

# PATIENTENSTRATIFIZIERUNG: WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN DIAGNOSTIK UND THERAPIE

## Diagnostische Studien im Fokus

HANS J TRAMPISCH  
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie



# Gliederung

- Randomisierte klinische Studie (RCT) mit Berücksichtigung von Kovariablen: diagnostische Tests (Marker)
- Interaktion (Wechselwirkung) zwischen Behandlung und Marker  
qualitative und quantitative Interaktion (prädiktiver Marker)
- Nutzen eines Marker

# Struktur bei einem RCT\*

Population

P

Behandlung

V+

V-

Randomisierung

Erfolg E

E+

E-

Effekt OR\*

OR\*\*

\*\*OR: Odds Ratio

\*RCT: randomisierte kontrollierte Studie

# RCT bei Patienten mit Rückenbeschwerden

## Interaktionsdesign

Behandlung (V)
Anteil Erfolg [%]
Odds Ratio (OR)

Insgesamt 150		
V+		V-
48%		69%
	2.3	

Prädiktiver Mar

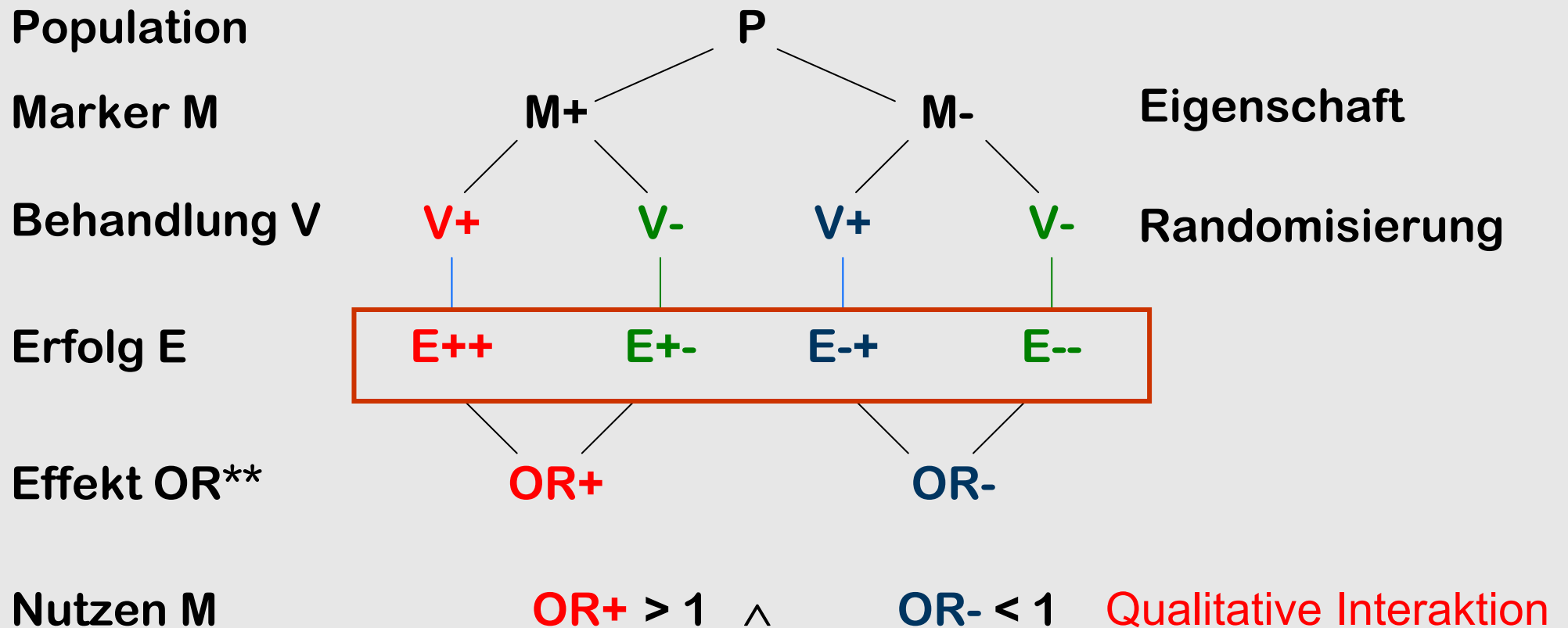
Zielgröße: Northwick Park neck pain questionnaire (NPQ)

**M+**: Patientenpräferenz für **V+**

**V+**: „Psychotherapie“, **V-**: konventionelle Physiotherapie

Klamer Moffett JA et al.(2005): Randomised trial of a brief physiotherapy intervention compared with usual physiotherapy for neck pain patients: outcomes and patients' preference. BMJ 330 (7482), 75-78.

# Struktur eines RCT\* mit Marker



\*\*OR: Odds Ratio

\*RCT: randomisierte kontrollierte Studie

# Zwischenbemerkungen

- Diagnose / Prognose ist eine Eigenschaft („Kovariable“) des Patienten und kann nicht zufällig „zugeteilt“ werden (wie eine Therapie)
- ICH E9 Expert Working Group (1999): Berücksichtigung von Kovariablen
- CPMP “Points to Consider (PtC)\* on Adjustment for Baseline Covariates” (2003)  
z. B.: baseline Kovariable bereits in den Randomisierungsprozess (typischerweise durch stratifizierte Randomisierung) einbeziehen

\*Grouin, JM; Coste, M; Lewis, J (2005):

Title: Subgroup analyses in randomized clinical trials: Statistical and regulatory issues.

JBPS 15(5): 869-882

# Moderator für Ergebnis von Behandlung

For the last half-century, randomized clinical trials (RCTs) have been the “gold standard” of evaluating the efficacy or effectiveness of clinical interventions.

Two concerns stand out:

- statistical vs clinical significance and
- heterogeneity of effect sizes.

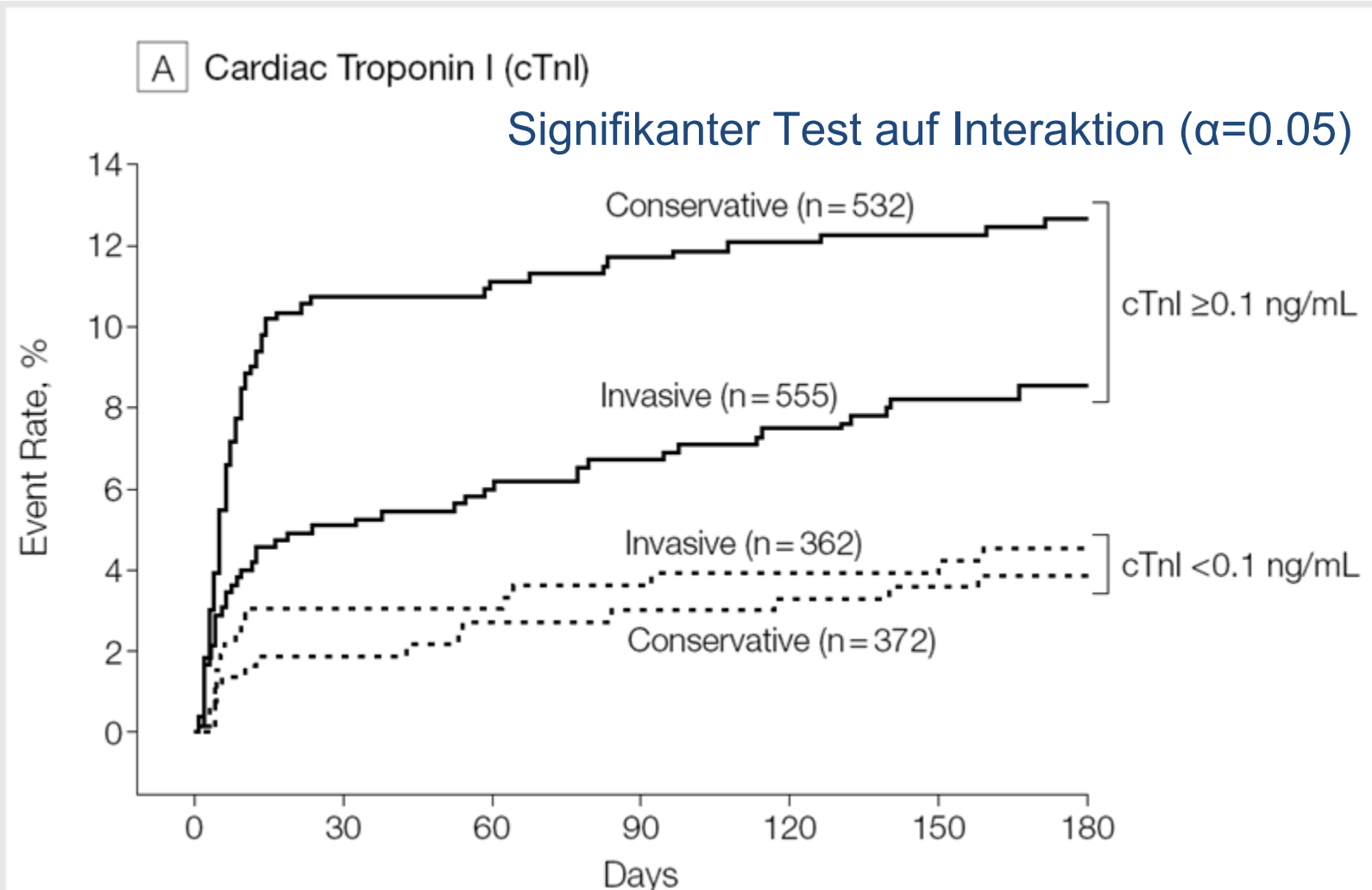
Possible moderators might include:

- sex, age, ethnicity, socioeconomic class, initial severity, genotype, biomarkers, or the subtype of the disorder under investigation

Kraemer, H. C. Frank, E. Kupfer, D. J. (2006): Moderators of treatment outcomes - Clinical, research, and policy importance. JAMA 296(10): 1286-1289

# Prädiktiver Marker

## Qualitative Interaktion BehandlungxMarker



Morrow, DA (2001): Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit From an Early Invasive Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. JAMA 286: 2405-12



# Prädiktiver Marker

## Quantitative Interaktion BehandlungxMarker

Stenose (M) Anzahl [%]	M+ 229 (18%)			M- 1.046 (82%)			Insgesamt 1.275		
Behandlung (V)	V+		V-	V+		V-	V+		V-
Anteil Erfolg [%]	68%		53%	77%		78%	75%		69%
Odds Ratio		0.5			1.0			0.9	

Prädiktiver Marker: **OR+ < 1** und **OR- = 1**

M+: Karotisstenose >50% im Ultraschall

V+: Danaparoid, V-: Placebo

Adams, H. P. et al. (1998): Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke - A randomized controlled trial.

JAMA **279**(16): 1265-1272.

# Prädiktiver und prognostischer Marker

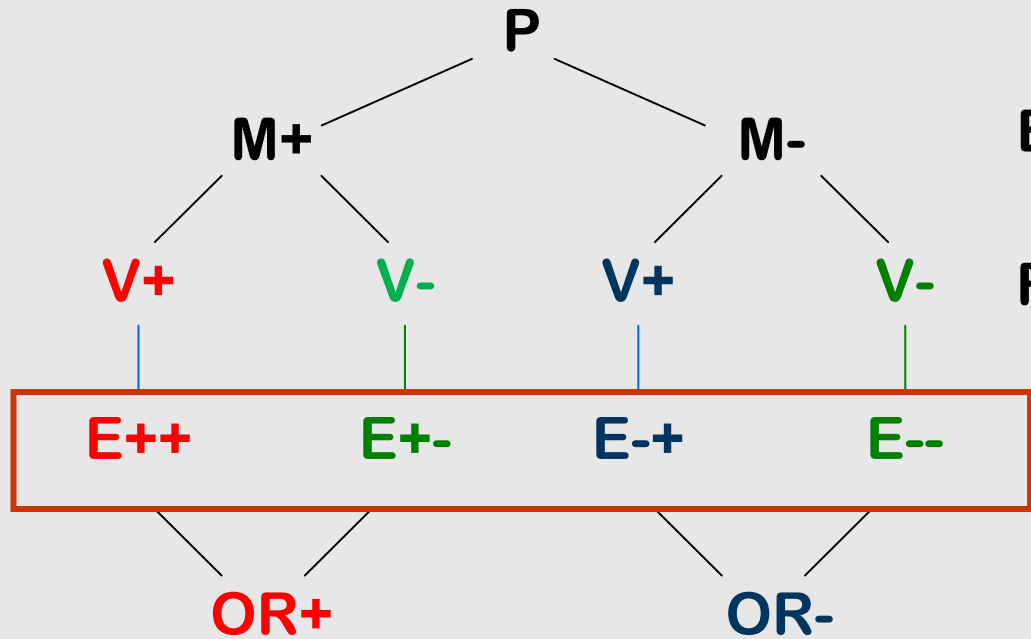
Population

Marker M

Behandlung V

Erfolg E

Effekt OR



Eigenschaft

Randomisierung

Nutzen M	$OR+ > 1$	$\wedge$	$OR- < 1$	Qualitative Interaktion
Nutzen M	$OR+$	$\ll$	$OR-$	Quantitative Interaktion
Kein Nutzen M	$OR+$	$=$	$OR-$	Keine Interaktion

# Aussage von GRADE\* zur Testgüte

„Recognising that test results are surrogates for patient-important outcomes is central to this approach. The application of the approach requires a shift in clinicians’ thinking to clearly recognise that, **whatever their accuracy, diagnostic tests are of value only if they result in improved outcomes for patients.**“

Schünemann H et al. (2008): GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ (336): 1106-1110.

\*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

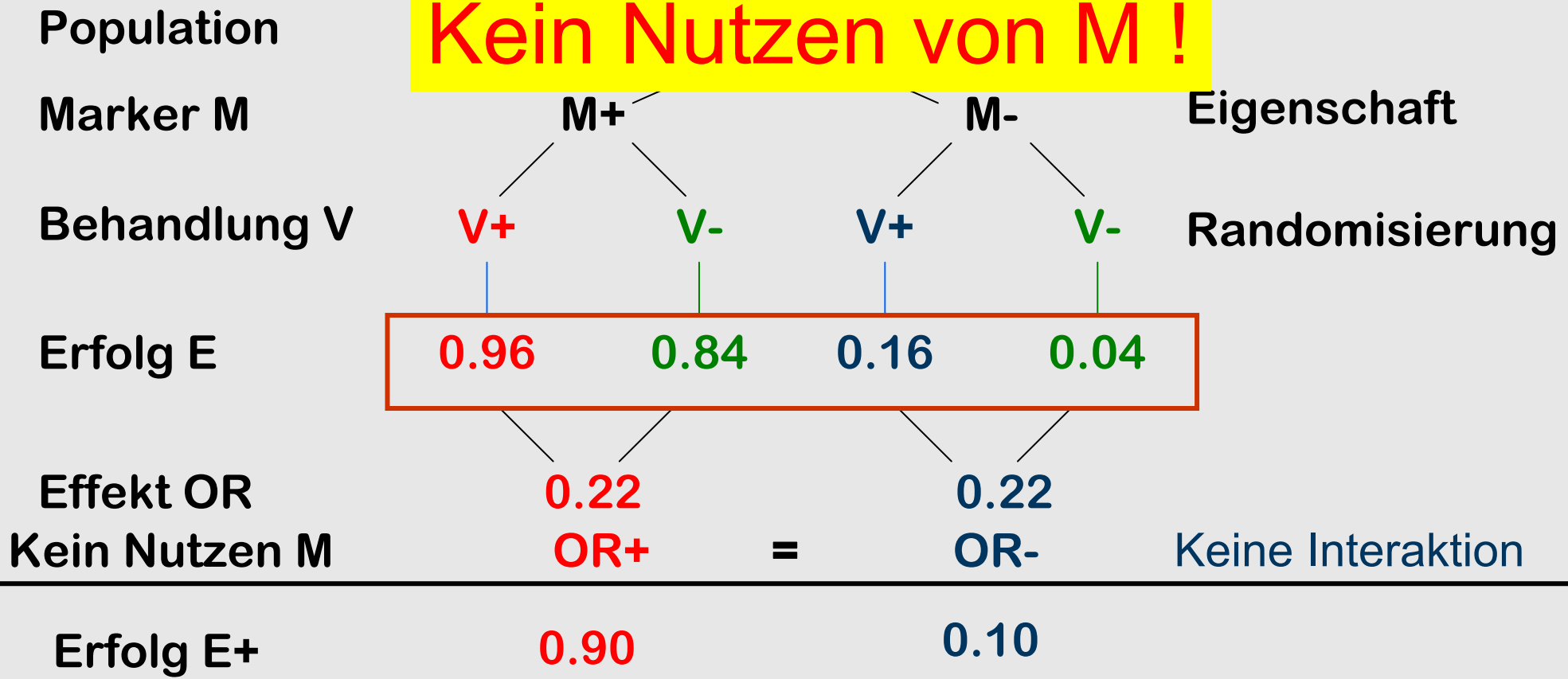
<http://www.gradeworkinggroup.org>

6. Workshop "GRADE- Levels-of-Evidence“

08. - 09. April 2011 , Freiburg

# Prognostischer Marker

**Kein Nutzen von M !**



Diagnostische Validität

Sensitivität	$P(M+ E+)$	90%
Spezifivität	$P(M- E-)$	90%
positiver prädiktiver Wert	$P(E+ M+)$	90%
negativer prädiktiver Wert	$P(E- M-)$	90%

# Prognostische und prädiktive Marker

"Prognostic markers classically identify patients with differing risks of a specific outcome, such as progression or death. ...

A **prognostic marker** can distinguish populations into groups where different treatment options are appropriate (possibly including no treatment), but it **cannot guide the choice of a particular therapy**. ...

A **predictive marker** is a marker that predicts the differential efficacy (benefit) of a particular therapy based on marker status (eg, only patients expressing the marker will respond to the specific treatment or will respond to a greater degree than those without the marker). **A predictive marker could, therefore, guide the choice of therapy.**"

Sargent DJ et al. Clinical Trial Designs for Predictive Marker Validation in Cancer Treatment Trials. J Clin Oncol 2005; 23:2020-2027.

# Schlussfolgerungen ....und ein Blick in die Zukunft

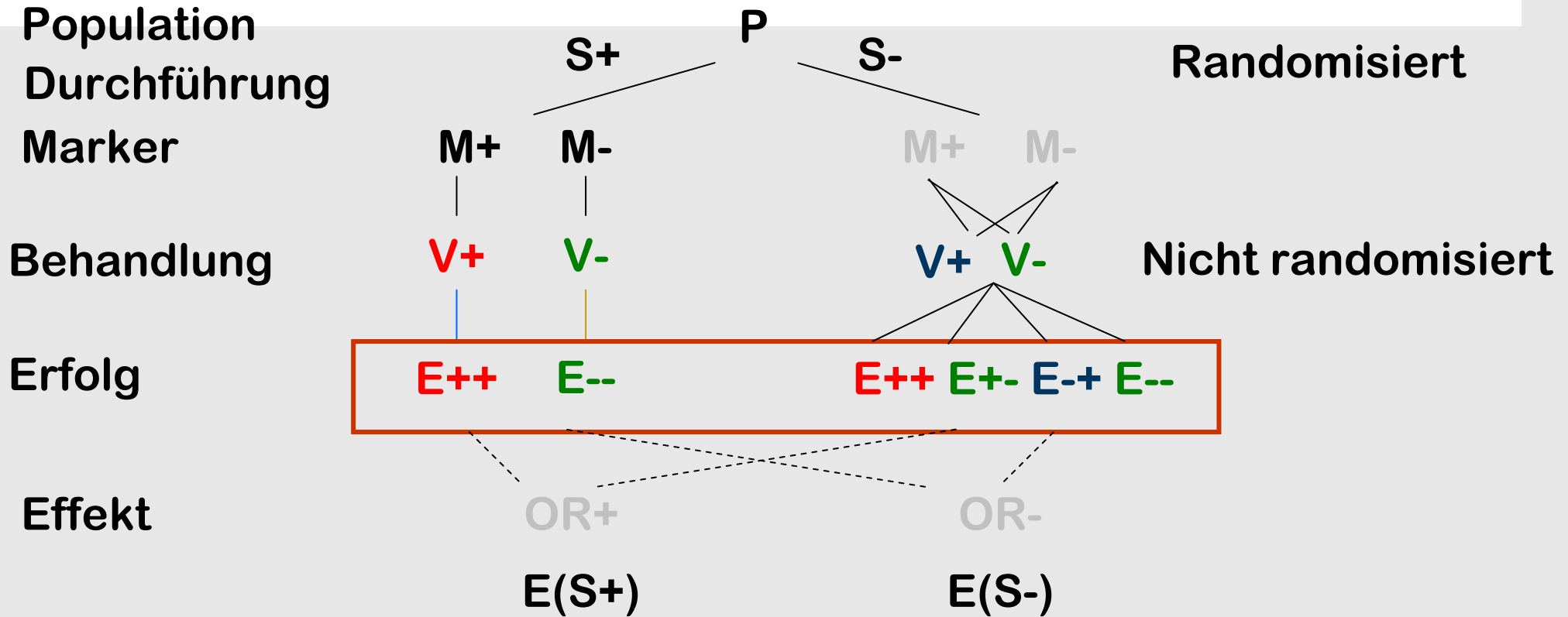
- Diagnostik ist kein Selbstzweck
- Diagnostische Genauigkeit ist zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für den Nutzen eines diagnostischen Test
- Einbettung diagnostischer Test in therapeutische Strategie ist notwendig
- Einbettung diagnostischer Tests in randomisierte kontrollierte Therapiestudie (RCT) ist leicht möglich

# Aufgabe für die kommenden Generationen

"Although randomisation in diagnostic research is slowly becoming more accepted, it appears that the value of randomised trials is still disputed. All aspects that used to be seen as challenges to the use of randomisation for assessing medical interventions in the 1970s, such as the difficulties of performing randomised trials, their adequacy and their conclusiveness, are now being raised as arguments against randomised trials of diagnostic techniques."

Van Tinteren H et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 129-32

# “Screening” design



Unbiased answer to a pragmatic question 😊

Harms of marker based strategy can be assessed 😊

In general less efficient 😞

Interaction cannot be assessed → negative result ? 😞



# Patientenpräferenz als prädiktiver Marker

Präferenz (M) Anzahl [%]	M+ 43 (29%)			M- 107 (71%)			Insgesamt 150		
	V+		V-	V+		V-	V+		V-
Behandlung (V)	V+		V-	V+		V-	V+		V-
Anzahl	24		19	40		67	64		86
Erfolg	19		7	12		52	31		59
Anteil Erfolg [%]	73%		37%	30%		78%	48%		69%
Odds Ratio (OR)		0,2			8,1			2,3	

Prädiktiver Marker:  $OR+ < 1$  und  $OR- > 1$

M+: Karotisstenose >50% im Ultraschall

V+: Danaparoid, V-: Placebo Zielgröße: Northwick Park neck pain questionnaire (NPQ)

Klüber Moffett JA et al.(2005): Randomised trial of a brief physiotherapy intervention compared with usual physiotherapy for neck pain patients: outcomes and patients' preference. BMJ 330 (7482), 75-78.

# Prädiktiver Marker

## Quantitative Interaktion BehandlungxMarker

Stenose (M) Anzahl [%]	M+ 229 (18%)		M- 1.046 (82%)		Insgesamt 1.275	
	V+	V-	V+	V-	V+	V-
Behandlung (V)	V+	V-	V+	V-	V+	V-
Anzahl	120	109	525	641	641	86
Erfolg	82	58	409	482	482	59
Anteil Erfolg [%]	68%	53%	77%	78%	75%	69%
Odds Ratio	0.5		1.0		0.9	

Prädiktiver Marker: **OR+ < 1** und **OR- = 1**

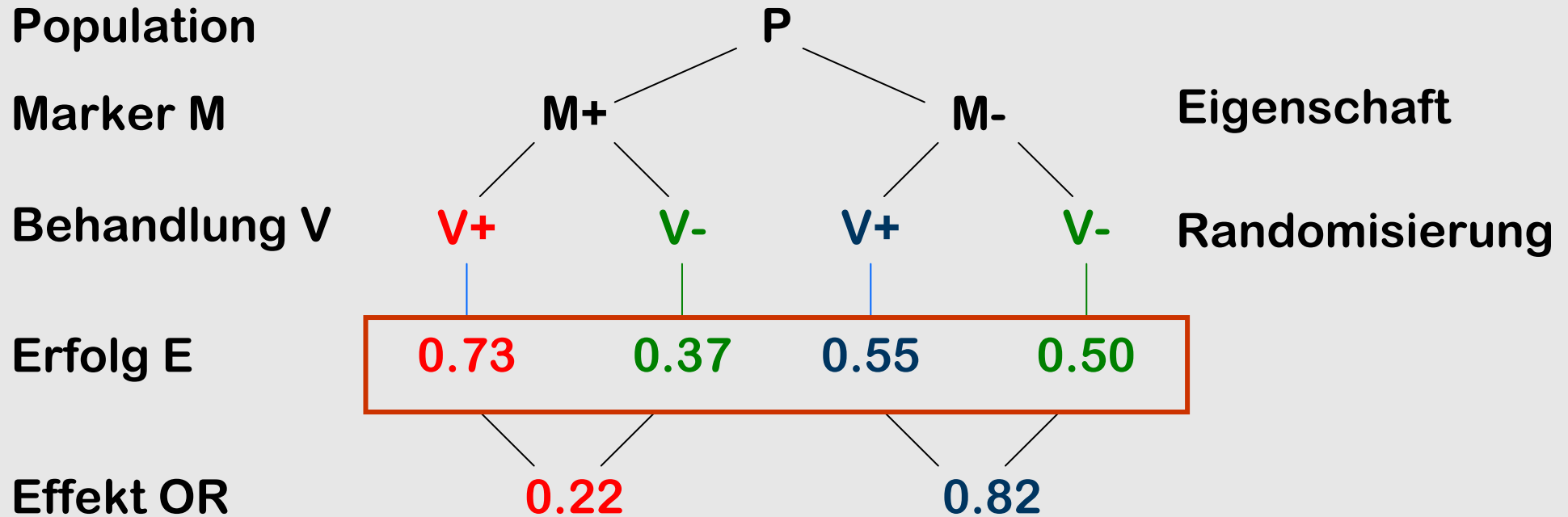
M+: Karotisstenose >50% im Ultraschall

V+: Danaparoid, V-: Placebo

Adams, H. P. et al. (1998): Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke - A randomized controlled trial.

JAMA **279**(16): 1265-1272.

# Prädiktiver Marker Quantitative Interaktion (BehandlungxMarker)



Nutzen M      **OR+**      <<      **OR-**      Quantitative Interaktion