

## Induktive Statistik: Statistische Signifikanztests zum Vergleich zweier Verteilungen

### Ziel der Praktikumseinheit

Das Ziel der zweiten Übungseinheit ist, die Verwendung von statistischen Verfahren zu üben, mit denen zwei unverbundene Gruppen (z.B. Therapiegruppen) bzw. zwei verbundene Gruppen (z.B. prä- und postoperativer Hämoglobinwert) hinsichtlich eines (kategorialen oder stetigen) Merkmals verglichen werden.

### Studienbeschreibung

Der Übungseinheit liegt der anonymisierte Teil-Datensatz „AML99.sav“ der AMLCG-99-Studie zu Grunde. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, klinische Studie zur Therapie der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen. Diese Studie wurde von der deutschen *Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG)* durchgeführt. Koordiniert wurde sie in Münster, München und Braunschweig. Die statistische Auswertung fand/findet im Institut für Biometrie und Klinische Forschung (IBKF) der WWU Münster statt. Ziel der Studie ist der randomisierte Vergleich zweier Induktions- und zweier Erhaltungstherapien.

Die Behandlung der AML erfolgt durch intensive Chemotherapie. Diese wird in zwei Stufen durchgeführt. Die erste Stufe bildet die sogenannte Induktionstherapie, deren Ziel das Erreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) ist. Erreichen der CR bedeutet, dass im Knochenmark weniger als 5% Blasten, im Blut Neutrophile über 1.500/cmm und Thrombozyten über 100.000/cmm vorliegen.<sup>1</sup>

Die Behandlung besteht aus mehrtägigen Chemotherapiekursen. Die in dieser Studie eingesetzten Substanzen waren **TAD** (Thioguanin, **ARA-C** (Cytarabin) und **Daunorubicin**), bzw. **HAM** (**H**igh dose **ARA-C** und **M**itoxantron). Im Rahmen der Studie sollte die Standard-Doppelinduktionstherapie TAD-HAM mit der innovativen Doppelinduktionstherapie HAM-HAM verglichen werden.

Die Ergebnisse wurden u. a. zusammen mit den Daten der früheren Studie AMLCG92 publiziert<sup>2</sup>. Gegenstand dieser Publikation war es, die Altersabhängigkeit der Therapieergebnisse aufzuzeigen.

### Datenbeschreibung

---

<sup>1</sup> Büchner et al: Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2480-9.

<sup>2</sup> Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, Braess J, Spiekermann K, Kienast J, Staib P, Grüneisen A, Kern W, Reichle A, Maschmeyer G, Aul C, Lengfelder E, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B, Hiddemann W: Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. J Clin Oncol. 2009; 27: 61–69.

Variablenname	Bedeutung und Kodierung
PID	Patientenidentifikation
THERAPIE	Therapiegruppe 1 = TAD-HAM 2 = HAM-HAM
GESCHLECHT	Geschlecht 1 = Männlich 2 = Weiblich
ALTER	Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)
KGW	Körpergewicht in kg
KGR	Körpergröße in cm
ZUSTAND	Allgemeinzustand bei Aufnahme 0 = Normal 1 = Leicht beeinträchtigt 2 = Stark beeinträchtigt
ZUSTAND_BIN	Allgemeinzustand bei Aufnahme mit zusammengefassten Kategorien 0 = Normal oder leicht beeinträchtigt 1 = Stark beeinträchtigt
FIEBER	Körpertemperatur in °C
log_LEUKO_0	Logarithmierte Leukozytenzahl pro mm <sup>3</sup> bei Aufnahme
HB_0	Hb in g/dl bei Aufnahme
HB_2	Hb in g/dl nach Induktionskurs 2
LDH_0	Lactatdehydrogenase (LDH) in U/l bei Aufnahme
log_LDH_0	Logarithmierter LDH-Wert bei Aufnahme
THROMBO_0	Thrombozyten pro mm <sup>3</sup> bei Aufnahme
THROMBO_2	Thrombozyten pro mm <sup>3</sup> nach Induktionskurs 2
BLASTEN_0	Blasten im Knochenmark in % bei Aufnahme
BLASTEN_2	Blasten im Knochenmark in % nach Induktionskurs 2
KARYOTYP	Karyotyp 1 = Günstig 2 = Intermediär 3 = Ungünstig
CR	Komplette Remission (CR) nach Induktion 0 = Nein 1 = Ja

### Aufgabenstellung

Fragen:

1. Liegen Unterschiede zwischen den Therapiegruppen TAD-HAM und HAM-HAM (THERAPIE) hinsichtlich der kompletten Remissionsraten (CR) vor?
  - a) Erstellen Sie für den Vergleich der Therapiegruppen TAD-HAM und HAM-HAM (THERAPIE) hinsichtlich der kompletten Remissionsraten (CR) eine Tabelle mit geeigneten statistischen Kennzahlen!

b) Überlegen Sie aufgrund der Ergebnisse aus a), welcher Test für die Überprüfung der Frage geeignet ist und schildern Sie die Voraussetzungen dieses Tests!

c) Führen Sie den ausgewählten Test durch und notieren Sie den p-Wert!

**p-Wert:**

- d) Was bedeuten die Ergebnisse inhaltlich? Interpretieren Sie dazu den in c) ermittelten p-Wert bei lokalem Signifikanzniveau von 5%!
2. Unterscheiden sich die Patienten, die eine komplette Remission bzw. keine komplette Remission (CR) erfahren haben, in ihrem Alter (ALTER)?
- a) Stellen Sie für den Vergleich der Patientengruppen die Zielgröße Alter (ALTER) geeignet graphisch dar! Ergänzen Sie zudem die Tabelle mit den entsprechenden statistischen Maßzahlen! Entscheiden Sie, welche statistischen Kennzahlen für die Zielgröße Alter (ALTER) geeignet sind!

Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	Komplette Remission (CR)		Geeignete Maßzahl
	nein	ja	
Gültige N			---
Fehlend			---
Mittelwert			

Standardabweichung			
Median			
Perzentil 25			
Perzentil 75			
Minimum			
Maximum			
Interquartilsabstand			
Schiefe			---

b) Überlegen Sie aufgrund der Ergebnisse aus a), welcher Test für die Überprüfung der Frage geeignet ist und schildern Sie die Voraussetzungen dieses Tests!

c) Führen Sie den ausgewählten Test durch und notieren Sie den p-Wert!

**p-Wert:**

d) Was bedeuten die Ergebnisse inhaltlich? Interpretieren Sie dazu den in c) ermittelten p-Wert bei lokalem Signifikanzniveau von 5%!

3. Nehmen Sie an, die ersten beiden Fragestellungen sollten als primäre Studienziele zum multiplen Signifikanzniveau von 5 % konfirmatorisch überprüft werden. Überlegen Sie sich eine geeignete multiple Teststrategie zur Einhaltung des multiplen Signifikanzniveaus von 5 %!

4. Die in dieser Übungseinheit durchgeführten Schritte entsprechen nicht der üblichen Reihenfolge der Durchführung bei klinischen Studien. Ordnen Sie die Abläufe einer klinischen Studie chronologisch!

Rekrutierung der Patienten / Erhebung der Daten  
 Festlegung der multiplen Teststrategie und Auswahl der statistischen Signifikanztests  
 Festlegung der konfirmatorisch zu prüfenden Zielgrößen  
 Explorative Analysen  
 Durchführung der Signifikanztests und Interpretation der p-Werte


### Zusatzaufgabe I

Basierend auf den Ergebnissen der AMLCG-99 Studie soll in einer neuen Studie konfirmatorisch überprüft werden, ob sich die mittleren HB-Werte bei Aufnahme (HB\_0) und nach dem zweiten Induktionskurs (HB\_2) unter der Doppelinduktionstherapie ändern (hier soll nicht zwischen TAD-HAM und HAM-HAM unterschieden werden). Für diese Frage soll eine Fallzahlschätzung durchgeführt werden.

- a) Geben Sie an, welche Vorgaben Sie für eine standardmäßige Fallzahlplanung wählen würden! Entnehmen Sie die Vorinformationen über den Effekt aus der AMLCG-99 Studie!

Signifikanzniveau  $\alpha$ =

Power  $1-\beta$ =

1-seitig / 2-seitig:

Signifikanztest:

Erwartete Mittelwertdifferenz:

Erwartete Standardabweichung d. Differenzen:


- b) Im Folgenden sollen Änderungen an den Parametern der Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Überlegen Sie, wie sich folgende Szenarien auf die benötigte Fallzahl in der neuen Studie auswirken!

	Die benötigte Fallzahl...		
	... steigt.	... bleibt unverändert.	... fällt.
Das Signifikanzniveau wird kleiner gewählt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Power des Signifikanztests wird erhöht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die erwartete mittlere Differenz wird betragsmäßig größer als in der AMLCG-99-Studie gewählt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Anzahl explorativer Nebenfragestellungen steigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die erwartete Standardabweichung der Differenzen wird kleiner als in der AMLCG-99-Studie gewählt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Rahmen der Studie gibt es neue Geldgeber, so dass zusätzliche finanzielle Mittel zur Verfügung stehen und daher mehr Patienten rekrutiert werden könnten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>