGS Software (MCMC-Methode) leicht bestimmt werden können.
- Es wird ein konstanter, nicht informativer Prior zugrundegelegt (Dirichlet Verteilung mit Parametern (1,1,1)).

Statistische Methodik

- Die Präferenzergebnisse folgen einer zu schätzenden trinomialen Verteilung mit den drei Ausprägungen: indifferent, Vorteil alte Methode, Vorteil neue Methode und entsprechenden zugrundeliegenden Wahrscheinlichkeiten p0,p1,p2.
- Als zusammenfassendes klinisch interpretierbares Maß ergibt sich:
- NNT = number needed to treat = 1/(p2-p1) = mittlere Anzahl Patienten, die man behandeln muss, bis ein Patient von der neuen Methode profitiert. (Dabei ist p2-p1 = Netto Anteil von Patienten, die von der neuen Methode profitieren.)

- Da p0,p1,p2 statistisch abhängig sind und zudem ein Kehrwert berechnet werden muss, ist NNT mit klassischen frequentistischen Methoden schwer zu schätzen. Daher wird hier das Bayesianische Paradigma der Statistik zugrundegelegt, in welchem die gewünschten Schätzungen nebst zugehörigen credible intervals mit Hilfe der BUGS Software (MCMC-Methode) leicht bestimmt werden können.

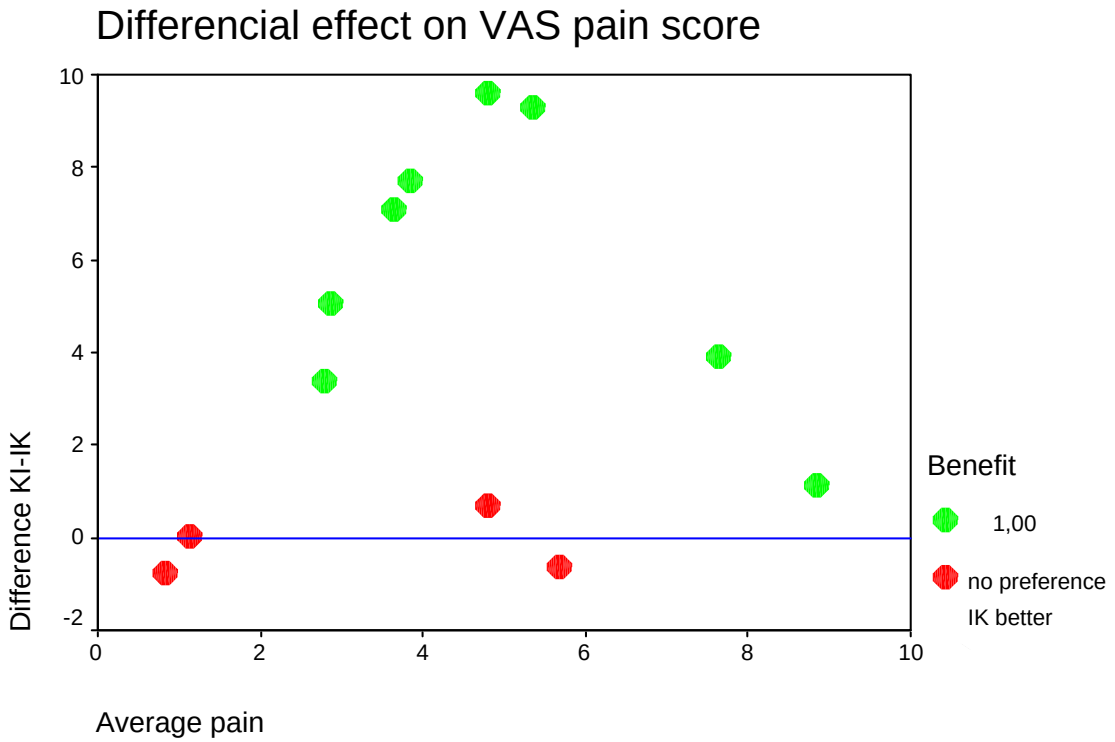
Überblick Patienten/Drop-outs

- Total number of patients randomised: 16
  - Excluded: 3
  - Evaluable: 13

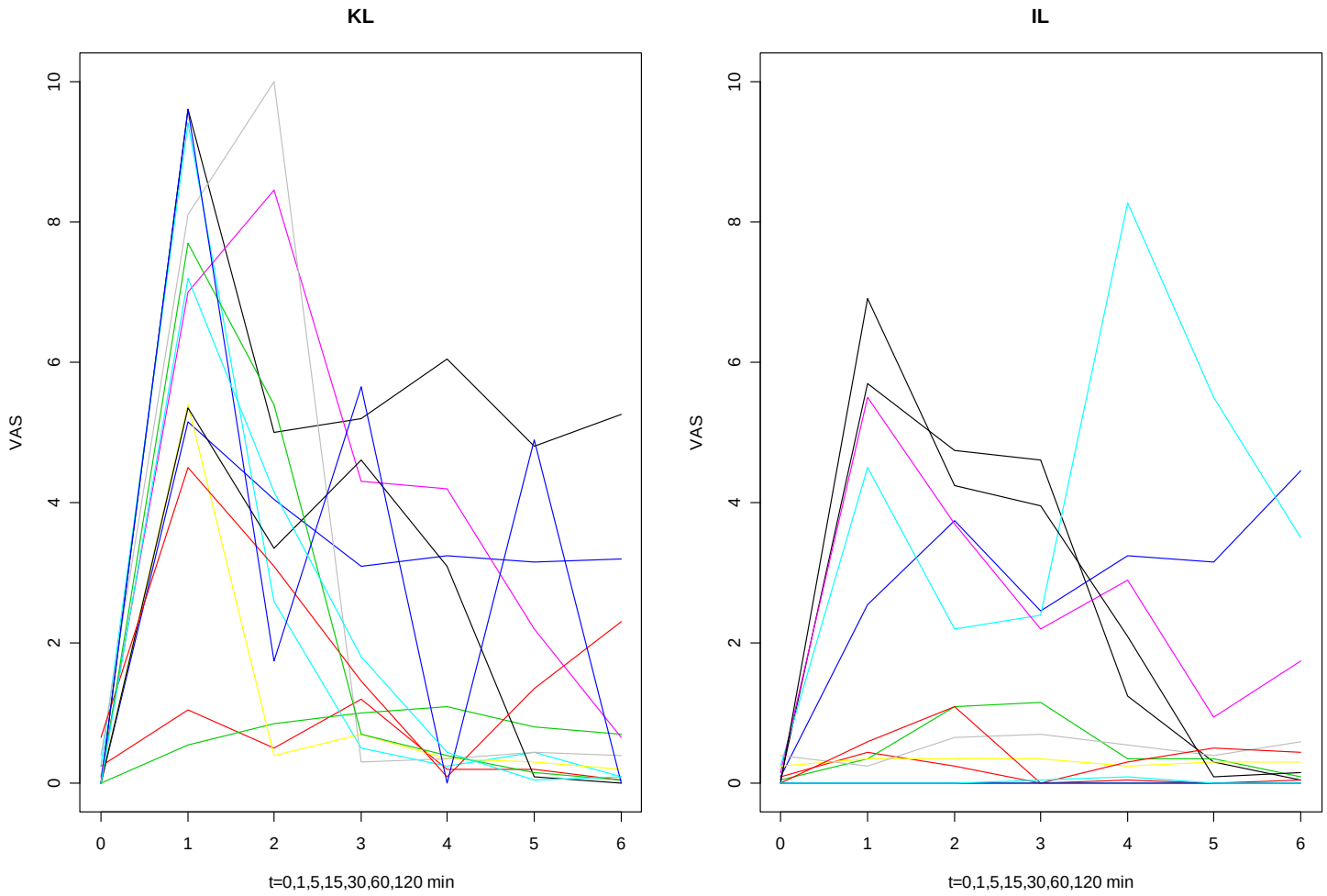
- Reasons for exclusion:
- Pat #1: Patient did not receive second injection due to protocol violation.The first injection with conventional anaesthesia was discontinued due to pain.
- Pat #2: Patient did not receive any injection because the involvement site could no longer be seen with sonography.
- Pat #12: Patient did not receive any injection because no blood supply at involvement site seen with sonography and thus no treatment indication.
- There is no evidence of bias excluding these patients since outcome in patients that received at least one injection is consistent with benefit from ILA.
- Pat #8: Patient too old (85 years) for formal study inclusion. **But included into the analysis**. Benefit for ILA documented.

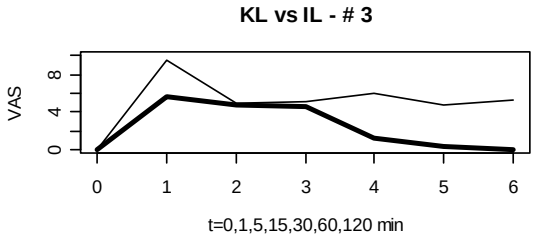
Klinische Präferenzen

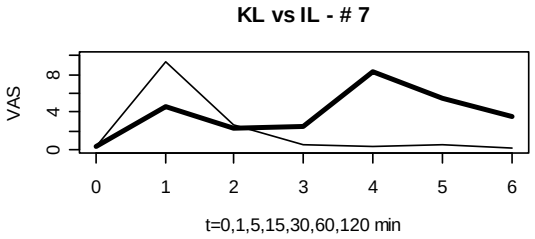
- Daten: IK better 9
- IK=KI 4
- KI better 0

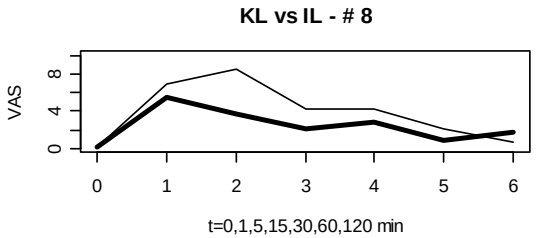


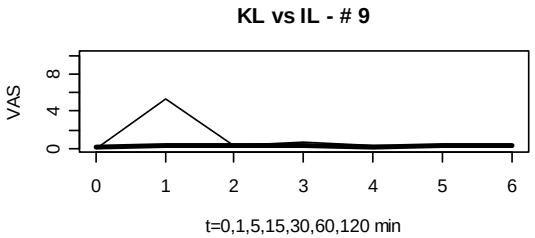
Schmerzverläufe

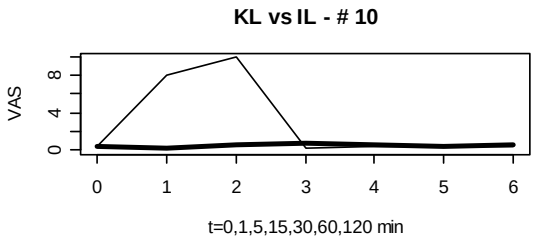


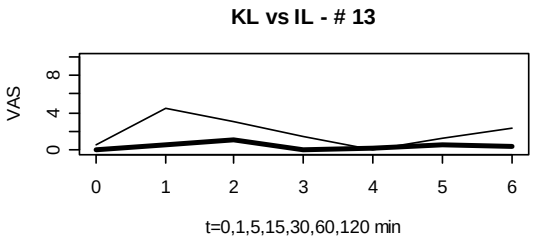

KL vs IL - # 3
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

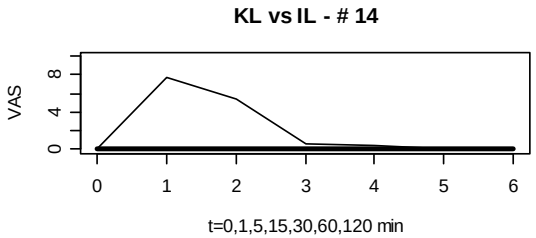

KL vs IL - # 7
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

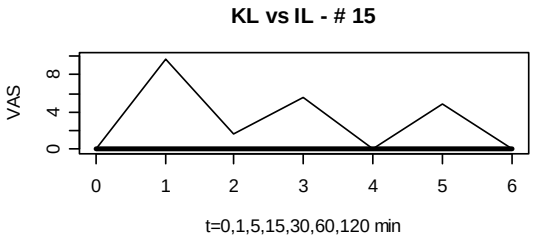

KL vs IL - # 8
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

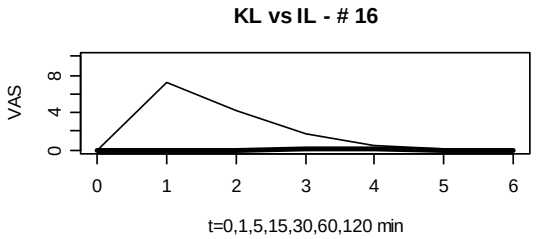

KL vs IL - # 9
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min


KL vs IL - # 10
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

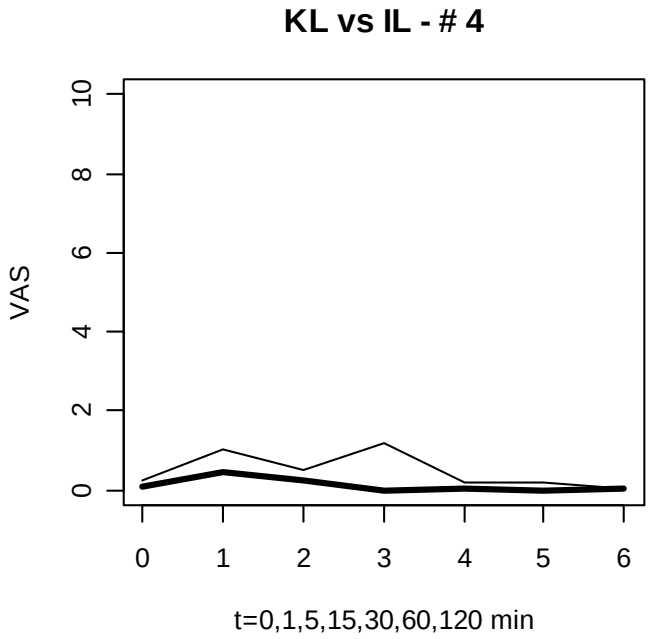

KL vs IL - # 13
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

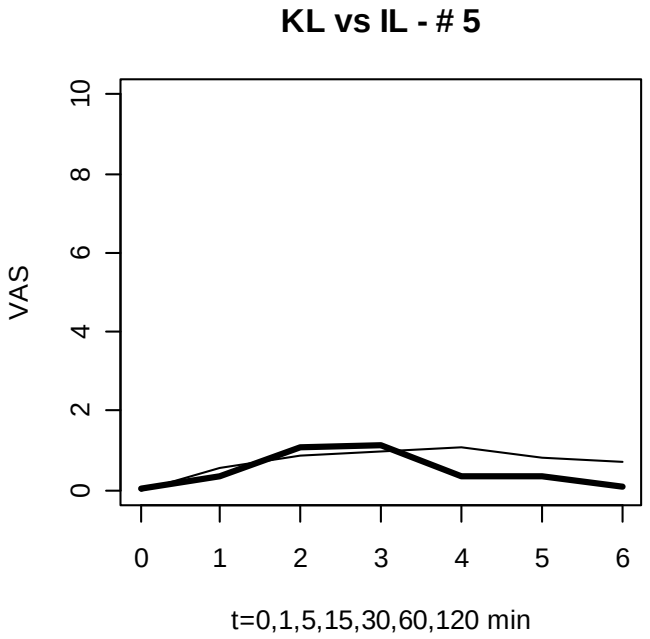

KL vs IL - # 14
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min


KL vs IL - # 15
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

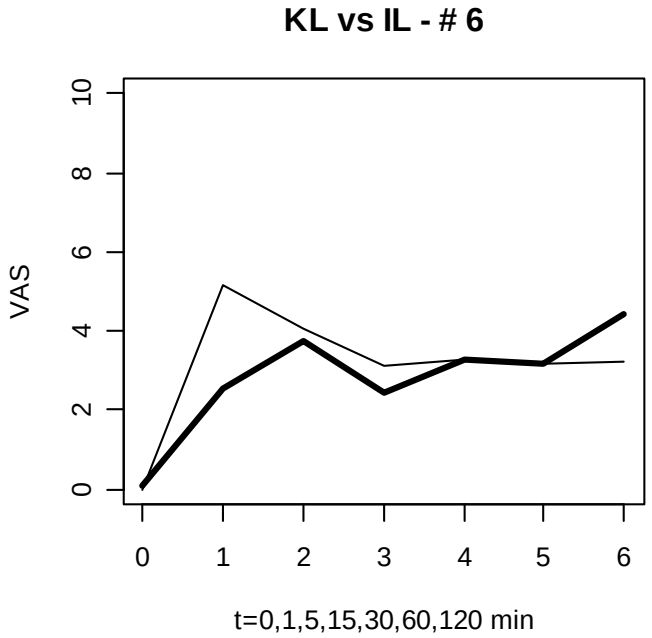

KL vs IL - # 16
VAS
0
4
8
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

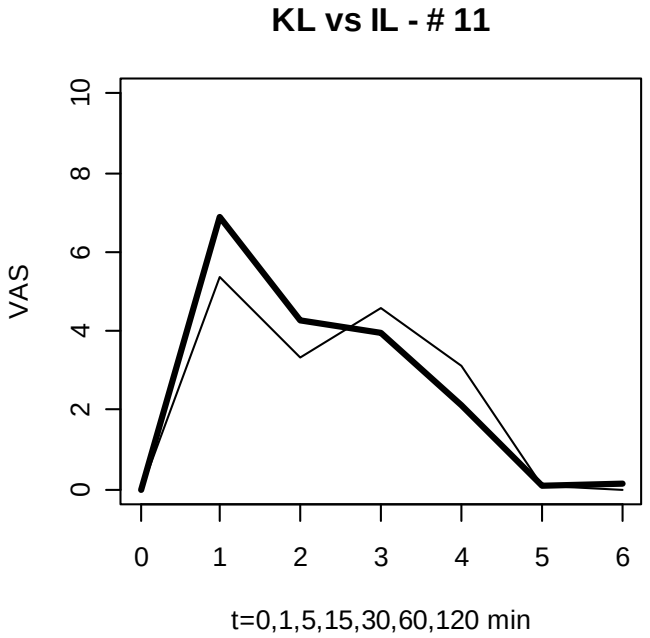
Benefit


KL vs IL - # 4
VAS
0
2
4
6
8
10
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min


KL vs IL - # 5
VAS
0
2
4
6
8
10
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

Gleich


KL vs IL - # 6
VAS
0
2
4
6
8
10
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min


KL vs IL - # 11
VAS
0
2
4
6
8
10
0
1
2
3
4
5
6
t=0,1,5,15,30,60,120 min

Ethanol in % Soll

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
ILPROZ - KLPROZ	Negative Ränge	2[a]	4,00	8,00
	Positive Ränge	9[b]	6,44	58,00
	Bindungen	2[c]		
	Gesamt	13		

a. ILPROZ < KLPROZ

b. ILPROZ > KLPROZ

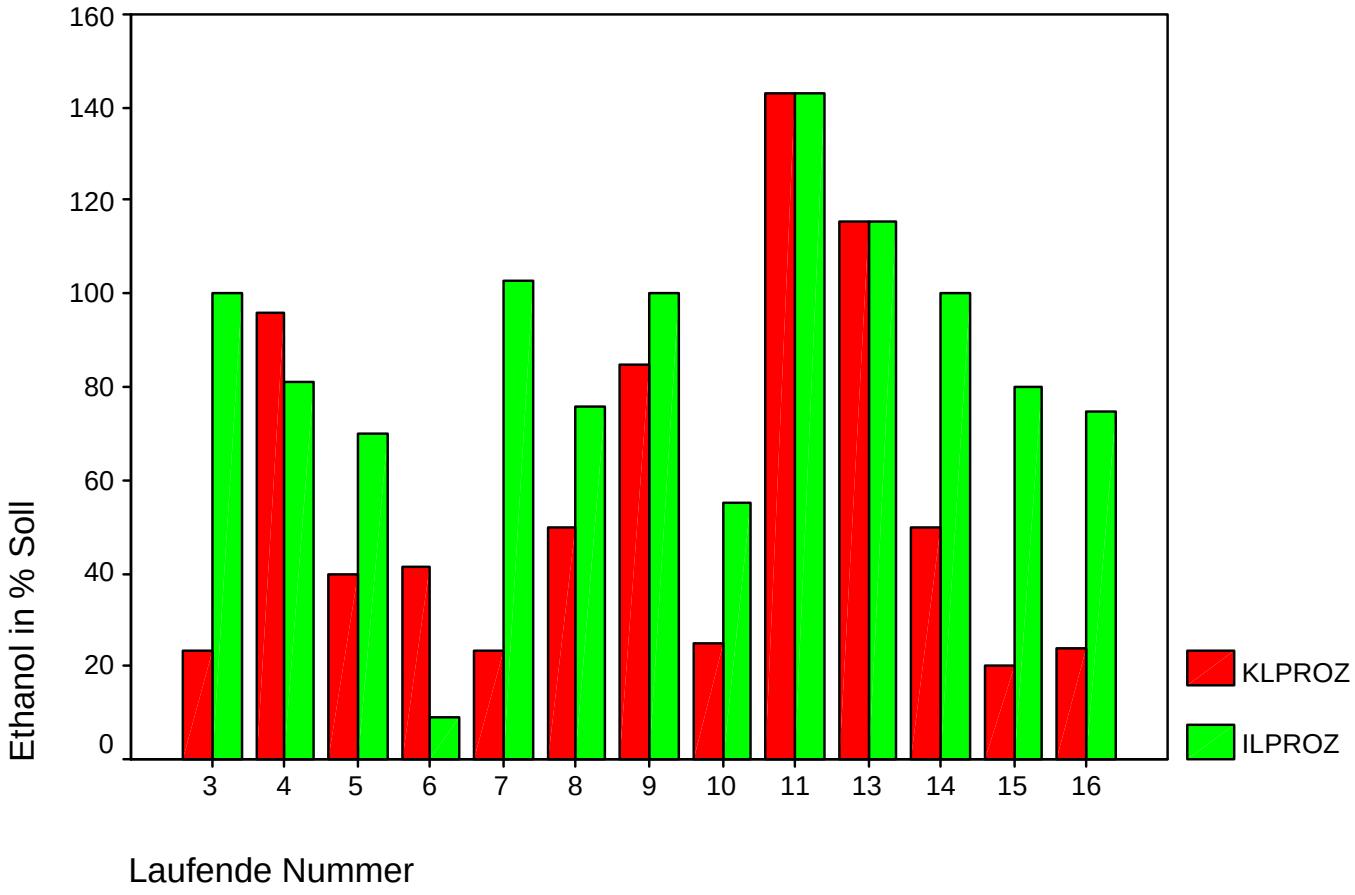
c. KLPROZ = ILPROZ

Statistik für Test[b]

	ILPROZ - KLPROZ
Z	-2,224[a]
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,026

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Wilcoxon-Test



Bayesianische Analyse

Analysis of primary endpoint (WINBUGS)

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample	
delta	0.625	0.1372	9.924E-4		0.3316	0.6356	0.8593	10001	100000
nnt	1.705	1.311	0.007899		1.163	1.573	3.009	10001	100000
nnt5	0.00348	0.05889	3.177E-4		0.0	0.0	0.0	10001	100000
s00	0.9998	0.01549	1.041E-4		1.0	1.0	1.0	10001	100000
s01	0.9992	0.02792	1.534E-4		1.0	1.0	1.0	10001	100000
s02	0.9963	0.06088	3.372E-4		1.0	1.0	1.0	10001	100000
s03	0.9837	0.1266	7.52E-4		1.0	1.0	1.0	10001	100000
s04	0.9394	0.2386	0.001525		0.0	1.0	1.0	10001	100000

95% credible interval for the difference delta of probabilities pr(IK>KI)-pr(KI>IK) 0.625 [0,33 ; 0,86]
Non informative posterior probability for
Delta > 0 : 99,98%
Delta > 0.3: 98,37%
Numbers need to treat (for benefit with IK) nnt: 1,71 [1,16 ; 3,01]
osterior probability, that nnt<5: 99.65%