

# Interne Validität bei RCTs und Non-RCTs

**Prof. Regina Kunz**

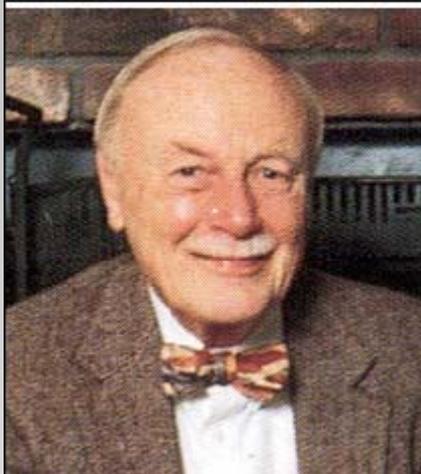
Institut für Klinische Epidemiologie und Biostatistik

Uni-Spital Basel

# Übersicht

1. Weshalb wir randomisierte Studien brauchen
2. Unterschied randomisierte vs. nicht-randomisierte Interventionsstudie
3. Durchführung versus Berichten von Studien
4. Ein neues Verständnis von Qualität

# Frühe Hinweise



Tom Chalmers  
Harvard † 1996

Studien- Methodik	Case Fatality Rate - akuter MI (mean + SE)	
	Kontrolle	Antikoagulation
Historische Kontrollen (n=18)	38.3 $\pm$ 3.1	22.3 + 3.8
Alternierend (n=8)	29.2 $\pm$ 2.8	22.6 + 4.4
Randomisiert (n=6)	19.6 + 4.4	15.4 + 3.1

*N Engl J Med 1977*

# RCTs vs. Non-RCTs bei gleichen Interventionen

15 Studien mit 35 Vergleichen RCT/non-RCT

- 22 Vergleiche: grössere Effekte in Non-RCTs
- 8 Vergleiche: ähnliche Effekte in RCT vs. Non-RCTs
- 4 Vergleiche: kleinere Effekte in Non-RCTs
- 1 Vergleich: reverser Effekt RCT vs. Non-RCTs

**Richtung der Verzerrung ist nicht vorhersagbar**

*Kunz et al, BMJ 1998*



# Zusammenfassung

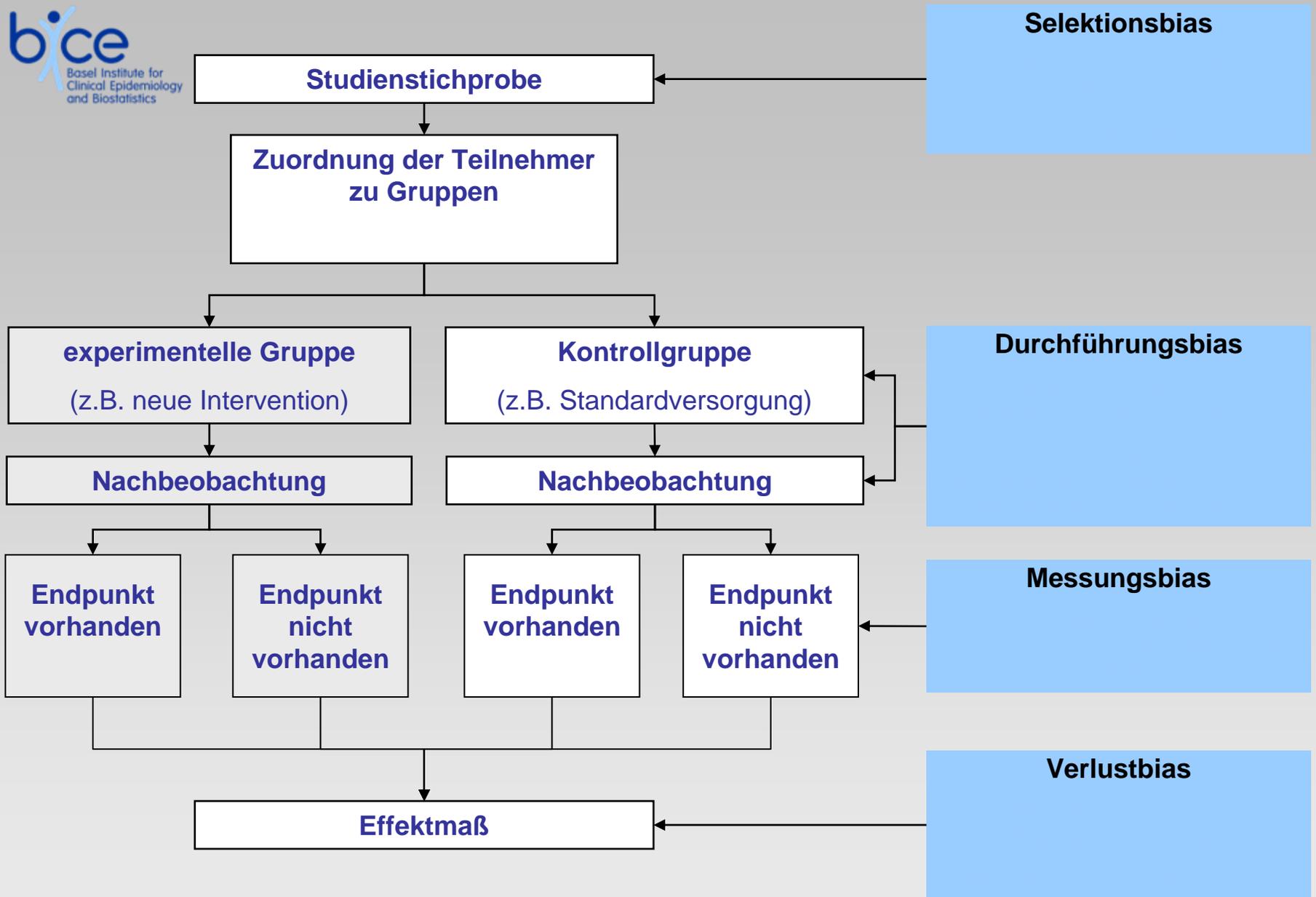
- Es geht um Therapien und andere Interventionen
- Systematische Unterschiede zwischen RCTs und nicht-RCT bei gleichen Therapien
- Wie erklären sich die Unterschiede ?

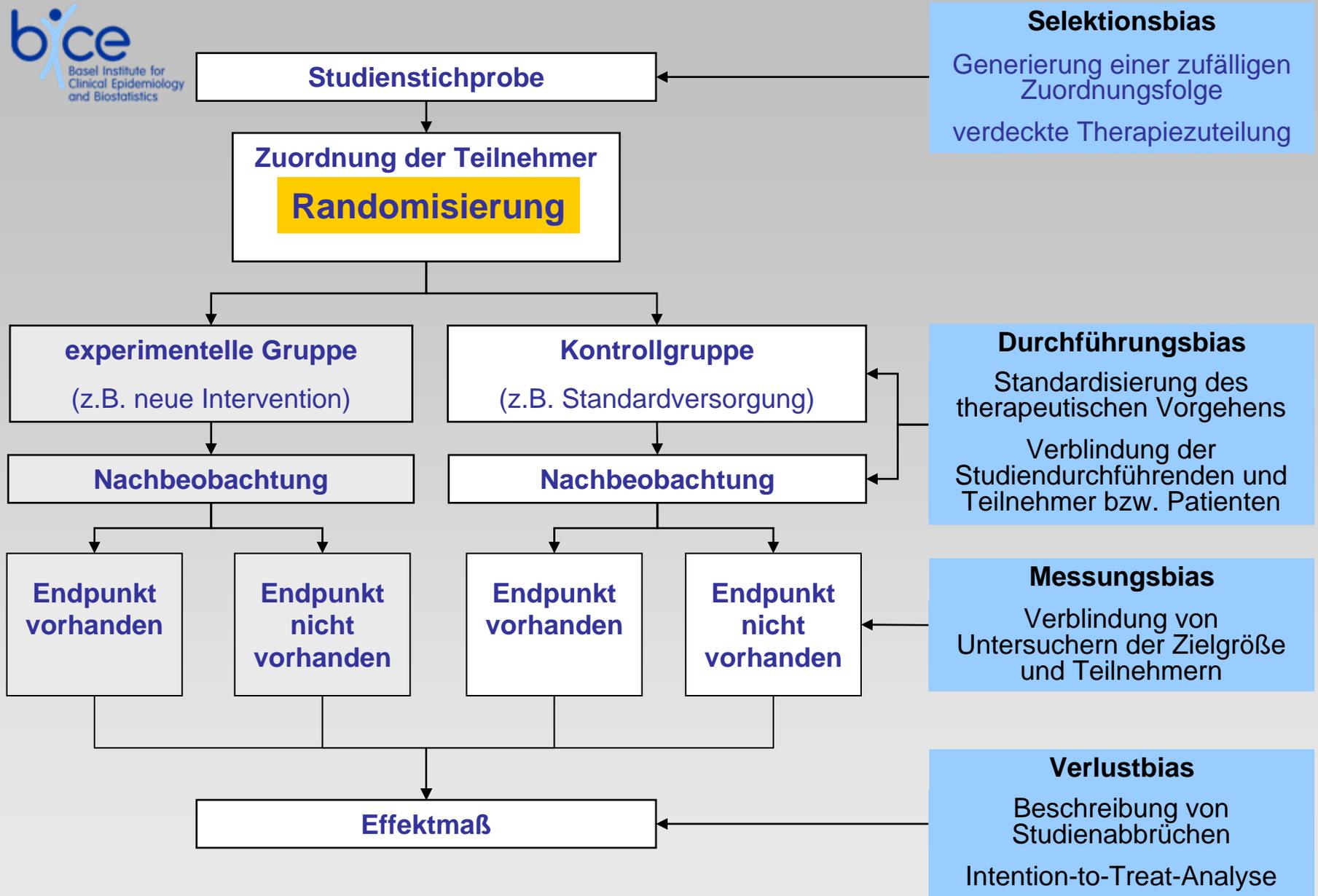
„Integrität der internen Validität“

# Interne Validität = Qualität

Interne Validität beschreibt, ob die Ergebnisse einer Studie von der Test-Intervention herrühren und nicht *durch Zufall* oder *andere Faktoren* zustande kamen

Interne Validität hängt davon ab, wie gut eine Studie bei der Planung und Durchführung systematische Fehler [*Bias*] ausschalten konnte





The Nurses' Health Study, established in 1976 by Dr. Frank Speizer, and the Nurses' Health Study II, established in 1989 by Dr. Walter Willett, are among the largest prospective investigations into the risk factors for major chronic diseases in women. The studies have grown to include a team of clinicians, epidemiologists, and statisticians at the Channing Laboratory along with collaborating investigators and consultants in the surrounding medical community of the Harvard Medical School, Harvard School of Public Health, Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Boston Children's Hospital, and Beth Israel Deaconess Medical Center.

*One of the most significant studies ever conducted on the health of women.*

—Donna Shalala, Former Secretary of the U.S. Department of Health and Human Services

<http://www.channing.harvard.edu/nhs/>



## Risiko für Herzinfarkt in der Nurses' Health Studie

	Anzahl Herzinfarkte	Anzahl Beob.-Jahre	Rate (=Risiko)	Relatives Risiko
Hormonersatz	45	73'532	$45 / 73'532$ $=$ 6 pro 10'000	
Kein Hormonersatz	250	179'194	$250 / 179'194$ $=$ <b>14 pro 10'000</b>	

*NEJM 1991; 325:756*

## Risiko für Herzinfarkt in der Nurses' Health Studie

	Anzahl Herzinfarkte	Anzahl Beob.-Jahre	Rate (=Risiko)	Relatives Risiko
Hormonersatz	45	73'532	$45 / 73'532$ $=$ <b>6 pro 10'000</b>	
Kein Hormonersatz	250	179'194	$250 / 179'194$ $=$ <b>14 pro 10'000</b>	

*NEJM 1991; 325:756*

## Risiko für Herzinfarkt in der Nurses' Health Studie

	Anzahl Herzinfarkte	Anzahl Beob.-Jahre	Rate (=Risiko)	Relatives Risiko
Hormonersatz	45	73'532	$45 / 73'532$ = <b>6 pro 10'000</b>	<b>0.43</b>
Kein Hormonersatz	250	179'194	$250 / 179'194$ = <b>14 pro 10'000</b>	

*NEJM 1991; 325:756*



Department of Health and Human Services

National Institutes of Health

National Heart, Lung, and Blood Institute

## WOMEN'S HEALTH INITIATIVE



### NEW INFORMATION:

The [Women's Health Initiative](#) **Major 15 year research program** most common causes of death, disability [and osteoporosis](#) disease, cancer, and osteoporosis.

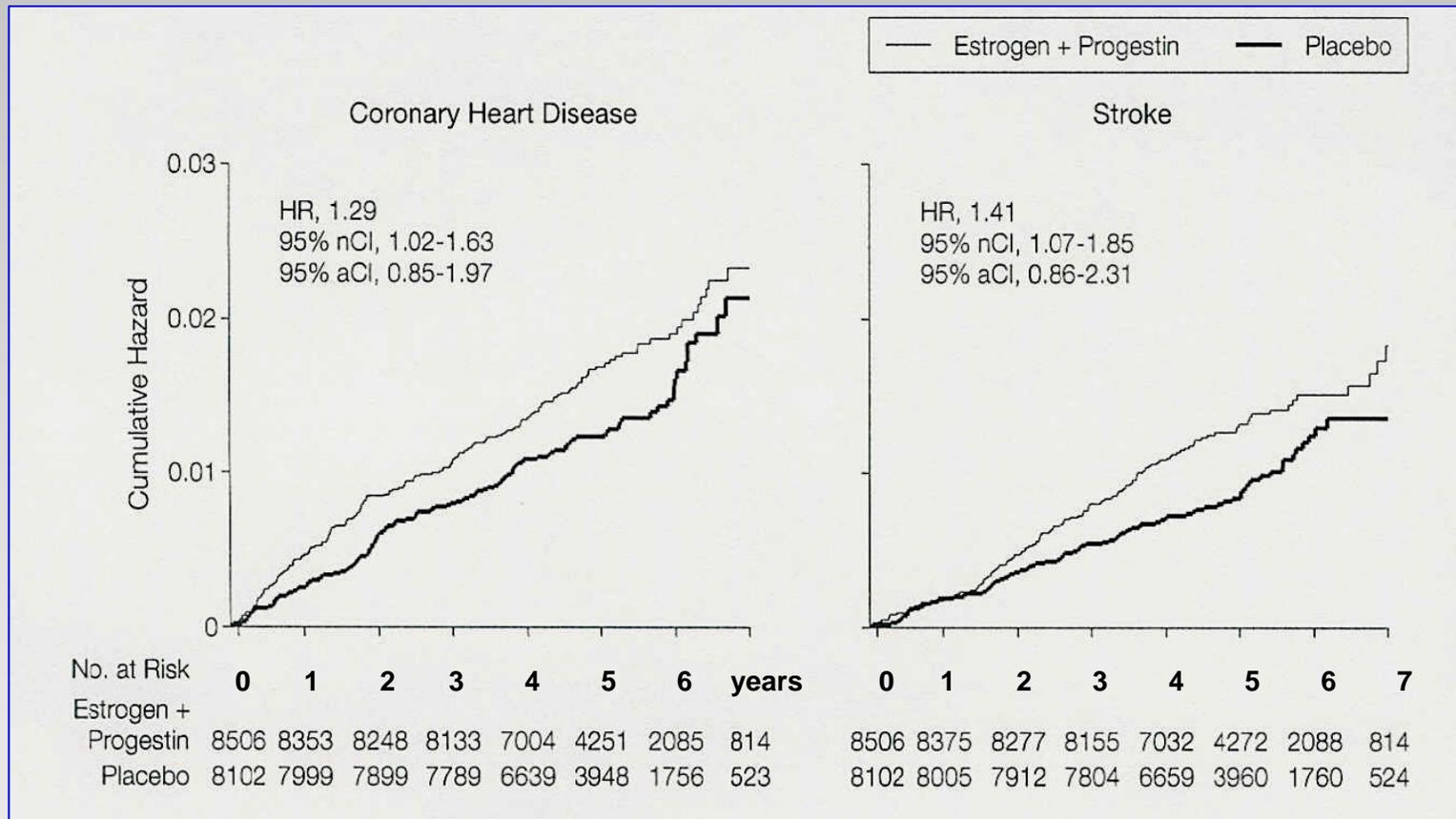
### Findings from the WHI Postmenopausal Hormone Therapy Trials

The WHI was launched **consisted of a set of clinical trials** [study](#), which together involved 161,800 [generally healthy postmenopausal women](#).

The clinical trials were designed to test the effects of postmenopausal hormone therapy, diet modification, and

# Women's Health Initiative Studie:

## Kumulatives Risiko für koronare Herzkrankheit und Hirnschlag



- Durchführung von Studien ✓
- Reporting von Studien

*Table.* Checklist of Items To Include When Reporting a Randomized Trial

Paper Section and Topic	Item Number	Descriptor
Title and abstract	1	How participants were allocated to interventions (e.g., "random allocation," "randomized," or "randomly assigned").
Introduction Background	2	Scientific background and explanation of rationale.
Methods		
Participants	3	Eligibility criteria for participants and the settings and locations where the data collected.
Interventions	4	Precise details of the interventions intended for each group and how and when were actually administered.
Objectives	5	Specific objectives and hypotheses.
Outcomes	6	Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, methods used to enhance the quality of measurements (e.g., multiple observations, training of assessors).
Sample size	7	How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.
Randomization		
Sequence generation	8	Method used to generate the random allocation sequence, including details of restriction (e.g., blocking, stratification).
Allocation concealment	9	Method used to implement the random allocation sequence (e.g., numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned.

# STROBE Statement: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*. 2007. Standardisierte Beschreibung von Beobachtungsstudien

<http://www.strobe-statement.org/>

## Originalien

**Tab. 1** Das STROBE-Statement – Checkliste der Punkte, die in Berichten über Beobachtungsstudien enthalten sein sollte

	Nr.	Empfehlung
<i>Titel und Abstract</i>	1	(a) Machen Sie das Studiendesign im Titel oder Abstract kenntlich, indem Sie dafür einen allgemeinen Begriff verwenden (b) Verfassen Sie für das Abstract eine aussagefähige und ausgewogene Zusammenfassung Studie gemacht wurde und was herausgefunden wurde
<i>Einleitung</i>		
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie
Zielsetzungen	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothese
<i>Methoden</i>		
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitlich schließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der D
Studienteilnehmer	6	(a) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontroll Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie e (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen <i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Auswahl an (b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Match die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Match die Anzahl der Kontrollen pro Fall an

Qualität von Studien

*versus*

Qualität der Evidenz

# Was ist neu?

Qualität der Evidenz ist

- ▲ Abhängig von Studienmethodik
- ▲ Kontext-spezifisch
- ▲ Vergleich der Ergebnisse zueinander
- ▲ Genauigkeit der Schätzung
- ▲ Nicht veröffentlichte Daten

# Das GRADE System

*([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org))*

Qualität der Evidenz ist

- ▲ Abhängig von Studienmethodik
- ▲ Kontext-spezifisch
- ▲ Vergleich der Ergebnisse zueinander
- ▲ Genauigkeit der Schätzung
- ▲ Nicht veröffentlichte Daten

In GRADE-Terminologie

- ▼ Qualität der Methodik
- ▼ Directness
- ▼ Konsistenz der Ergebnisse
- ▼ Präzision
- ▼ Publikationsbias

Gesamtschau dieser Punkte fließt in Qualitätsbewertung ein

# GRADE und Beobachtungsstudien in der Qualitätsbewertung

Ausgangspunkt: ‚*Low Quality Evidence*‘,

Hochstufung möglich bei

... grossen Behandlungseffekten

... Dosis-Wirkungs-Beziehung

: RCTs und BEOBACHTUNGS-STUDIEN  
WERDEN SEPARAT BETRACHTET

*Kunz et al, Internist 2008; 49:673*

# Zusammenfassung

- 1. Weshalb wir randomisierte Studien brauchen:**  
Empirische Evidenz findet unterschiedliche Effekte
- 2. Unterschied RCT vs. nicht-RCT:** ‚nur‘ in der Vermeidung von  
Selektionsbias
- 3. Durchführung versus Berichten von Studien:**  
CONSORT und STROBE-Initiative
- 4. Ein neues Verständnis von Qualität:** Qualität der Evidenz –  
auch Kontext- und Ergebnisabhängig

*Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit*

