

Systematische Irrtümer in wissenschaftlichen Publikationen

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, Essen

IQWiG-Herbst-Symposium 2007

„Irrtümer“

in Publikationen oder in Studien ?

in der Sache oder in der Interpretation ?

in Studien – wegen schlechter Methodik ?

in Studien – trotz guter Methodik ?

in Übersichten – wegen unzureichender Studien ?

„Autopsy“ of a decade of errors. Retrolentale Fibroplasie

Jacobson / Feinstein JCE 1992

Bias ?

interne Validität

(Sortierungskriterium für Evidenzhierarchien)

(führen Studienergebnisse zu systematisch fehlerhaften Antworten zu der Frage, die in der Studie bearbeitet wird ?)

- **umfassend (wenn auch nicht abschließend) erforscht**
- **reguliert**
- **standardisiert**
- **Beispiele für Irrtümer sind Legion**

systematische Irrtümer

externe Validität

führen Studienergebnisse zu systematisch fehlerhaften Aussagen zu „Fragen“,

die in der Studie **nicht bearbeitet wurden ?**

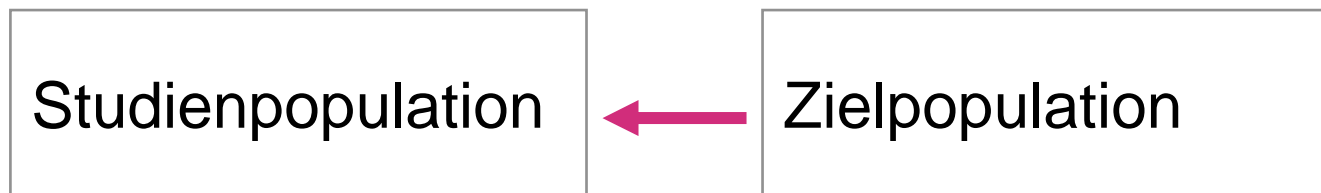
zu deren Klärung die Studie aber eigentlich gemacht wurde

Sind „Fehler“ relevant ?

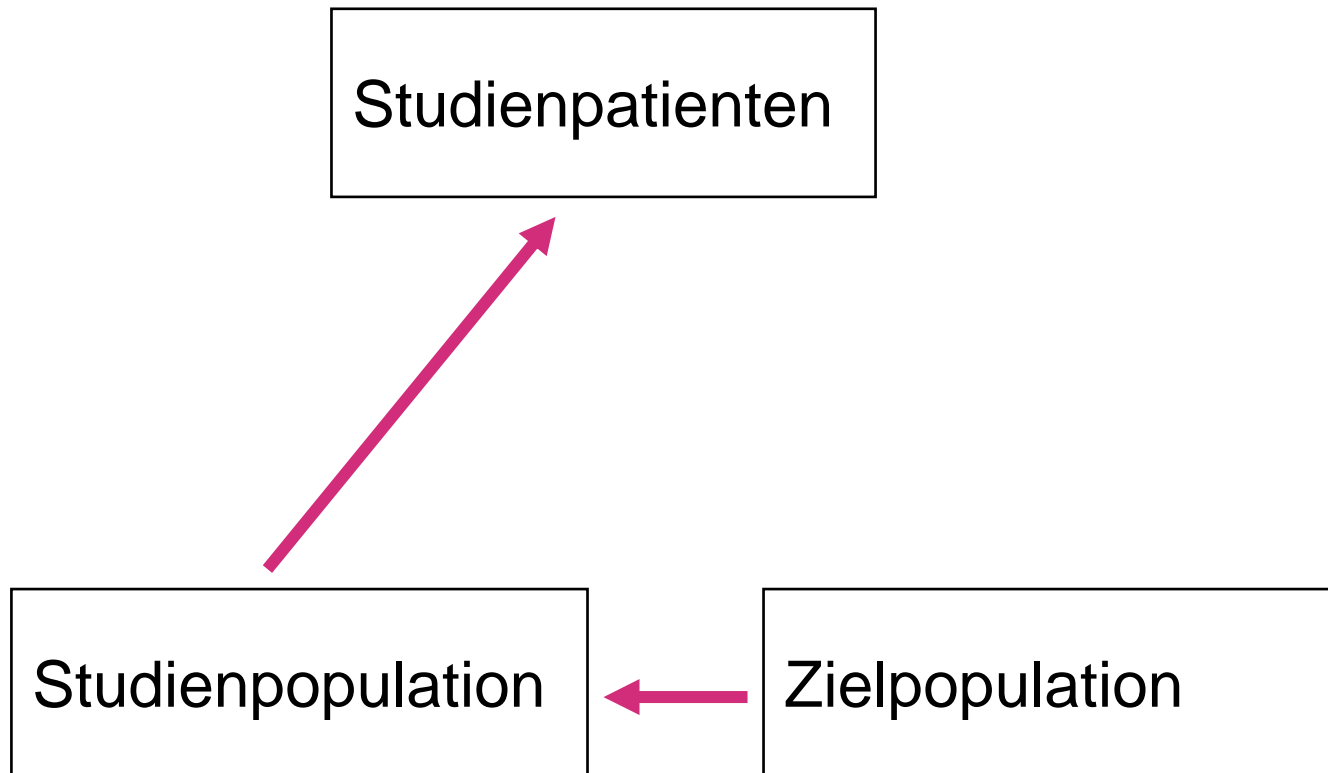
Bedeutung externer Validität

Zielpopulation

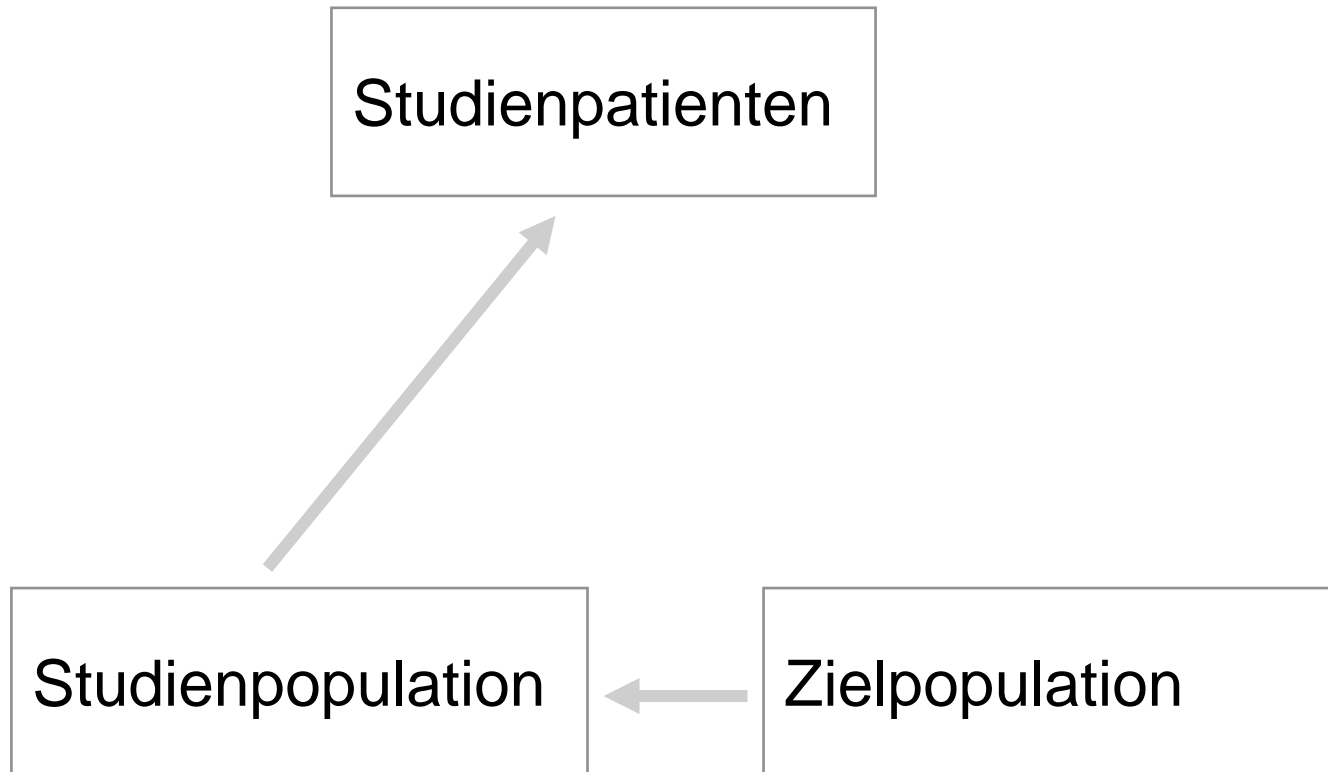
Bedeutung externer Validität



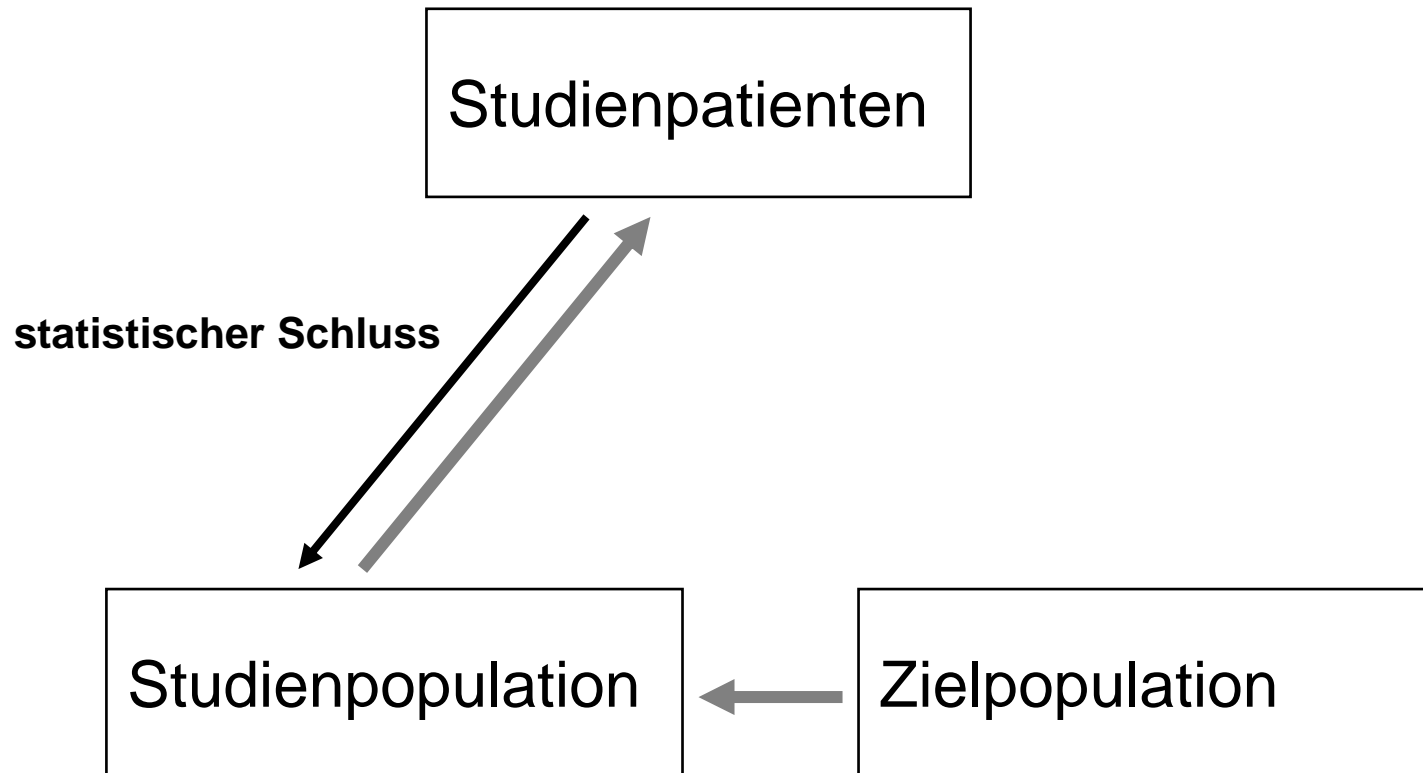
Bedeutung externer Validität



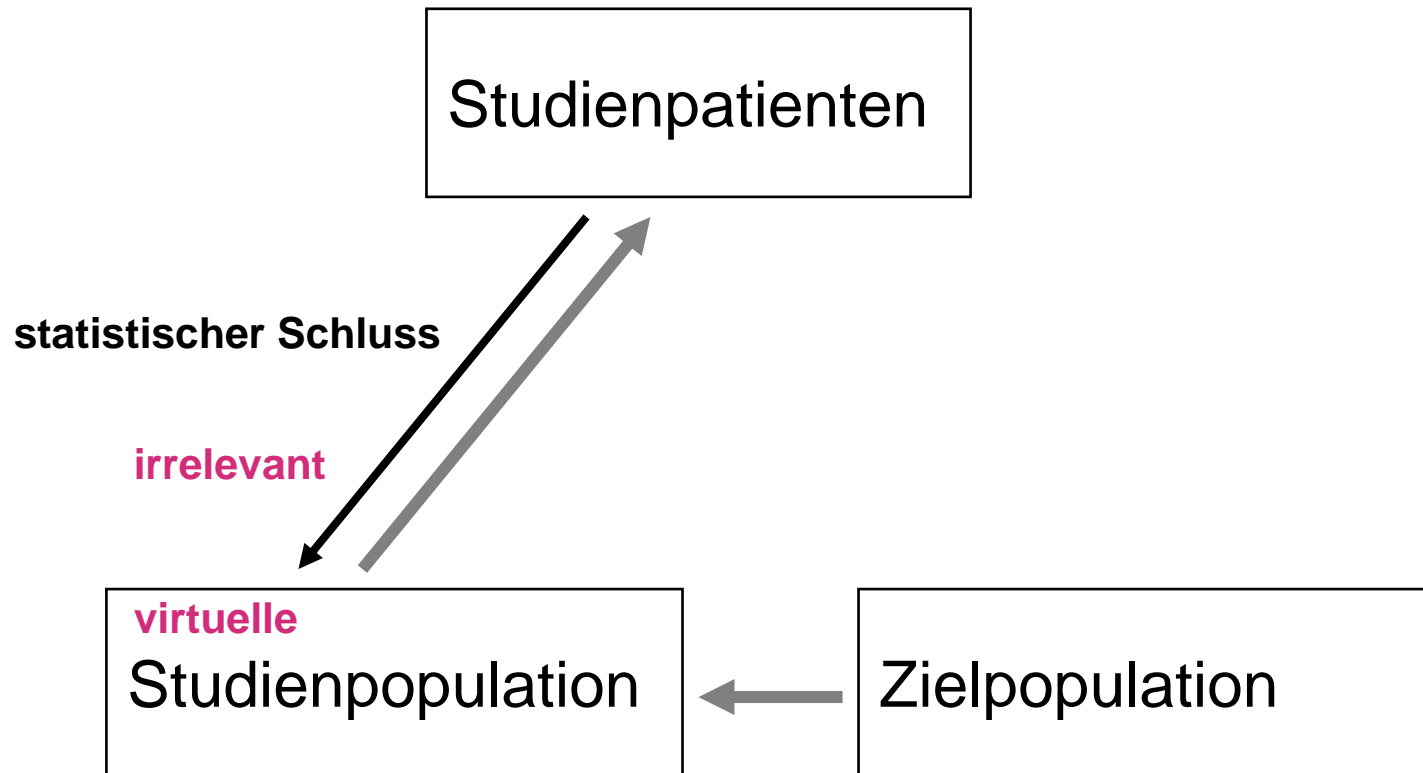
Bedeutung externer Validität



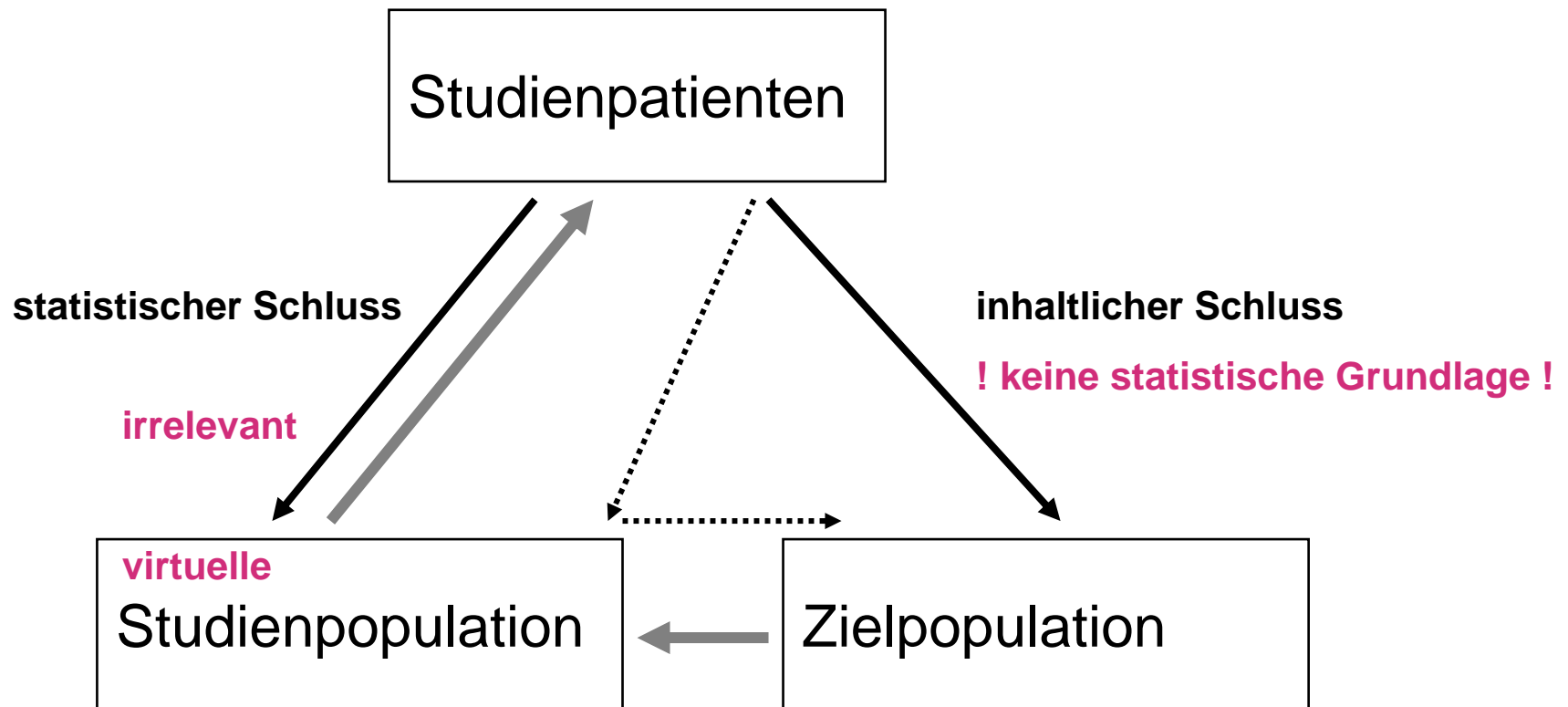
Bedeutung externer Validität



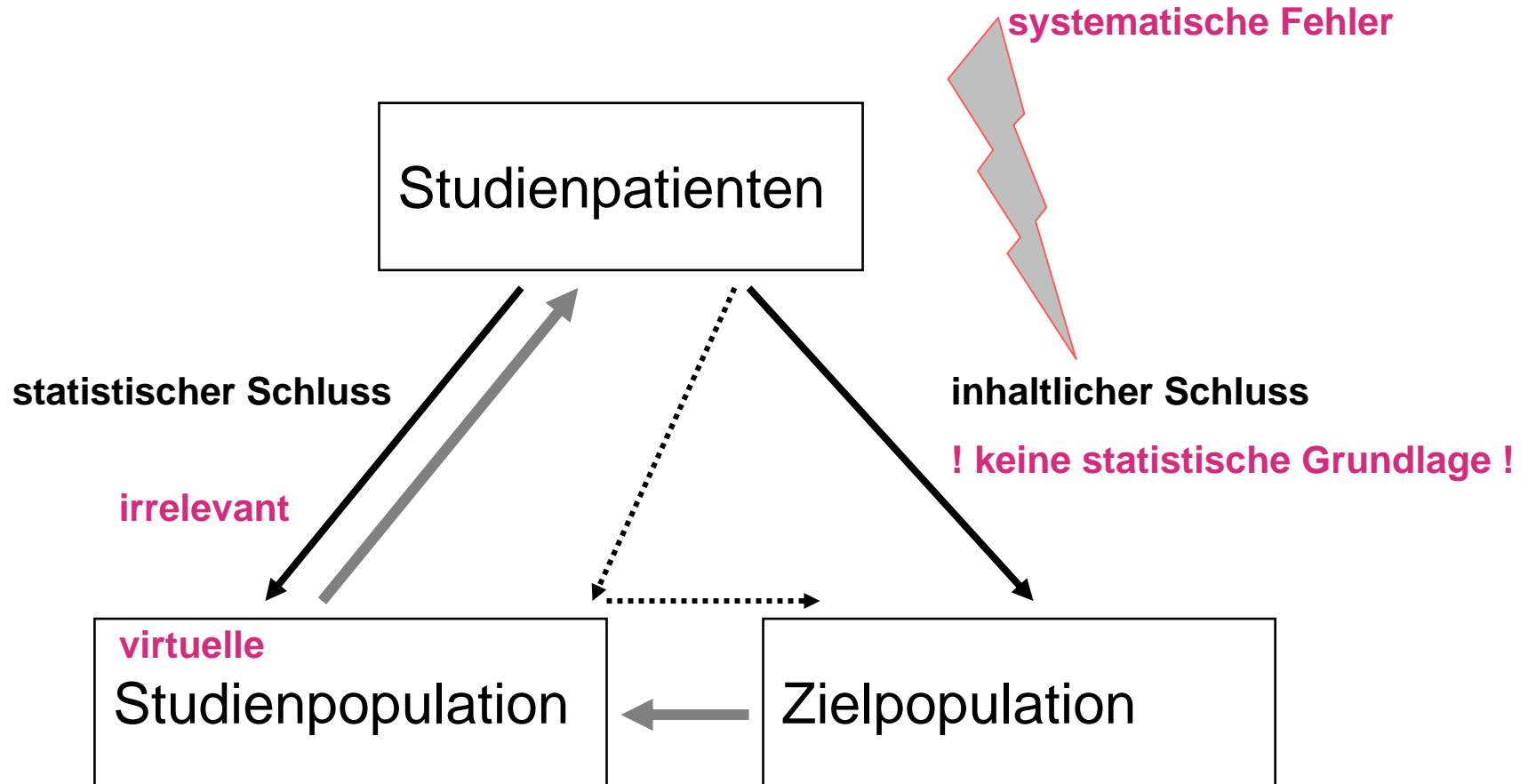
Bedeutung externer Validität



Bedeutung externer Validität



Bedeutung externer Validität



externe Validität

von großer Bedeutung

wenig systematisch bearbeitet

teilweise sehr oberflächlich und mit wenig Sachverstand diskutiert

keine Standards

keine Checklisten

wenig gute Beispiele

Eckpunkte

externe Validität

lohnt sich nur, auf der Basis methodisch sorgfältiger (intern valider) Studien zu diskutieren (proVIS)

ist die Frage nach einer „Effektmodifikation“:

Also nicht: Sind die Patienten anders, sondern: ist der Therapie**Effekt** in einer anderen Population anders bzgl. Wirksamkeit und / oder Schaden

Achtung: Nicht Bias !

Achtung: Nicht = Übertragbarkeit („IN and OUT“)

zur Effektmodifikation

Relevance of clinical trial results in myocardial infarction to medical practice: comparison of four year outcome in participants of a thrombolytic trial, patients receiving routine thrombolysis, and those deemed ineligible for thrombolysis

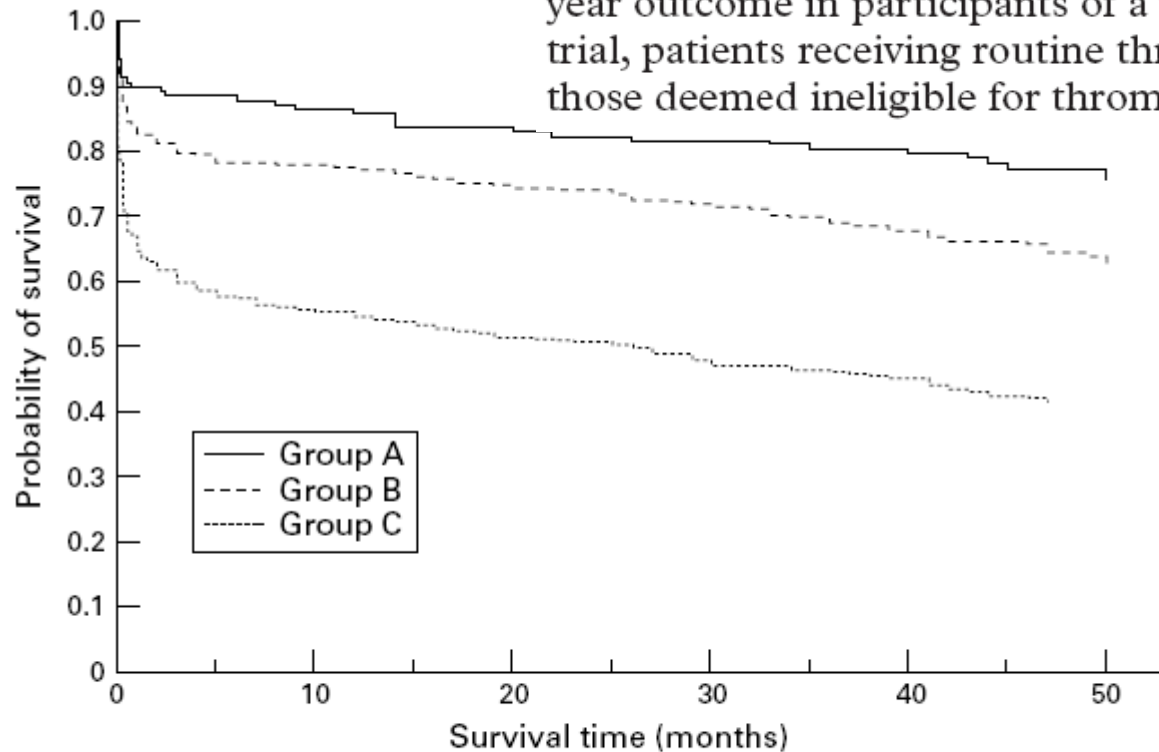
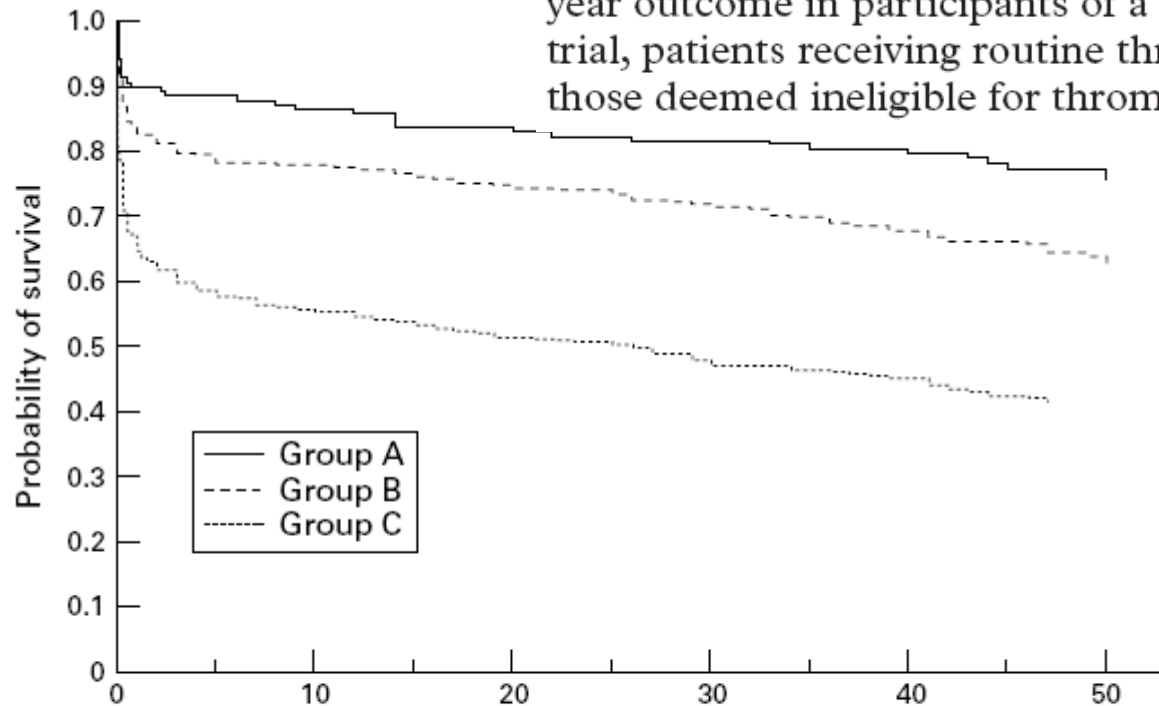


Figure 1 Unadjusted survival curves using Cox regression in patients enrolled into a thrombolytic trial (group A), those given non-trial thrombolysis (group B), and those deemed ineligible for thrombolysis (group C).

zur Effektmodifikation

Relevance of clinical trial results in myocardial infarction to medical practice: comparison of four year outcome in participants of a thrombolytic trial, patients receiving routine thrombolysis, and those deemed ineligible for thrombolysis



„Our findings raise doubts about the validity of the “evidence base” for thrombolytic treatment for the generality of patients with myocardial infarction.“

Brown et al. Heart 81, 1999, 598-602

zur Effektmodifikation

Ereignisrate Kontrolle (%)	10	1		
Ereignisrate Intervention (%)	5	0,5		

zur Effektmodifikation

Ereignisrate Kontrolle (%)	10	1		
Ereignisrate Intervention (%)	5	0,5		
RR	0,5	0,5		

zur Effektmodifikation

Ereignisrate Kontrolle (%)	10	1		
Ereignisrate Intervention (%)	5	0,5		
RR	0,5	0,5		
ARR (%-Punkte)	5	0,5		
NNT	20	200		

zur Effektmodifikation

Ereignisrate Kontrolle (%)	10	1	10	1
Ereignisrate Intervention (%)	5	0,5	9,5	0,5
RR	0,5	0,5	0,95	0,5
ARR (%-Punkte)	5	0,5	0,5	0,5
NNT	20	200	200	200

Ansatzpunkte

Repräsentativität

**R. sichert externe Validität, ist aber nicht realisierbar
(Einverständnis, Zeit)**

Anteil eingeschlossener Patienten

z.B. 1:200 bei Karotisstenosen, Schlaganfall

Erinnerung: Effektmodifikation !

**Ergebnisunterschiede zwischen randomisierten und nicht-
randomisierten Studien**

(s. Cochrane Review, Kunz et al. 2007)

interne und externe Validität ?

interne <-> externe Validität

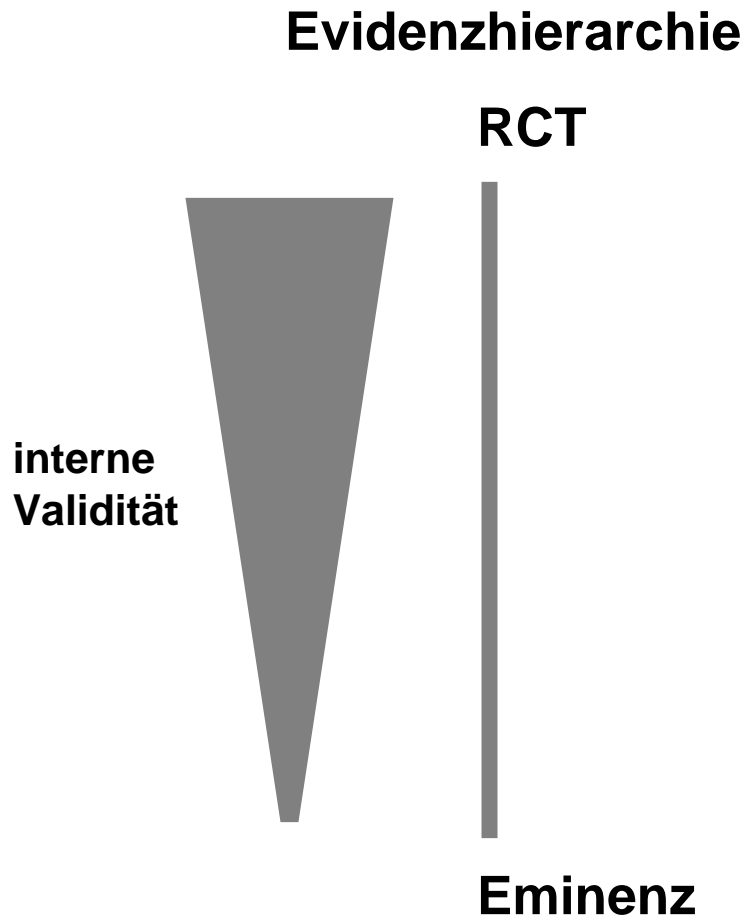
Evidenzhierarchie

RCT

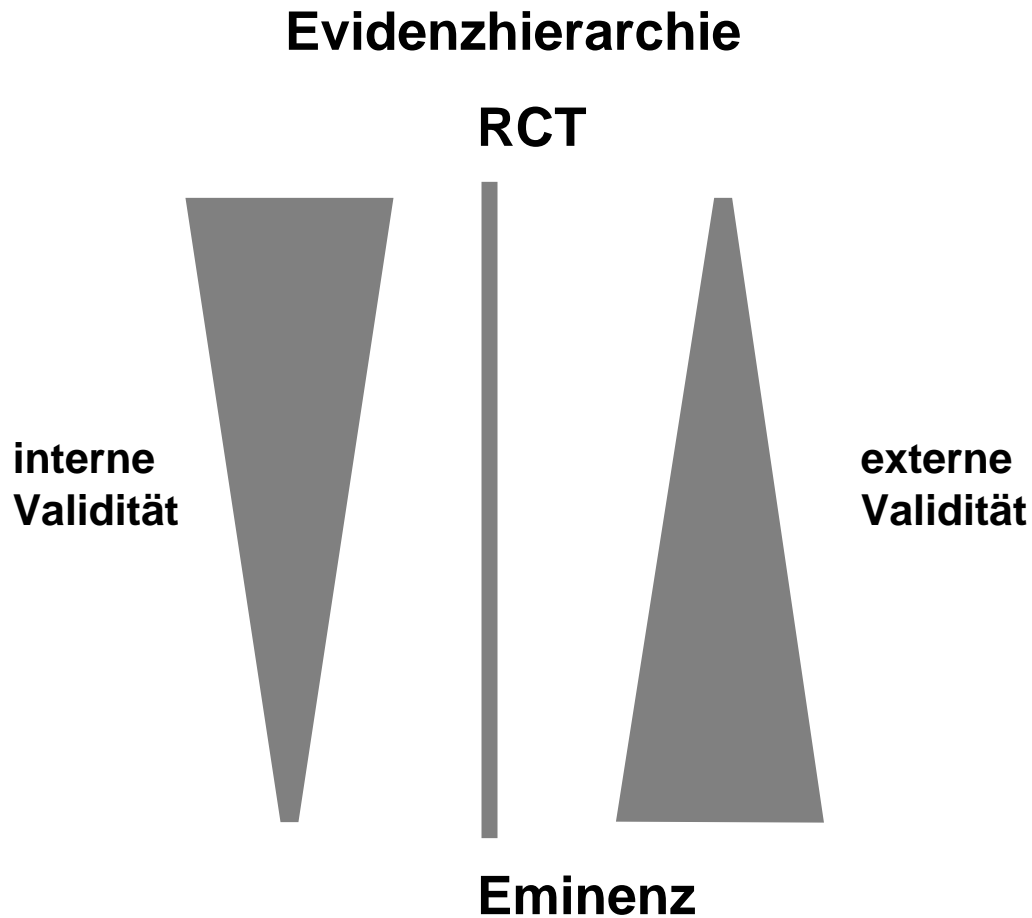


Eminenz

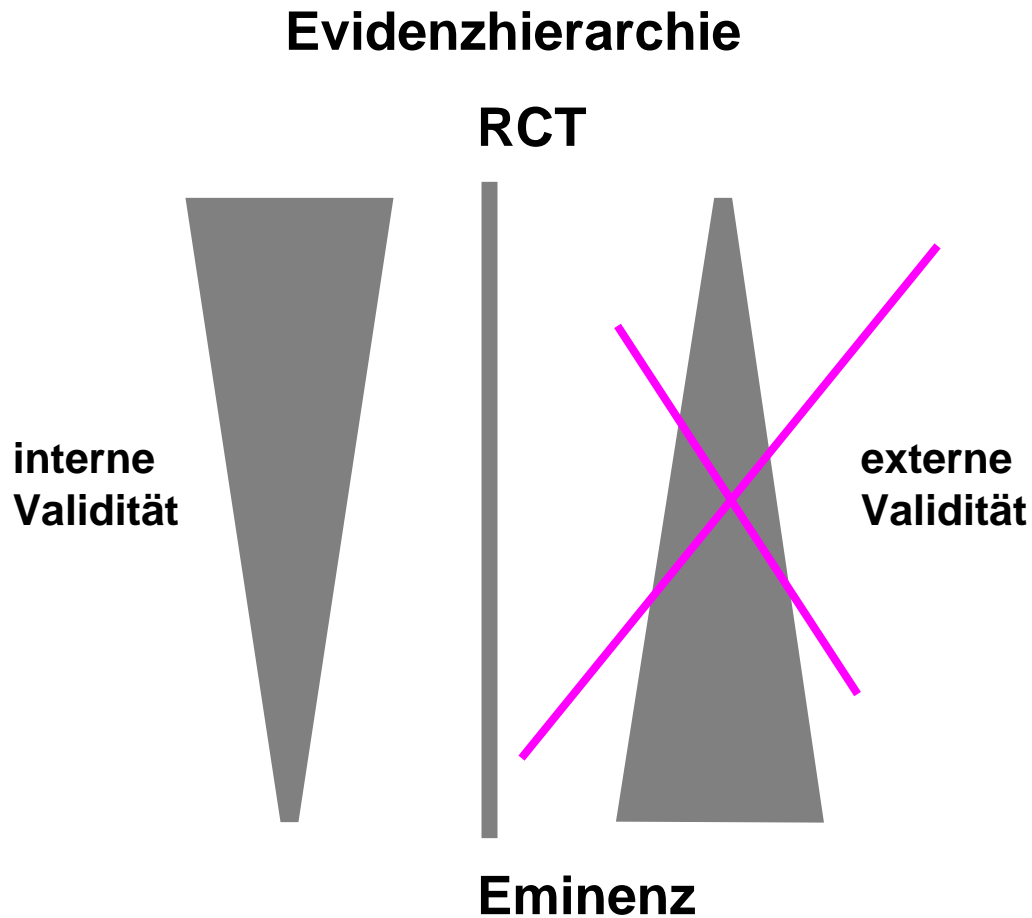
interne <-> externe Validität



interne <-> externe Validität

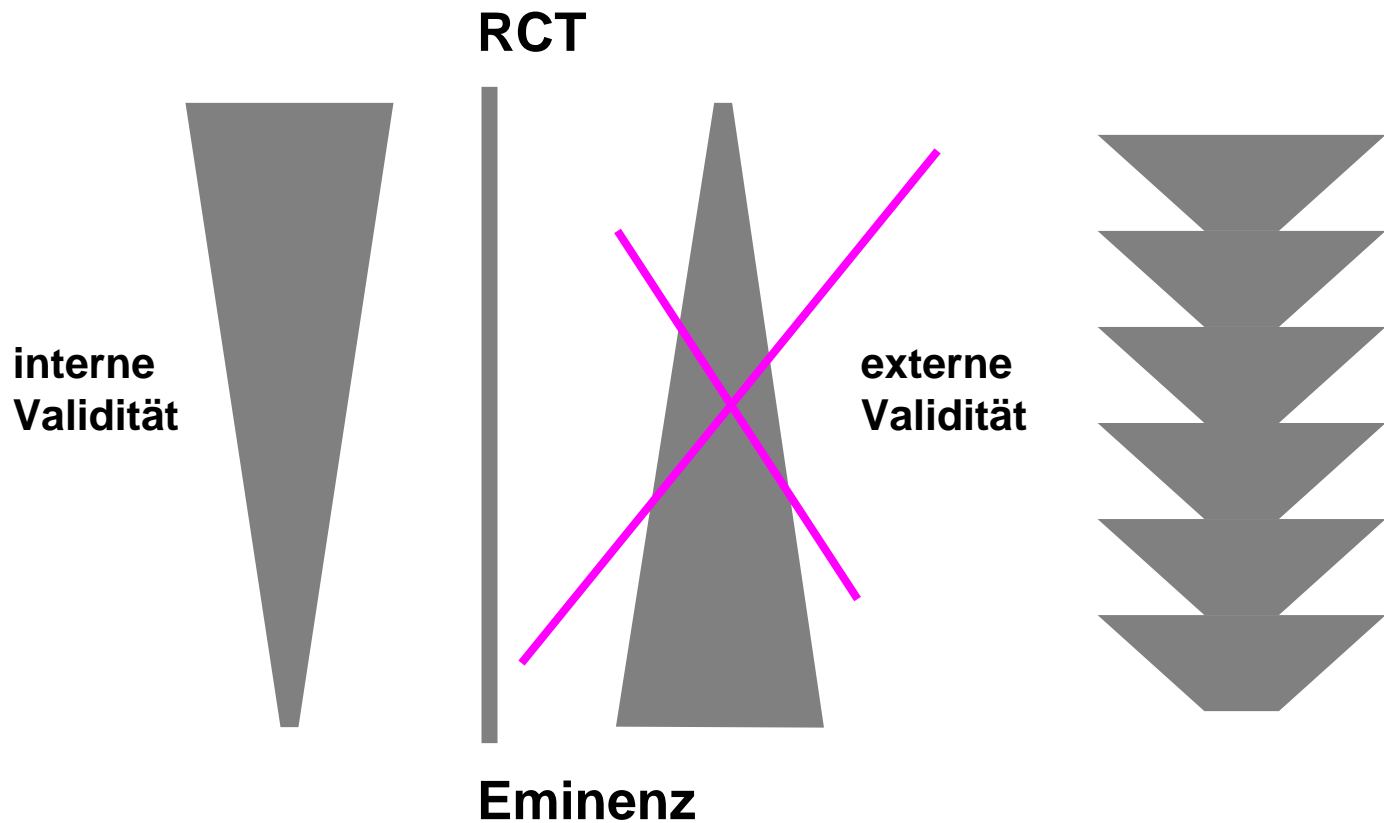


interne <-> externe Validität



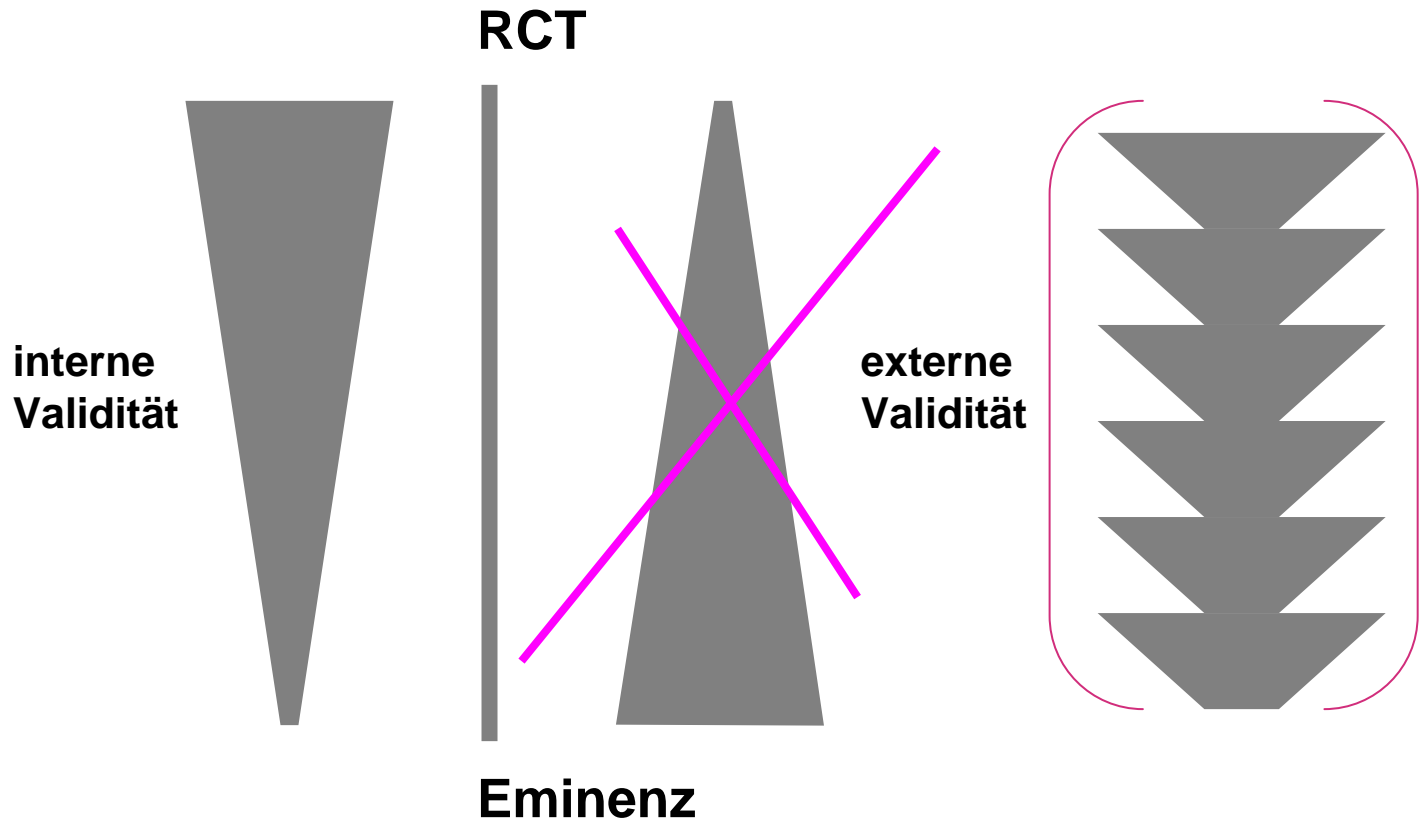
interne <-> externe Validität

Evidenzhierarchie



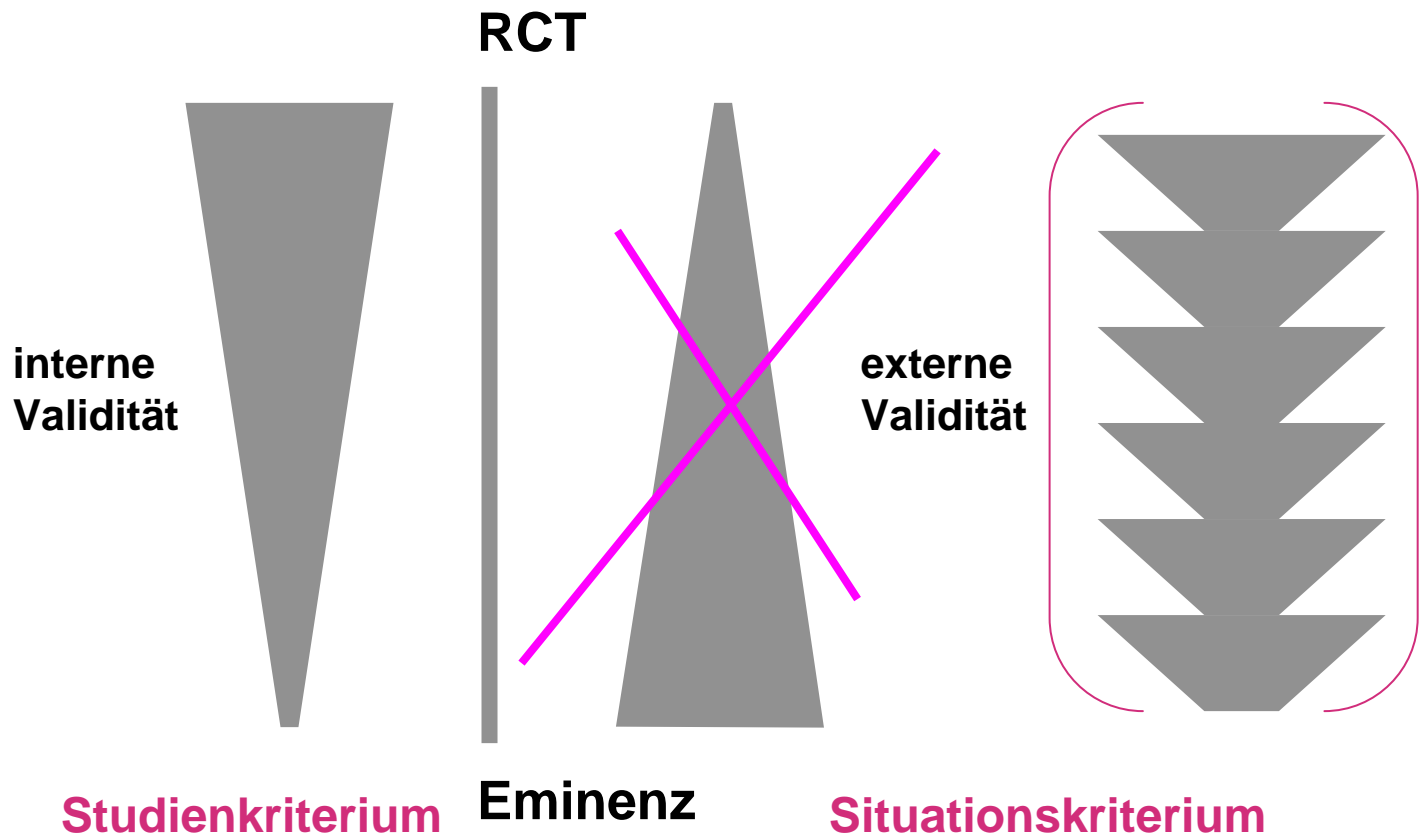
interne <-> externe Validität

Evidenzhierarchie



interne <-> externe Validität

Evidenzhierarchie



externe Validität

ist eine Situationsbewertung, keine Studienbewertung

externe Validität

ist eine Situationsbewertung, keine Studienbewertung

Studie in Klinik bei 60-80jährigen Männern

externe Validität

ist eine Situationsbewertung, keine Studienbewertung

Studie in Klinik bei 60-80jährigen Männern

Achtung: Es geht nicht darum, ob Patienten anders sind, sondern darum, ob zu erwarten ist, dass Effekte anders sind

Männer 55 J	Frauen 60-80	Praxis	Kleinkinder
++	++ bis --	+ bis -	--

externe Validität

ist eine Situationsbewertung, keine Studienbewertung

Studie in Klinik bei 60-80jährigen Männern

Achtung: Es geht nicht darum, ob Patienten anders sind, sondern darum, ob zu erwarten ist, dass Effekte anders sind

Männer 55 J	Frauen 60-80	Praxis	Kleinkinder
++	++ bis --	+ bis -	--

(NB: es gibt Studien, die für keine Anwendungssituation extern valide sind
→ K.O.-Kriterien)

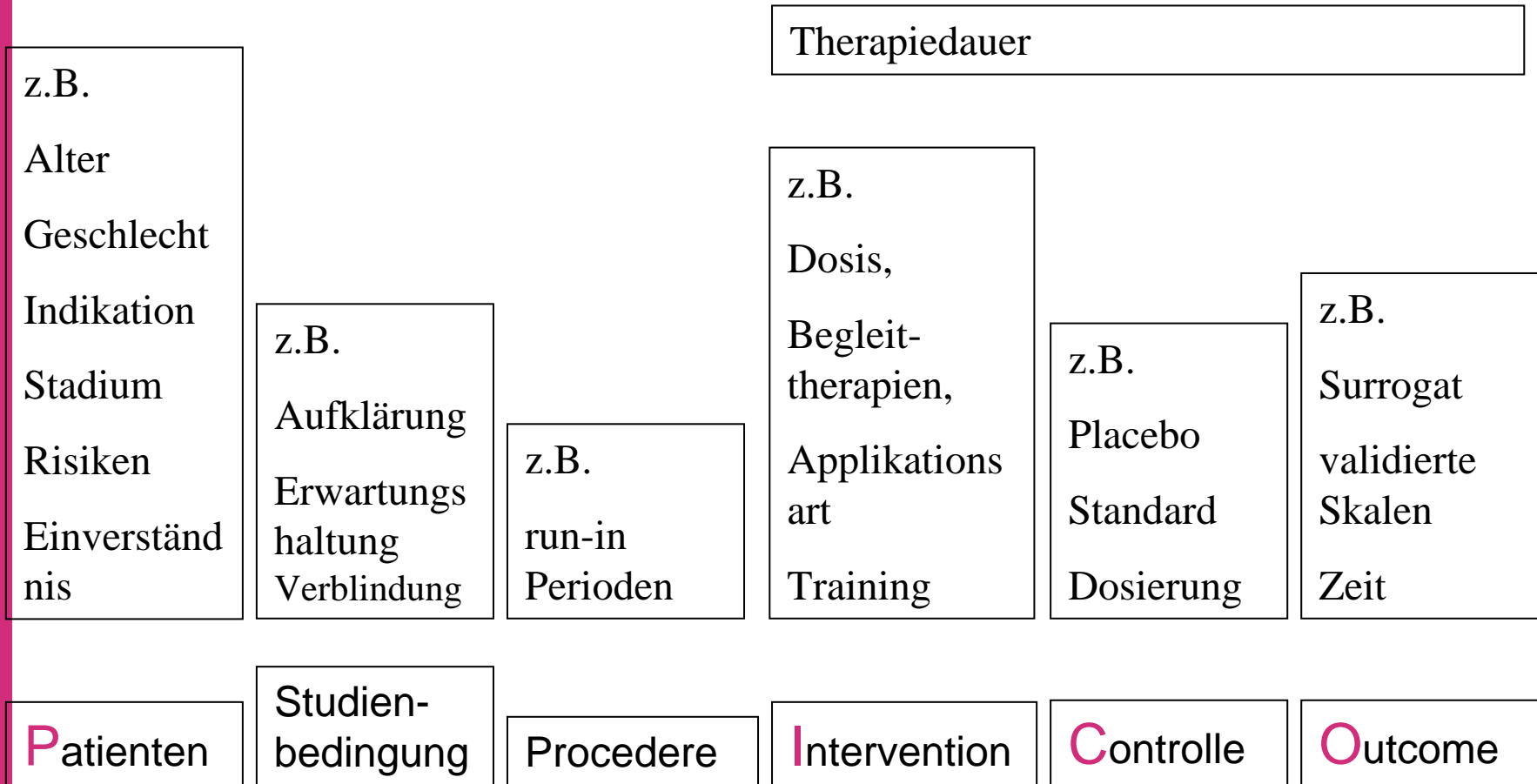
konkrete Fragen

Wie (wo) unterscheiden sich intern valide Studien (proVIS) von der Praxis (dem „Alltag“) ?

Ist das relevant ?

Kann man das ändern ?

PICO et al.



PICO et. al

	Einschluß	Studien- bedingung	Procedere	Inter- vention	Kontrolle	Outcome
relevant	Je nach Situation	??	ja	Je nach Situation	ja	Je nach Situation
zu ändern	jein	nein	ja	jein	ja	jein

PICO et. al

	Einschluß	Studien- bedingung	Procedere K.O.	Inter- vention	Kontrolle K.O.	Outcome
relevant	Je nach Situation	??	ja	Je nach Situation	ja	Je nach Situation
zu ändern	jein	nein	ja	jein	ja	jein

Fazit

- Die Übertragung von Studienergebnissen auf Patienten / Situationen **kann** zu (systematischen) Fehlern führen
- Externe Validität ist ein Situations-, **kein** Studienkriterium
- Studien sollten keine Maßnahmen implementieren, die in der Praxis nie auftreten (Beispiel run-in Perioden).
- Es ist sinnvoll, Berichtsstandards zu Studiendetails zu fordern, die für die Bewertung der externen Validität wichtig sind können
- Die Forderung nach Bewertungsstandards ist verständlich, aber unrealistisch
- Primär wird es aber um eine fachliche Bewertung gehen, die sinnvoller Weise dem Ausschlussprinzip folgt.
- Viele Aspekte externer Validität sind unbekannt und Aussagen spekulativ
- Die Forderung nach mehr Forschung (z.B. zu relevanten Effektmodifikatoren) ist richtig.
DIES ist eine wesentliche Aufgabe für die Versorgungsforschung
- Die Herausforderung der Studienplanung liegt darin, Aspekte der externen Validität konkret einzubeziehen.
Der Ruf nach „Alltag“ hilft nicht.



Prof. Dr. Jürgen Windeler, 2007





**Was wir überhaupt nicht brauchen:
schlechte Studien.**

Literatur

Camm AJ: Clinical trials of arrhythmia management; Methods or madness. Controlled Clinical Trials 17 (1996) 4S-16S

Jacobson RM, Feinstein AR: Oxygen as a cause of blindness in premature infants: „Autopsy“ of a decade of errors in clinical epidemiologic research. JCE 45, 1992, 1265-87

Kaptchuk TJ: The double-blind randomised, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf ? JCE 54 (2001) 541-549

Rothwell PM: External validity of randomised controlled trials: „To whom do the results of this trial apply ?“ Lancet 365 (2005) 82-93