

Information und Diagnose

Wie viel lernen wir von einem diagnostischen Test?
Wie viel Information gibt ein Test?

Information und Diagnose

	Test-positiv	Test-negativ
Krank	RP	FN
Gesund	FP	RN

Wie können wir sagen, ob eine Diagnose viel, oder wenig information liefert?

Natürlich brauchen wir die Merkmale, wie se,sp,de,w

Wiederholung:

	Test-positiv	Test-negativ
Krank	RP	FN
Gesund	FP	RN

$$w = \frac{\text{alle Kranken}}{\text{alle Untersuchten}} = \frac{RP + FN}{RP + RN + FN + FP} = \frac{de - sp}{se - sp}$$

$$se = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{krank}} = \frac{RP}{RP + FN} = p(\text{positiv}|\text{krank})$$

$$sp = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{gesund}} = \frac{RN}{RN + FP} = p(\text{negativ}|\text{gesund})$$

$$PPV = \frac{RP}{\text{positiv}} = \frac{RP}{RP + FP} = p(\text{krank}|\text{positiv}) = \frac{se \cdot w}{se \cdot w + (1 - sp) \cdot (1 - w)}$$

$$NPV = \frac{RN}{\text{negativ}} = \frac{RN}{RN + FN} = p(\text{gesund}|\text{negativ}) = \frac{sp \cdot (1 - w)}{sp \cdot (1 - w) + (1 - se) \cdot w}$$

Wie können wir hier Informationstheorie benutzen?

Wenn wir noch keine Diagnose gemacht haben, dann sind die Wahrscheinlichkeiten:
(Schätzung aus relative Häufigkeit)

$$P_{\text{krank}} = w = \text{Prävalenz}$$

$$P_{\text{gesund}} = 1 - w$$

Hier können wir Informationsgehalt und Entropie berechnen:

Wahrscheinlichkeit	Informationsgehalt $I = \log_2(1/p)$
$P_{\text{krank}} = w = \text{Prävalenz}$	$\log_2(1/w)$
$P_{\text{gesund}} = 1 - w$	$\log_2(1/(1 - w))$

Der Erwartungswert ist dann $H = \sum p_i \cdot I_i$

$$\text{Also } H_{\text{pre}} = \log_2(1/w) + \log_2(1/(1-w))$$

Das nennen wir **pre-Test Entropie**, und die Wahrscheinlichkeiten sind die **pre-Test Wahrscheinlichkeiten**.

N.B.: es können nicht nur Zwei Diagnosen sein, sondern z.B. Bei Differenzialdiagnose haben wir eine komplette Verteilungsdichtefunktion. (oft jedoch eine diskrete)

H_{pre} kann aber immer definiert werden.
I, der Informationsgehalt können wir so anschauen, als wie viel „Nachricht“ eine Diagnose enthält.

H_{pre} ist also der Informationsgehalt VOR dem Test.
Dieselbe Informationsgehalt hat ein Beobachter, ohne Testergebnis.

Die post-Test Wahrscheinlichkeiten sind aber:

$P(\text{krank} | \text{positiv}) = \text{PPV} = \text{Relevanz}$

$P(\text{gesund} | \text{positiv}) = 1 - \text{PPV} = \text{Falschalarmrate}$

$P(\text{gesund} | \text{negativ}) = \text{NPV} = \text{Segreganz}$

$P(\text{krank} | \text{negativ}) = 1 - \text{NPV} = \text{falsche Beruhigungsrate}$

Nach dem Test der Beobachter entweder kennt die post-Test Wahrscheinlichkeiten, oder nicht. Gewonnene Informationsmenge ist eben der Unterschied zwischen diese Fälle.

Fall 1.: der Beobachter kennt die post-Test Werte.

Dann ist $H = \sum P_{\text{post}} * I_{\text{post}}$

Fall 2.: der Beobachter kennt die post-Test Werte NICHT, also in der Information sind immer noch die pre-Test Werte drin, obwohl die Wahrscheinlichkeiten in der Wirklichkeit sind schon die post-Test Werte.

Dann ist $H = \sum P_{\text{post}} * I_{\text{pre}}$

Gewonnene Informationsmenge ist der Unterschied, also

$$H(\text{post} | \text{pre}) = \sum P_{\text{post}} * (I_{\text{pre}} - I_{\text{post}}) = \sum P_{\text{post}} * \log_2(P_{\text{post}} / P_{\text{pre}})$$

Beispiel: $w=0.01$, $se=0.75$, $sp=0.94$

		P pre	Ipre
krank	w	0.01	6.6438
gesund	1-w	0.99	0.0145
se	0.75		
sp	0.94		
PPV	0.112		
NPV	0.997		

		P post	I post
krank positiv	0.112 PPV	3.15704	
krank negativ	0.003 1-NPV	8.54396	
gesund positiv	0.887 1-PPV	0.17154	
gesund negativ	0.997 NPV	0.00387	

Wovon folgt, das bei positiver Test ist der Informationsgewinn 0.251 bit ,
und bei negativ nur 0.006 bit.

n.B. Negativ ist ja auch erwartet, also wenn tatsächlich negativ, dann lernen wir weniger.

Klinische Studien:

Sei etwas signifikant, ist es aber auch relevant?

Problem/Frage:

Ist ein statistisch signifikanter Unterschied auch klinisch relevant?

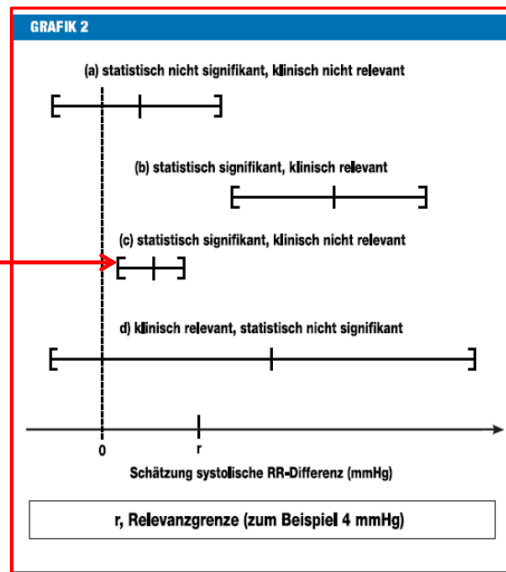
$\delta = \Delta_r = \mu_1 - \mu_2$: ist die kleinste Überlegenheit von μ_1 vs. μ_2 , die klinisch relevant ist.
 A ist der Äquivalenzbereich, z.B.: $A = (-\delta \text{ --- } +\delta)$
 μ : Mittelwert, Häufigkeit,...

KI_(1-2 α)-Konfidenzintervall für $\Delta = \mu_T - \mu_R$ (T: treatment, R-Referenz)

obere- und untere einseitige (1- α)-KI

*Behandlungen sind „äquivalent“ mit Sicherheitswahrscheinlichkeit (1- α),
 wenn A beinhaltet das ganze (1-2 α)-KI*

KI enthält nicht "die Null" als Unterschied, erreicht aber die Relevanzgrenze nicht.



Statistische Signifikanz und klinische Relevanz

11

Randomisation (Randomisierung/Zufallszuteilung)

Sie ist eine Technik für jeden Patienten zufällig eine Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe zu realisieren, wobei alle Gruppen mit gleicher Wahrscheinlichkeit ausgewählt werden können.

Ziel:

- bewussten und unbewussten Störgrößen auszuschalten;
- zu verhindern den Prüfer-Bias (z.B.: abhängig von weiteren Umständen teilt der Prüfer einen Patienten zu einer oder anderer Gruppe zu: Verzerrungen (Bias) können in Behandlungseffekten auftreten);
- zu garantieren, dass statistische Tests gültige/valide Signifikanz-Niveaus ergeben.

12

Randomisierungstechniken

- **einfache Randomisierung:** Zuteilung aufgrund erzeugten Zufallszahlen
 - Münzwurf, Würfeln, Zufallszahlentabellen,....;
 - Nachteil (z.B.):
 - Umfänge der Behandlungsgruppen kann unterschiedlich sein — Verschlechterung der Teststärke (Güte $1-\beta$)
 - Ungleichverteilung der Störfaktoren in den Gruppen
- **Blockrandomisation:** in einem Block bestimmter Länge (z.B. 2,4,6...) sind die Patienten zufällig einer Behandlungsart zugeteilt (AABB, ABAB...);
 - Balanciertheit der Gruppen/Zuteilungen ist möglich
 - Nachteil (z.B.):
 - zufällige Blocklänge
 - bei bekannten Blocklänge kann Code aufgebrochen werden
- **Stratifizierte (geschichtete) Randomisierung:**
 Ursache: bekannte/unbekannte Risiko-Faktoren, Unbalanciertheiten können die Auswertungen/Ergebnisse verfälschen.
 - Schichten auf Grund z.B.: Alter, Geschlecht, Stadium, Zentren, Ausgangslage,...
 - Randomisierung innerhalb einer Schicht (Strata)
 - Vorteil (z.B.): Varianz und die Einflüsse der Störfaktoren nehmen ab.

13

Verblindung

In klinischen Studien spricht man von **Verblindung**, wenn

- die Prüfarzte, das Pflegepersonal,
- die teilnehmenden Patienten und auch
- die Personen, die mit dem Monitoring, dem Datenmanagement und der Auswertung der Studie betraut sind,

nicht über die individuelle Behandlungszuteilung der Patienten **informiert sind** und ihre Handlungen somit nicht durch dieses Wissen beeinflusst sein können.

Die Verblindung hat das Ziel, systematischen Unterschieden in der Behandlung der Patienten oder der Bewertung des Therapieerfolgs vorzubeugen.

14

Verblindungsniveaus: Die Verblindung hat das Ziel, systematischen Unterschieden in der Behandlung der Patienten oder der Bewertung des Therapieerfolgs vorzubeugen.

unverblindet (offen)

- Chirurgie, Diät etc.
- Teilnehmer und Untersucher kennen Therapiegruppe
- Bias in beiden Richtungen

einfach-blind

- Teilnehmer blind

doppel-blind

- Teilnehmer und Untersucher blind

dreifach-blind

- Teilnehmer, Untersucher, Auswerter etc. blind

Notfälle - zum Beispiel schwere Nebenwirkungen - können jedoch bei einzelnen Probanden die verfrühte Aufdeckung der Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen notwendig machen (Entblindung)

15

Phase I-IV - Studien

Phasenmodell klinischer Studien

Phase 0: Präklinische Entwicklung

Ziele:

1. Abklärung möglicher **toxischer Effekte**, wie Einfluss auf zahlreiche in Laboruntersuchungen bestimmte Größen (Klinische Chemie, Hämatologie), Fertilität, Embryotoxizität/Teratogenität, Cancerogenität
2. Abklärung **sicherheitspharmakologischer Aspekte**, wie Beeinträchtigung von Herz/Kreislauf, Einfluss auf Körpergewicht
3. Hinweise auf **erwünschte pharmakologische Effekte** in vitro/in vivo

16

Phase I: Erstanwendung am Menschen

Meist gesunde Freiwillige („Probanden“), gegebenenfalls besondere Patientengruppe (z. B. bei Studien mit Zytostatika)

Ziele:

- Verträglichkeit, Pharmakokinetik/-dynamik
- Hinweis auf wirksame Dosis (eventuell)/ Arzneimittelinteraktionen

Phase II: Einstieg in die therapeutische Anwendung am Patienten

Begrenzte Zahl von Patienten der anvisierten Indikation

Ziele:

- Verträglichkeit und Dosisfindung
- Wirkung (pharmakologische Effekte)/Wirksamkeit (Heilerfolg)
- Pharmakokinetik in Spezialfällen (z. B. Leber-, Nierenerkrankung)

Phase III: Breite Anwendung im anvisierten Indikationsgebiet, Beleg für die

Einsetzbarkeit als Arzneimittel [Zulassung] Patienten der anvisierten Indikation in Klinik/Praxis

Ziele:

- Beleg der Wirksamkeit an Patienten in unterschiedlichen Populationen
- Ausreichende Beurteilung der Verträglichkeit, besondere Patientengruppen
- Verhalten unter Langzeitbehandlung, Vergleich mit etablierter Therapie

17

Phase IV: Klinische Prüfung nach der Zulassung: Erkenntniserweiterung über die Substanz, Einsatz unter Praxisbedingungen

Einsatz an großer Zahl von Patienten entsprechend den Vorgaben der Zulassungsbehörden (unter Praxisbedingungen)

Ziele:

- Quantifizierung seltener Nebenwirkungen
- Detailuntersuchungen in bestimmten Patientengruppen
- Einfluss auf Spätfolgen einer Erkrankung (Folgemorbidität, Letalität)
- Tatsächlicher Einsatz des Präparates (→ „Anwendungsbeobachtungen“)
- Hinweis auf weitere Indikationen, zu modifizierende Dosis (→ Phase II)

18