

Frage 1:

Aus welchen 4 wesentlichen Teilen besteht die Vierteilige Frage?

- A:**
1. Patienten-/Krankheitsbeschreibung
 2. „Neue“ Intervention
 3. Alternative bzw. „Alte“ Intervention
 4. Ziel

K: Wichtig ist, dass ihr euch im Klaren seid, was das Ziel eurer Therapie / Diagnose (den Endpunkt) und was die „Neue“/Experimentelle und die „Alte“/Kontroll Intervention ist.

Frage 2:

Wie verhält sich die NNT (number needed to treat) zu der absoluten Risikoreduktion (ARR)?

A: $NNT = 1/ARR$ (= $1/CER - EER$)

K: Die NNT ist immer eine Absolutzahl, keine Prozentzahl! Ungerade NNT's werden immer aufgerundet. Die NNT gibt euch auf einen Blick an, wie viel Patienten ihr mit der Experimentellen /"Neuen" Intervention behandeln müsst, um einmal ein zusätzliches positives Ergebnis (z.B. Heilung) mehr als bisher mit der Standardtherapie zu erzielen.

Frage 3: (*Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):861-9. PMID: 1565518 [PubMed - indexed for MEDLINE]*)

Stellen Sie sich vor, in Ihre Praxis kommt erstmalig ein Patient mit chronischem Nierenleiden. Sie möchten seinen chronischen Bluthochdruck (essentielle Hypertonie) evtl. mit einem neuen Medikament behandeln, da eine dazu veröffentlichte Studie zeigte, dass es bei der Behandlung mit dem konventionellem Medikament bei 47% zu weiterer Nierenschädigung, terminaler Niereninsuffizienz oder Tod gekommen ist, während dies beim Einsatz des neuen Medikamentes nur zu 44% passiert.

Mit welcher Formel lässt sich die NNT berechnen?

- a) $0,47/(0,47-0,44) = 15,667 = 16$ Patienten
- b) $0,47/0,44 = 1,068 = 2$ Patienten
- c) $(1-0,44)/0,47 = 1,19 = 2$ Patienten
- d) $1/(0,47-0,44) = 33,33 = 34$ Patienten

A: D

K: $NNT = 1/ARR$ bzw. $1/CER - EER$. $CER = 47\%$, $EER = 44\%$. Ihr müsst jetzt also 34 Patienten mit dem neuen Medikament behandeln, die Ihr vorher mit dem konventionellen Medikament behandelt habt, um einmal zusätzliche Nierenschädigung, terminale Niereninsuffizienz oder Tod zu vermeiden. Kein so großer Effekt, oder?

Frage 4:

(A randomized comparison of cyclophosphamide, DTIC with or without piperazinedione in metastatic malignant melanoma Cancer. 1982 Apr 1;49(7):1355-7. PMID: 7037162)

Auf Ihrer Station wurde eine Polychemotherapie zur adjuvanten Therapie bei malignem Melanom eingesetzt. Die Patienten fragten Sie wiederholt nach Ihren Chancen, auf lange Sicht geheilt zu werden und wollten eine ehrliche Antwort. Um die Frage besser beantworten zu können, fragten Sie Ihren Oberarzt nach der verfügbaren Evidenz. Er gab Ihnen eine randomisiert, kontrollierte Studie zu diesem Thema. In dieser Studie wurde selbst mit der besseren Therapie bei 89% der Patienten ein negatives *outcome* (Rezidiv oder Tod) festgestellt. Im Hinblick auf die Einschätzung des Langzeitüberlebens der Patienten interessieren Sie sich vor allem noch für folgendes:

- a) Probandenzahl
- b) Positiv prädiktiven Wert
- c) Verblindung
- d) Number-needed-to-treat
- e) Follow-up
- f) Likelihood ratio
- g) Nebenwirkungen

A: E

K: Das Follow-up beschreibt die Nachuntersuchungszeit nach Beendigung der Studie. Ein zu kurz oder zu lang gewähltes Follow-up führt im schlimmsten Fall zu einer Verfälschung der Aussagekraft der Studie. Im oben geschilderten Fall interessiert beispielsweise die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR). Ca. 95% bei einer Tumordicke von <1mm (Einteilung nach Breslow). 3-6% bei vorliegender Metastasierung (Überlebenszeit 5-10 Monate).

Frage 5: *(Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy / Surg Endosc. 2001 Apr;15(4):387-92. Epub 2001 Feb 06. PMID: 11395821 [PubMed - indexed for MEDLINE])*

In Ihrer chirurgischen Klinik wird überlegt, die laparoskopische Appendektomie standardmässig einzuführen. Sie arbeiten eine Studie durch, die die laparoskopische Appendektomie mit dem konventionellen Verfahren der offenen Appendektomie vergleicht. Sie bemerken, dass bei einem Teil der laparoskopischen Operationen während der OP zum konventionell offenen Verfahren gewechselt werden musste, da ein weiteres laparoskopisches Vorgehen nicht möglich war. Diese ursprünglich zur laparoskopischen Gruppe gehörenden Patienten wurden trotz letztendlich offenen Verfahrens in der laparoskopischen Gruppe ausgewertet. Wie bezeichnet man ein solches Vorgehen, das die Aussagekraft der Studie erhöht?

A: intention-to-treat

K: Ohne intention-to-treat-Analyse wird die laparoskopische Gruppe bevorzugt, da Patienten mit negativem Ereignis in der Kontrollgruppe mit offener OP ausgewertet

werden. Komplizierte Patienten wandern in der Auswertung ohne intention-to-treat also in Gruppe der offen operierten Patienten. Statistisch gesehen sinkt die EER.

Frage 6:

In einer Studie lesen Sie über die Vorteile eines neuen Antibiotikums gegenüber der Standardtherapie bei der Behandlung von einem eitrigen Infekt. Nachdem sie die Studie bearbeitet haben, gehen sie von einem sauberen Design und einer hohen Validität der Ergebnisse aus. Sie stellen jedoch fest, dass dieses Antibiotikum teurer ist als das Standardmittel. Mit welchem Wert (gefunden oder errechnet) können Sie einfach den verbesserten klinischen Heilungserfolg mit dem neuen Medikament bestimmen?

A: NNT

K: Bei kleiner NNT ist das neue Antibiotikum der Standardtherapie deutlich überlegen, so dass sich der teurere Preis auch wirtschaftlich amortisiert. Bei größerer NNT (z.B. 100), also kleinerem Effekt, wird im Zuge der Wirtschaftlichkeit sinnvollerweise die Standardtherapie verabreicht.

Frage 7: (*Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial /Ann Intern Med. 2003 Oct 7;139(7):539-46 PMID: 14530224 [PubMed - indexed for MEDLINE.]*)

Ein pharmazeutischer Vertreter kommt in Ihre allgemeinmedizinische Praxis und stellt Ihnen ein bekanntes, aber neu modifiziertes Medikament vor. Stolz zeigt er Ihnen die dazugehörigen Studienergebnisse. Bei diesem Schmerzmedikament liegt eine relative Verbesserung der Magenverträglichkeit von 27% gegenüber dem herkömmlichen Medikament vor. Leider ist das neue Medikament auch teurer. Nennen Sie einen Parameter, der Ihnen eine bessere Abschätzung der wirklichen Nebenwirkungsrate ermöglicht.

A: NNT oder ARR

K: NNT und ARR sind als Antwort richtig. Die ARR vergleicht beide Therapieoptionen direkt, unabhängig vom Grundrisiko. Die NNT sagt aus, wie viele Patienten ihr behandeln müsst um bei einem Patienten Magenprobleme zu verhindern.

Frage 8: (*Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Stenoses /N Engl J Med 2001; 345:1863-1869, Dec 27, 2001*)

Durchblutungsstörungen der Herzkranzarterien sind trotz verbesserter Prävention eine der Haupttodesursachen in den USA und anderen westlichen Ländern. Eine genaue und nicht-invasive Methode zur Diagnostik von Durchblutungsstörungen der Herzkranzarterien wäre ein Fortschritt gegenüber der herkömmlichen invasiven Koronarangiographie. In einer Multicenter-Studie aus mehreren Ländern wurden bei insgesamt 109 Patienten Magnetresonanz- Tomographien der Koronararterien durchgeführt. Anschließend verglich man die Befunde mit folgenden Angiographien, die als Goldstandard bei Verdacht auf koronare Erkrankungen gelten. Bei Patienten mit

einer Veränderung der linken Hauptarterie oder einer Dreifäßerkrankung lag die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 85%. Bitte ergänzen:

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem positiven Test auch wirklich an dieser Erkrankung zu leiden ist ca. _____ mal höher als vor diesem Test.

A: 6,7 (100% / 100% - 85% oder 1 / 1 - 0,85)

K: In dieser Frage wird nach der positiven Likelihood Ratio gefragt. Formel: Sensitivität / 1 – Spezifität. 1-Spezifität bedeutet hier (1-0,85), dass 15% aller Kranken einen positiven Test haben. Sensitivität bedeutet hier (1), dass 100% aller Kranken einen positiven Test haben. Damit ergibt sich folgendes $0,15 \times 6,6667 = 1$. Anders: Der Anteil positiv getesteter Kranker ist 6,6667 mal so höher als der Anteil positiv Getesteter gesunder.

Frage 9: (Near patient testing for respiratory syncytial virus in paediatric accident and emergency: prospective pilot study *BMJ*, Jul 1999; 319: 289 – 290)

In der Studie: „Near patient tasting for respiratory syncytial virus in paediatric accident and emergency: prospective pilot study“ kamen die Untersuchenden bei ihren Ergebnissen zu folgender Vier-Felder-Tafel! Die Ergebnisse spiegeln die klinische Untersuchung der Patienten wieder unter zur Hilfenahme des Goldstandards einer Laboruntersuchung von nasopharyngealen Sekreten.

		Goldstandard	
		Krank	Gesund
Test	Positiv	50	1
	Negativ	13	30

Errechnen Sie anhand der Vorgegebenen Werte die **Sensitivität** und **Spezifität** des Testes!

A: Sensitivität 79%, Spezifität 97%

K: Die 4-Feldertafel ist vorgegeben. Sensitivität = $a/e = 50/63$ = Anteil der Kranken, die von dem Test auch als krank erkannt wurden. Spezifität = $d/f = 30/31$ = Anteil der Gesunden, die von dem Test als gesund erkannt wurden. Die Vier-Felder-Tafel ist für das Verständnis um die Relevanz im Bereich der klinischen Diagnostik extrem wichtig. Die besprochenen Terme dazu (LR+, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert/ *post-test-probability*, negativer prädiktiver Wert, *pre-test-probability*, etc.), die sich daraus ergeben, sind für das Medizinerwissen obligat.

Frage 10: (*Is it possible to exclude a diagnosis of myocardial damage within six hours of admission to an emergency department? Diagnostic cohort study BMJ, Aug 2001; 323: 372*)

In dieser Studie wurden 292 Patienten mit einem Verdacht auf einen Myokard-Infarkt untersucht. Laut der Goldstandard-Untersuchung haben davon 36 Patienten tatsächlich einen Infarkt erlitten. Bei 238 Patienten wurde laut dem neuen Test ein negatives Testergebnis gemessen. Insgesamt jedoch blieb nach dem neuen Test 1 Infarktgeschehen unentdeckt. Ermitteln sie anhand der Vier-Felder-Tafel den **positiven prädiktiven Wert** des Testes!

		Goldstandard		
		Krank	Gesund	
Test	Positiv	35	18	53
	Negativ	1	238	239
		36	256	292

A: 66%

K: Der positive prädiktive Wert (oder auch *post test probability*) beschreibt den Anteil der positiv getesteten Kranken an allen positiv getesteten Personen (Formel: a/g). Definition: Wahrscheinlichkeit nach einem positiven Testergebnis krank zu sein. Oder vom Patienten: „Frau/Herr Doktor, wie sicher ist es denn das ich krank bin.“ Antwort: „Etwa 66%“

Frage 11: (*Is it possible to exclude a diagnosis of myocardial damage within six hours of admission to an emergency department? Diagnostic cohort study BMJ, Aug 2001; 323: 372*)

Während eines Dienstes in einer inneren Notaufnahme werden Sie mit einem Patienten konfrontiert, der, Ihrer Meinung nach, einen Myokardinfarkt hat. Nach Ihren Untersuchungen bestätigt sich dieser Verdacht. Die Untersuchung nach dem Goldstandard (Nutzung eines 12-Kanal-EKG's sowie die Untersuchung des Troponin T Spiegels im Blut) hat eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 93%. Ergänzen Sie: Nach dem positiven Test ist es _____mal wahrscheinlicher, dass der Patient krank ist, als dass er gesund ist

A: 13,9

K: Frage nach positiver Likelihood Ratio. Siehe Frage 8

Frage 12:

Wie lauten die deutschen Bezeichnungen für probabilities und odds?

A: Probabilities = Wahrscheinlichkeiten, Odds = Chancen

K: Wahrscheinlichkeiten sind immer Prozentzahlen oder Angaben als Teile von 100 (10% = 0,1). Chancen immer Absolutzahlen (denkt an die Quoten bei Pferdewetten).

Frage 13: (*Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: a randomized controlled trial/ Obstet Gynecol. 2003 Mar;101(3):539-47.*)

In Ihrem Bekanntenkreis werden Sie von einer Freundin gefragt, ob Polyurethan-Kondome verträglicher sind als die handelsüblichen Latexkondome! In einer von Ihnen gefundenen Vergleichsstudie äußern 66 von 442 Frauen Unverträglichkeiten bei der Nutzung der Polyurethankondome, 94 von 436 Frauen bei der Nutzung von Latexkondomen. Errechnen Sie anhand der angegebenen Werte die Kontrollrate (CER) und die experimentelle Ereignisrate (EER) der Studie unter der Voraussetzung, die Nutzung der Latexkondome sei in der Kontrollgruppe erfolgt!

A: EER : 0,15 = 15%, CER : 0,22 = 22%

K: Denkt dran, dass CER und EER sich auf ein negatives Ereignis beziehen; in dieser Studie ist es angegeben. Oftmals beziehen sich die angegebenen Werte aber auf ein positives Ereignis (Überleben etc.), so dass die angegebenen Werte von 100% abgezogen werden müssen (Beispiel: 60% überleben durch Therapie, dementsprechend sterben 40%... die negative Ereignisrate ist folglich 40%)

Frage 14:

Was sind die fünf Schritte der Evidenzbasierte Medizin?

- A:**
1. Vierteilige Frage
 2. Suche nach Evidenz
 3. Bewertung der Evidenz
 4. Anwendung auf den Patienten
 5. Evaluation der eigenen Leistung

K: Bei Fragestellungen, die suffizient mit eigenem Wissen beantwortbar sind, fallen Schritt 2 und 3 weg.

Frage 15: (*Acute appendicitis in children: comparison of clinical diagnosis with ultrasound and CT imaging/ pediatr radiol (2000) 30: 94-98*)

Während eines Dienstes in der Notaufnahme werden sie mit einem Jungen konfrontiert, der über starke Schmerzen im Bauchraum klagt. Sie vermuten bei ihm eine Appendizitis. Anhand einer von Ihnen bearbeiteten Studie wollen Sie entscheiden, ob Sie die Diagnose mit CT und Ultraschall bestätigen werden. Die Studie hat für die Untersuchung ohne bildgebende Untersuchungen einen positiven prädiktiven Wert von 87% ermittelt. Errechnen Sie anhand der Vier-Felder-Tafel den positiven prädiktiven

Wert der Untersuchung mit CT und Ultraschall und geben Sie an, ob Sie die Kombinationsuntersuchung durchführen würden!

		Goldstandard		
		Krank	Gesund	
Test	Positiv	6	0	6
	Negativ	2	30	32
		8	30	38

A: 100%

K: Siehe Frage 10.

Frage 16: (*[Diagnosis of venous thrombosis of the deep pelvic and leg veins] Schweiz Med Wochenschr. 1982 Apr 17;112(16):550-6. German. PMID: 7079693 [PubMed - indexed for MEDLINE]*)

Bei einer klinischen Diagnosestellung einer Beinvenenthrombose werden Sie mit der Option konfrontiert, den Homan's Test (Schmerzentwicklung bei passiver dorsaler Flexion der Wade bei Thrombose) zu verwenden. Bei ihrer Internetrecherche stellen Sie fest, dass der Test eine positive sowie eine negative Likelihood ratio von 1 hat! Welche Aussage machen diese Werte bezüglich der Güte dieser diagnostischen Maßnahme?

A: Nach dem positiven Test ist es genauso wahrscheinlich, dass der Patient krank ist, wie dass er gesund ist. Folglich hat der Test keinerlei Aussagekraft.

K: Je größer die positive Likelihood Ratio ist, desto besser ist der Test geeignet. Werte zwischen 1 und 3 zeigen geringen klinischen Nutzen, 3-10 sind akzeptable Werte für die LR+, größer 10 ist die LR+ sehr gut.

Frage 17:

Welcher der folgenden Punkte beschreibt den EBM-Begriff SnNout am besten?

- a) der Test hat eine hohe Spezifität, ein hohen negativ prädiktiven Wert und schließt eine Diagnose ein
- b) der Test hat eine hohe Sensitivität, eine relevante negative likelihood ratio und schließt eine Diagnose aus
- c) der Test hat eine hohe Sensitivität, ein negatives Ergebnis schließt die Diagnose aus
- d) eine Diagnose kann wegen einer hohen Spezifität ausgeschlossen werden
- e) eine Diagnose kann wegen einer hohen Sensitivität ausgeschlossen werden

A: C

K: Durch die hohe Sensitivität (im Idealfall 100%) kann bei einem negativen Ergebnis eine Ausschlussdiagnose getroffen werden (Test negativ, Patient sicher gesund). Am besten wird das durch die Vier-Felder-Tafel verstanden. Da bei einer Sensitivität von 100% im Feld c keine Patienten sind (=0), gibt es auch keine kranken Patienten, die

durch den Test als gesund identifiziert werden (keine falsch-negativen!!!). Damit sind alle negativ getesteten Patienten auch tatsächlich gesund (auch: negativ prädiktiver Wert=100%).

Frage 18:

Beschreiben Sie in ihren eigenen Worten die Bedeutung einer Randomisation!

A: Eine Patienten- /Studienpopulation wird zufällig in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe(n) gleich verteilt.

K: Zufallsverteilung der Patienten in mehrere (mindestens zwei) Gruppen, wodurch man versucht, homogene Gruppen zu schaffen (z.B. möglichst Gleichverteilung von Frauen/Männern, alten und jungen Patienten)

Frage 19: (*The relationship of conjunctival pallor to the presence of anemia, j gen intern med 1997;12:102-106*)

In der oben genannten Studie wurde bei Patienten versucht, anhand einer Untersuchung der Konjunktiven auf das Vorhandensein einer Anämie zu schließen. Bei der Auswertung der Studie errechnen Sie für die positive likelihood ratio einen Wert von 4.49 (CI 1.80-10.99).

Welche Aussage für die Güte dieses Testes macht dieser Wert?

- a) ein positives Ergebnis schließt eine Anämie aus
- b) ein positives Ergebnis ist eine Garantie für eine Anämie
- c) ein positives Ergebnis ist bei Kranken deutlich häufiger als bei Gesunden zu finden
- d) ein negatives Ergebnis ist ein Garant für eine Anämie
- e) bei einem negativen Ergebnis ist eine Anämie auszuschließen

A: C

K: Denkt an die Definition der Likelihood Ratio. CI bedeutet Confidence Intervall, 95% aller gemessenen Werte liegen zwischen 1,8 und 10,99. Antwort B beschreibt SpPIn. Antwort D beschreibt SnOut.

Frage 20:

Beschreiben Sie kurz in Ihren eigenen Worten, warum es bei einer therapeutischen Studie ratsam ist, auf Seiten der Patienten bezüglich der verabreichten Medikation (Verum oder Placebo) eine Verblindung durchzuführen.

A: eine Verfälschung der Ergebnisse durch die subjektive Erwartungshaltung der Patienten und/oder behandelnden Ärzte wird minimiert

K: Bei fehlender Verblindung findet sich bei der Verumgruppe ein positiver Erwartungseffekt und bei der Placebogruppe ein negativer, das bedeutet, dass Arzt und Patient von einer Behandlung (meist der Neuen) mehr erwarten und dies in die Behandlung und in die Bewertung des Ergebnisses einfließt (einfließen kann).