UNIKLINIK KÖLN

Kritisches Lesen Infektiologischer Literatur

Köln | Univ.-Prof. J. Janne Vehreschild | Klinik I Für Innere Medizin

Potentielle Interessenskonflikte

- ***Employment***

  German Center for Infection Research, University Hospital of Cologne
- ***Consultation***

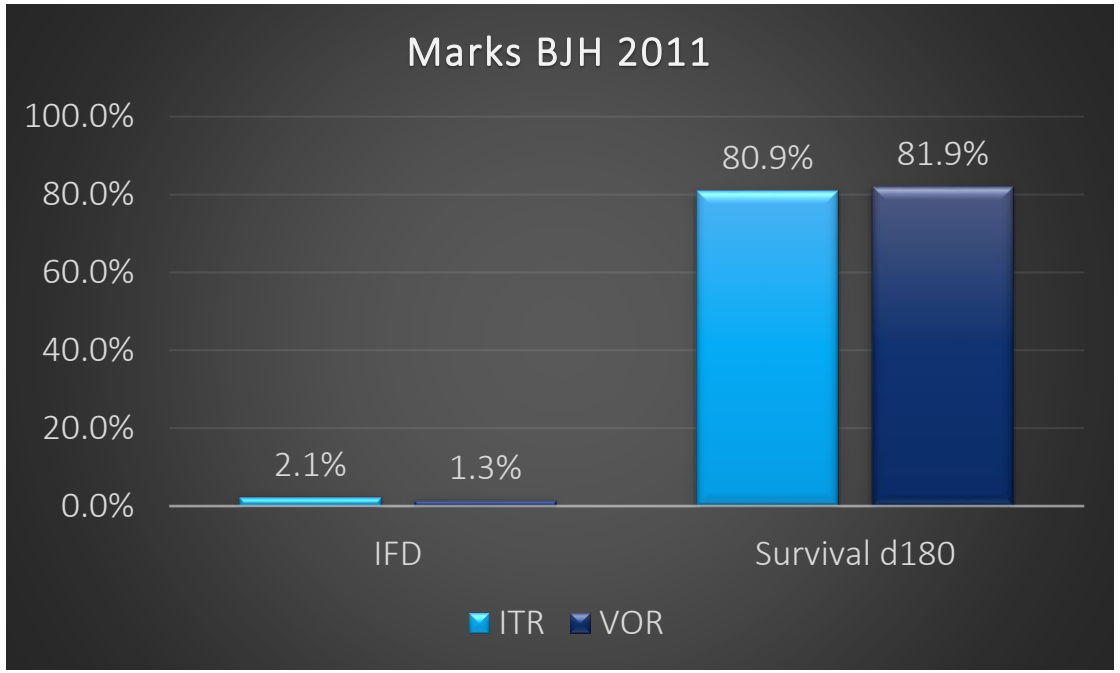
  Astellas, Basilea, Gilead, Merck/MSD
- ***Research Grants***

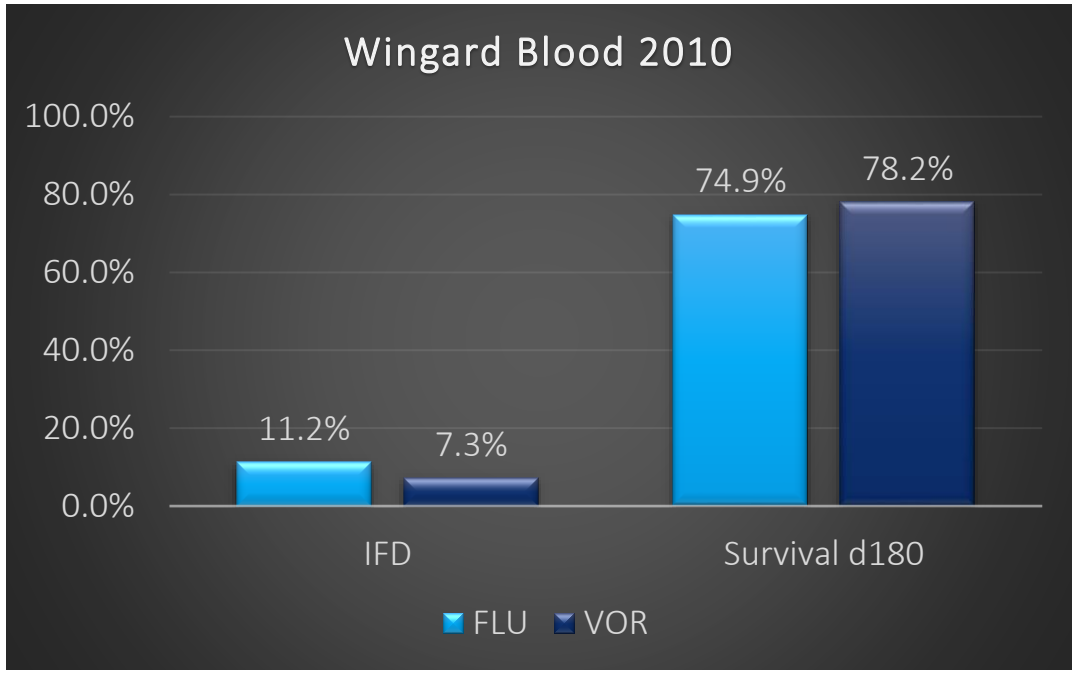
  Astellas Pharma, Basilea, German Center for Infection Research, German Federal Ministry of Education and Research, Medical University of Hannover, Merck / MSD Gilead, Pfizer
- ***Speaker Fees***

  Akademie für Infektionsmedizin, Back Bay Strategies, Basilea, Astellas Pharma, German Center for Infection Research, German Society of Infectious Diseases, German Society of Internal Medicine, Gilead, Medical Association Northrine, Merck / MSD, Pfizer, University Hospital of Aachen, University Hospital of Freiburg / Kongress u. Kommunikation GmbH, University of Manchester
- ***Ownership, stocks, equities, patents, shared rights licences, etc.***

  None

Bewerten Sie die Literatur:
Voriconazol als Pilzprophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation





UNIKLINIK KÖLN

Beispiel: Prophylaxe der Aspergillose

	ESCMID 2014	ECIL-5 2013	IDSA 2016	AGIHO 2014
Posaconazol	A I (AML/MDS Induktion) B IIt (allo SCT)	A I (AML/MDS intensiv) B II	A I	A I / II (AML/MDS Induktion, Saft/Tbl.) B II - C I / II (allo Pre-/PostE, Saft/Tbl.) B III (sonstige HR)
Itraconazol	D I (allo SCT)	B I	A II	C I
LAmB	C II	C II	-	C II
Voriconazol	C I (allo SCT)	B II (AML/MDS intensiv)	A II	B I – C I (allo Pre-/PostE) C II (sonstige HR)
Micafungin	C IIt (allo SCT)	B I (low risk) C I (high risk)	B II-	B I – C II (allo Pre-/PostE)
Caspofungin	-	-	B II-	C I
Fluconazol	-	A I (low risk) A III against (high risk)	-	B I – C I (allo Pre-/PostE)

UNIKLINIK KÖLN

Voriconazol bei allogener SZT

- Studien mit unzureichender Fallzahl
- Grenzwertiger klinischer Nutzen
- Verträglichkeit > ITR
  Verträglichkeit = FLU
- Wahrscheinlich mindestens so wirksam, wie FLU

→ „Scheint besser zu sein, zu kleine Studien“ → A II

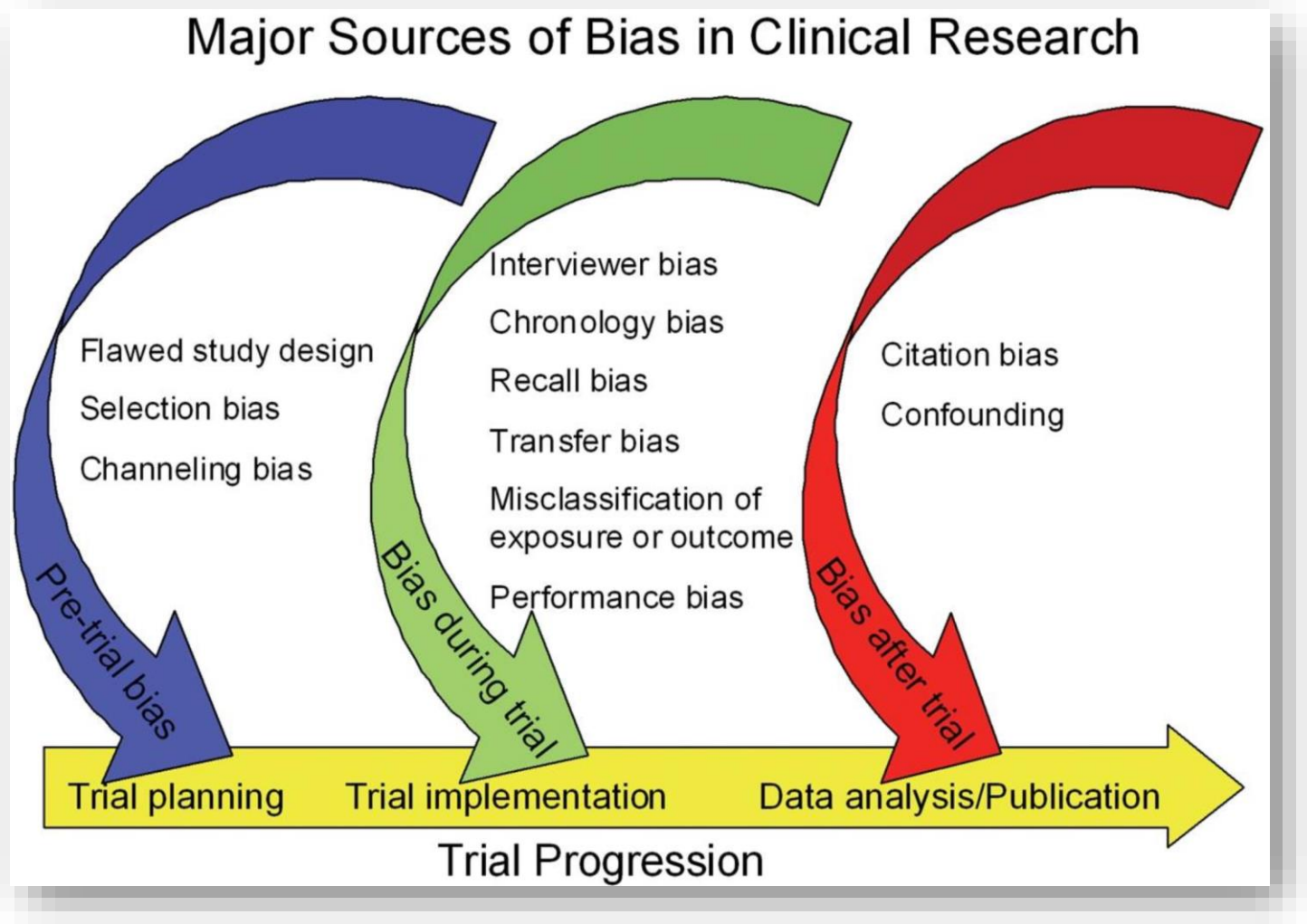
→ „Zwei randomisierte Studien zeigen einen Trend zugunsten eines Nutzens “ → B I

→ „Zwei randomisierte Studien zeigen keinen sicheren Zusatznutzen“ → C I

Experte werden an einem Nachmittag

1. Relevanteste Leitlinie and aktuellste Meta-Analyse zum Thema besorgen
2. Skeptische innere Haltung aufbauen
3. Meta-Analyse auf die wirklich diskutablen Artikel hin sezieren
4. Diskutable Artikel eingehend prüfen
5. Neue Studie initiieren / Leitlinie schreiben ☺

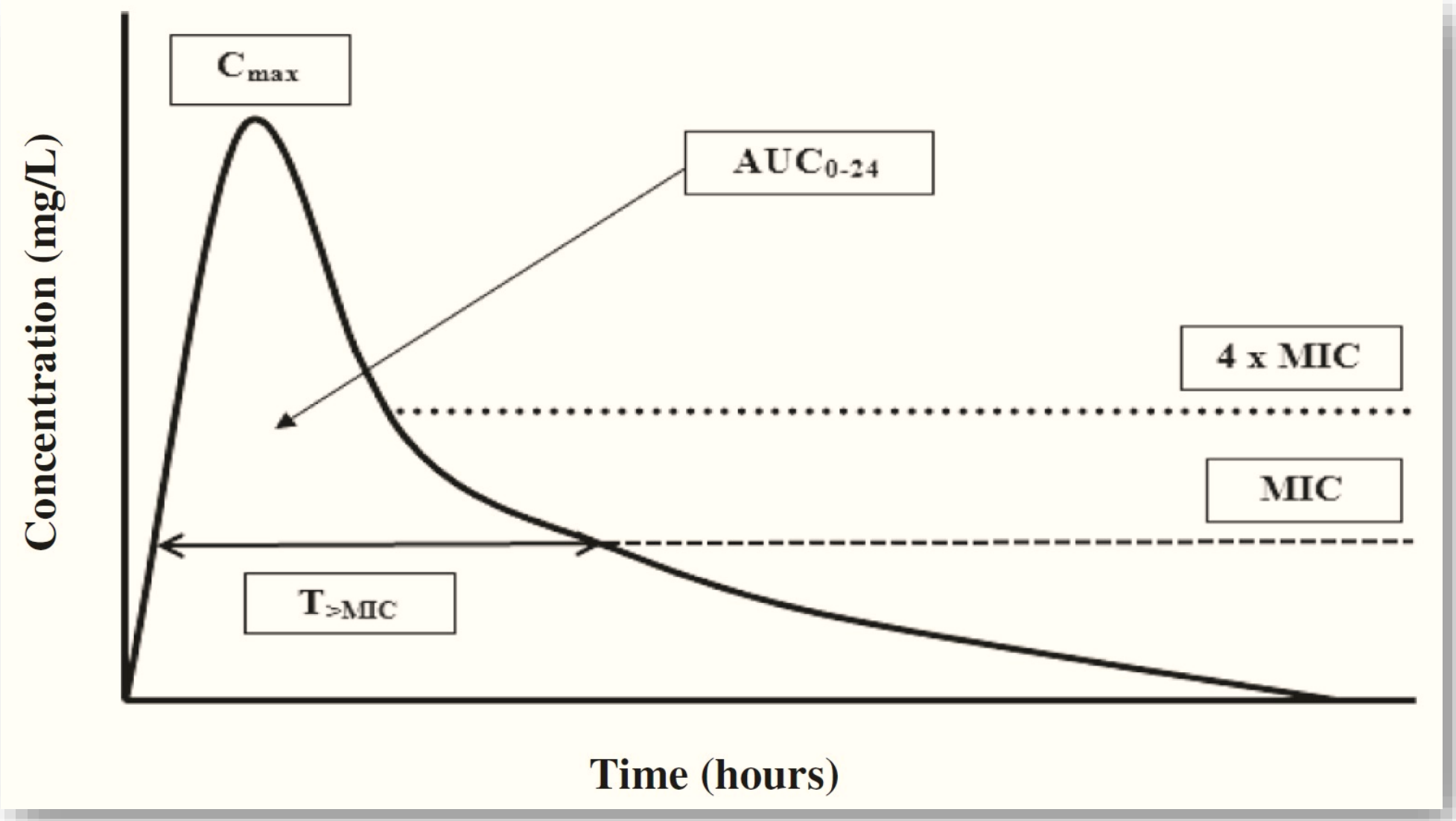
2. Skeptische Innere Haltung aufbauen



Pannucci CJ et al., Plast Reconstr Surg 2010; doi: 10.1097/PRS.0b013e3181de24bc

UNIKLINIK KÖLN

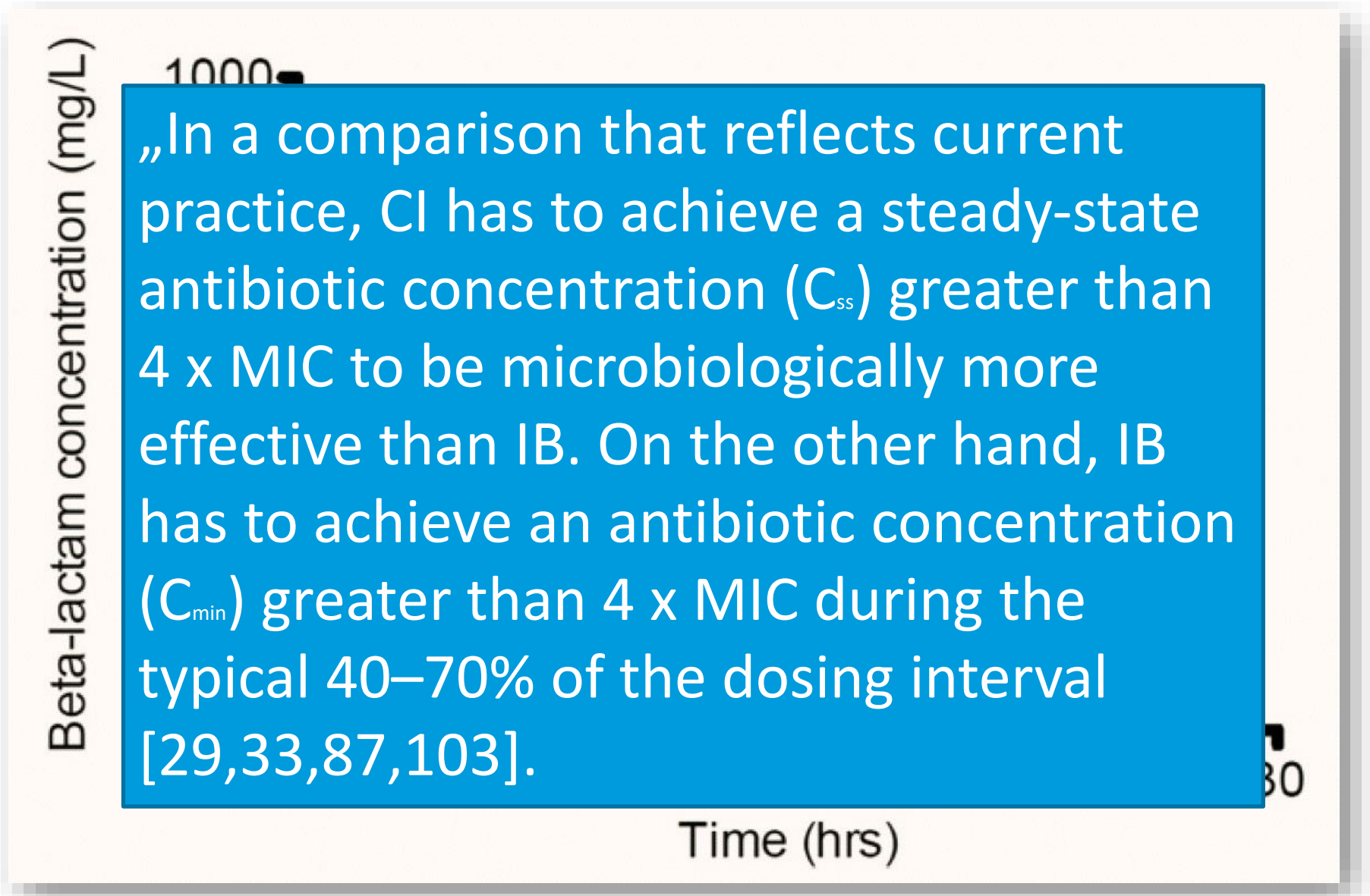
Grundlage



Abdul-Haziz HM et al., Ann Intens Care, doi 10.1186/2110-5820-2-37

UNIKLINIK KÖLN

Grundlage



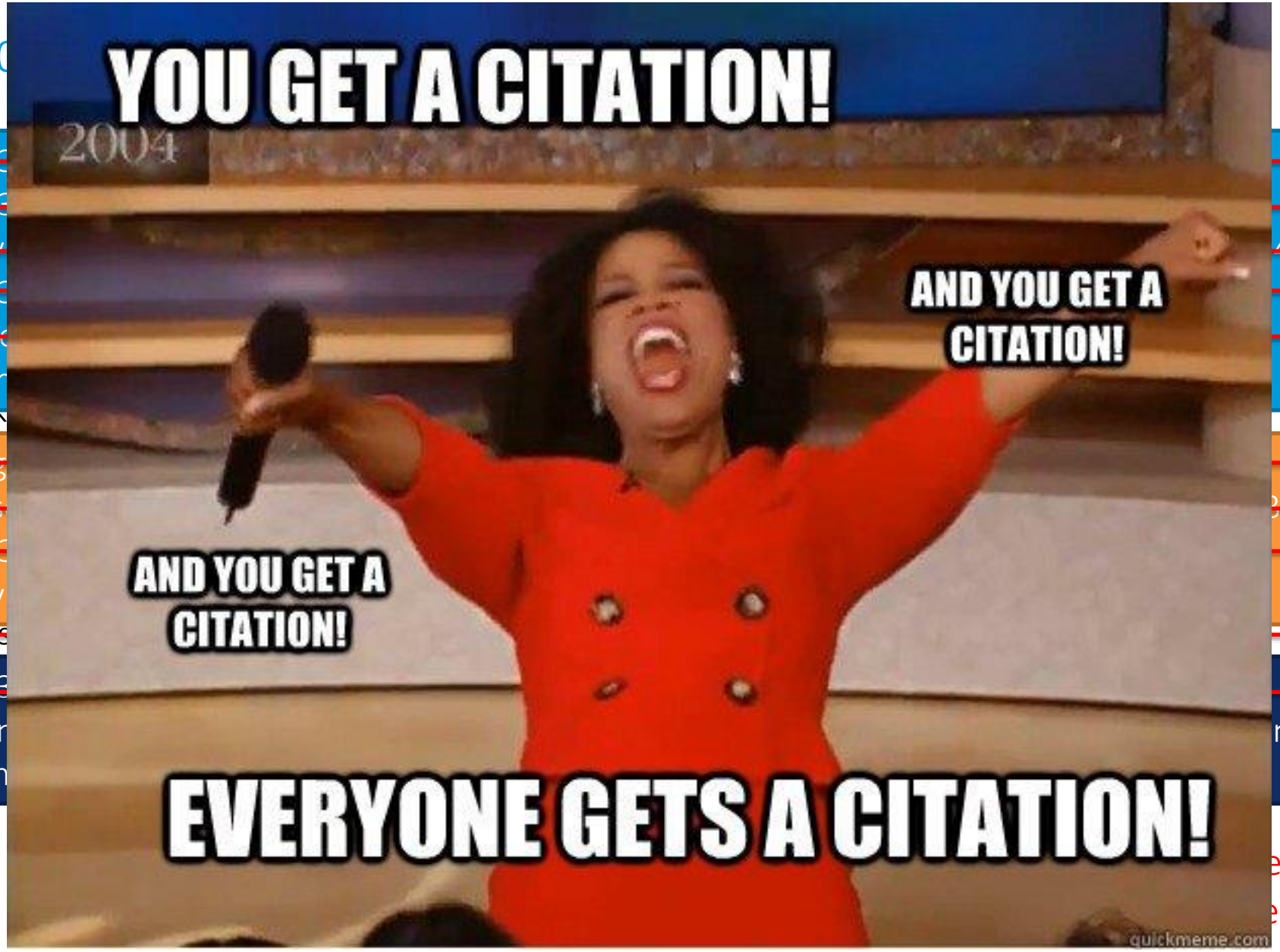
„In a comparison that reflects current practice, CI has to achieve a steady-state antibiotic concentration (C_{ss}) greater than 4 x MIC to be microbiologically more effective than IB. On the other hand, IB has to achieve an antibiotic concentration (C_{min}) greater than 4 x MIC during the typical 40–70% of the dosing interval [29,33,87,103].

Abdul-Haziz HM et al., Ann Intens Care, doi 10.1186/2110-5820-2-37

UNIKLINIK KÖLN

Warum 100

~~29.6~~	~~= 33~~	
~~52.6:~~	~~– 33~~	
~~53.A~~	~~Rev~~	~~4x MHK~~
~~53.B~~	~~– 33~~	
~~53.C~~	~~Nice~~	
53.D	Lipr	
52:	Buijk	
~~53.D.2~~	~~Vog~~	
~~53.D.7~~	~~Ros~~	~~Betalactam~~
~~53.D.8~~	~~– 33~~	
53.D.9	Rev	
~~87:~~	~~Klinis~~	
~~53.D.9.A~~	~~– 33~~	
53.D.9.B	Xion kein	ng erwähnt



e

erfachen MHK

UNIKLINIK KÖLN

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

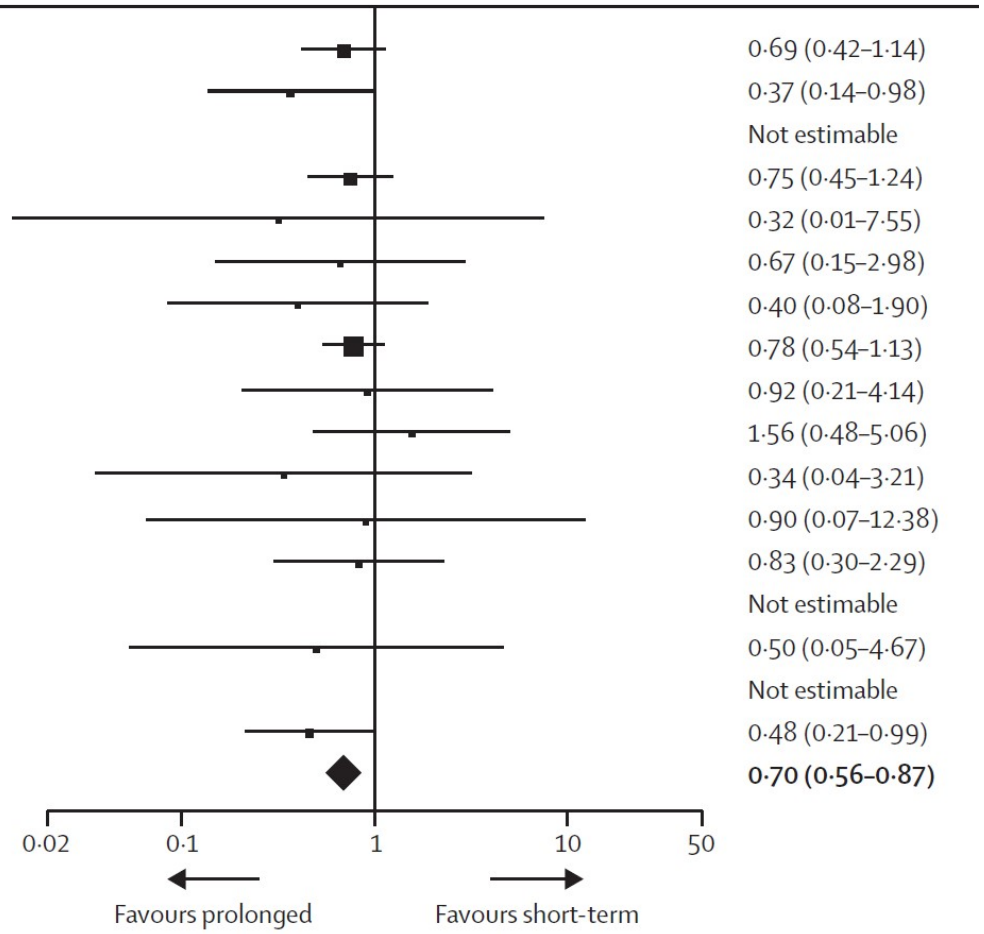
- Systematisches Review und Meta-Analyse
- Kriterien:
  - Randomisierte, kontrollierte Studie mit pseudomonaswirksamem Betalaktam
  - Outcome Mortalität oder Wirksamkeit
  - Mindestens 10 randomisierte Patient*innen

- Recall: 2.196 Studien → Extraktion von 22 Studien mit 1.876 Patient*innen

Meta-Analyse Prolonged Infusion: Mortality

	Prolonged		Short-term		Weight	Risk ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%	0·69 (0·42–1·14)
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%	0·37 (0·14–0·98)
Bao (2016)[24]	0	25	0	25	..	Not estimable
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%	0·75 (0·45–1·24)
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%	0·32 (0·01–7·55)
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%	0·67 (0·15–2·98)
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%	0·40 (0·08–1·90)
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%	0·78 (0·54–1·13)
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%	0·92 (0·21–4·14)
Lagast (1983)[30]	5	20	4	25	3·4%	1·56 (0·48–5·06)
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%	0·34 (0·04–3·21)
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%	0·90 (0·07–12·38)
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%	0·83 (0·30–2·29)
Roberts (2010)[36]	0	8	0	8	..	Not estimable
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%	0·50 (0·05–4·67)
Wang (2009)[38]	0	15	0	15	..	Not estimable
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%	0·48 (0·21–0·99)
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**	**0·70 (0·56–0·87)**
Total events	**108**		**159**			

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



Vardakas KZ et al., TLID 2017, doi 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

UNIKLINIK KÖLN

Schritt 2: Skeptische Innere Haltung Aufbauen

Hypothese

- Die prolongierte Gabe von Betalaktamen führt zu einer besseren Exposition
- Die bessere Exposition führt zu einer besseren Wirksamkeit
- Die bessere Wirksamkeit führt zu einem besseren Überleben
- Es treten keine zusätzlichen Nebenwirkungen auf

Gegenhypothese

- Die übliche Anwendung von Betalaktamen ist ausreichend
- Unterschiede erklären sich aus:
  - Erhöhter Initialdosis
  - Erhöhter klinischer Aufmerksamkeit
  - Bias
- Die andauernd hohen Konzentrationen führen zu einer Zunahme von
  - Nebenwirkungen
  - Resistenzdruck

3. Meta-Analyse auf die wirklich diskutablen Artikel hin sezieren: Warum?

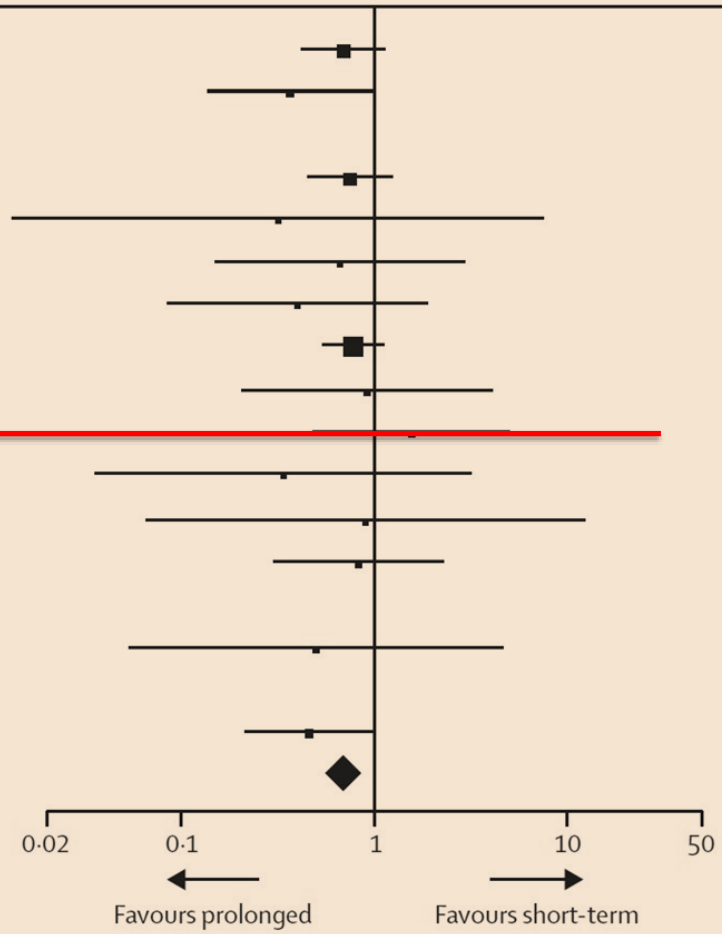
- Systematische Literatursuche
- Extraktion und Bewertung durch zwei Prüfer
- Bewertung der Qualität und klassischer Bias-Kriterien
- Bestimmung und Visualisierung des medianen Effekts
- Prüfung durch mindestens zwei Peer Reviewer und einen Editor

Crashkurs: Schnelles und nur ganz leicht unfaires Sezieren einer Meta-Analyse

Schritt 3.A:
Ignoriere alle Studien einer anderen Epoche

	Prolonged		Short-term		Weight
	Events	Total	Events	Total	
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%
Bao (2016)[24]	0	25	0	25	..
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%
~~Lagast (1983)[30]~~	~~5~~	~~20~~	~~4~~	~~25~~	~~3·4%~~
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%
Roberts (2010)[36]	0	8	0	8	..
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%
Wang (2009)[38]	0	15	0	15	..
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**
Total events	**108**		**159**		

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



Vardakas KZ et al., TLID 2017, doi 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

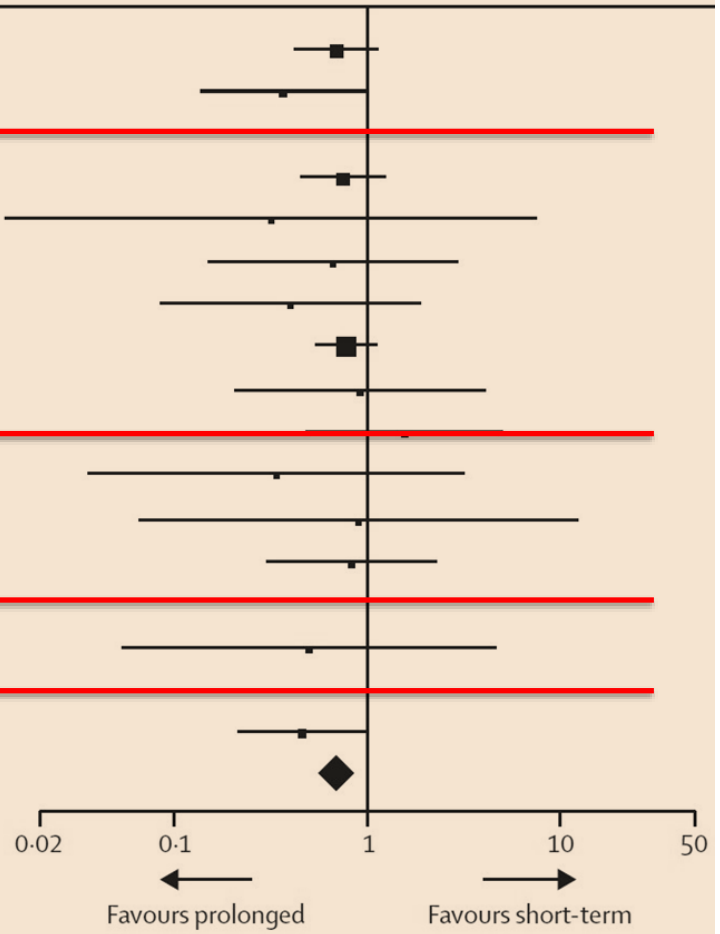
UNIKLINIK KÖLN

Crashkurs: Schnelles und nur ganz leicht unfaires Sezieren einer Meta-Analyse

Schritt 3.B:
Prüfe den Umgang mit Studien ohne Ereignisse in beiden Gruppen

	Prolonged		Short-term		Weight
	Events	Total	Events	Total	
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%
~~Bao (2016)[24]~~	~~0~~	~~25~~	~~0~~	~~25~~	··
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%
~~Lagast (1983)[30]~~	~~5~~	~~20~~	~~4~~	~~25~~	~~3·4%~~
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%
~~Roberts (2010)[36]~~	~~0~~	~~8~~	~~0~~	~~8~~	··
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%
~~Wang (2009)[38]~~	~~0~~	~~15~~	~~0~~	~~15~~	
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**
Total events	**108**		**159**		

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



Vardakas KZ et al., TLID 2017, doi 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

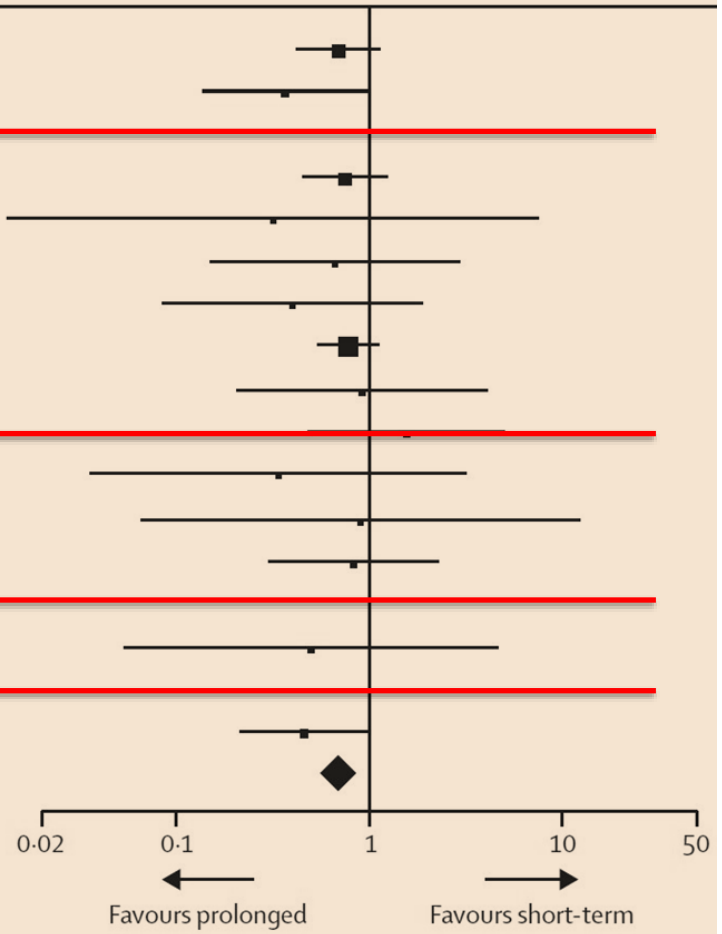
UNIKLINIK KÖLN

Crashkurs: Schnelles und nur ganz leicht unfaires Sezieren einer Meta-Analyse

Schritt 3.C:
Prüfe Effekte des Random Effect Models (Überbewertung kleiner Studien)

	Prolonged		Short-term		Weight
	Events	Total	Events	Total	
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%
~~Bao (2016)[24]~~	~~0~~	~~25~~	~~0~~	~~25~~	··
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%
~~Lagast (1983)[30]~~	~~5~~	~~20~~	~~4~~	~~25~~	~~3·4%~~
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%
~~Roberts (2010)[36]~~	~~0~~	~~8~~	~~0~~	~~8~~	··
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%
~~Wang (2009)[38]~~	~~0~~	~~15~~	~~0~~	~~15~~	··
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**
Total events	**108**		**159**		

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



Vardakas KZ et al., TLID 2017, doi 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

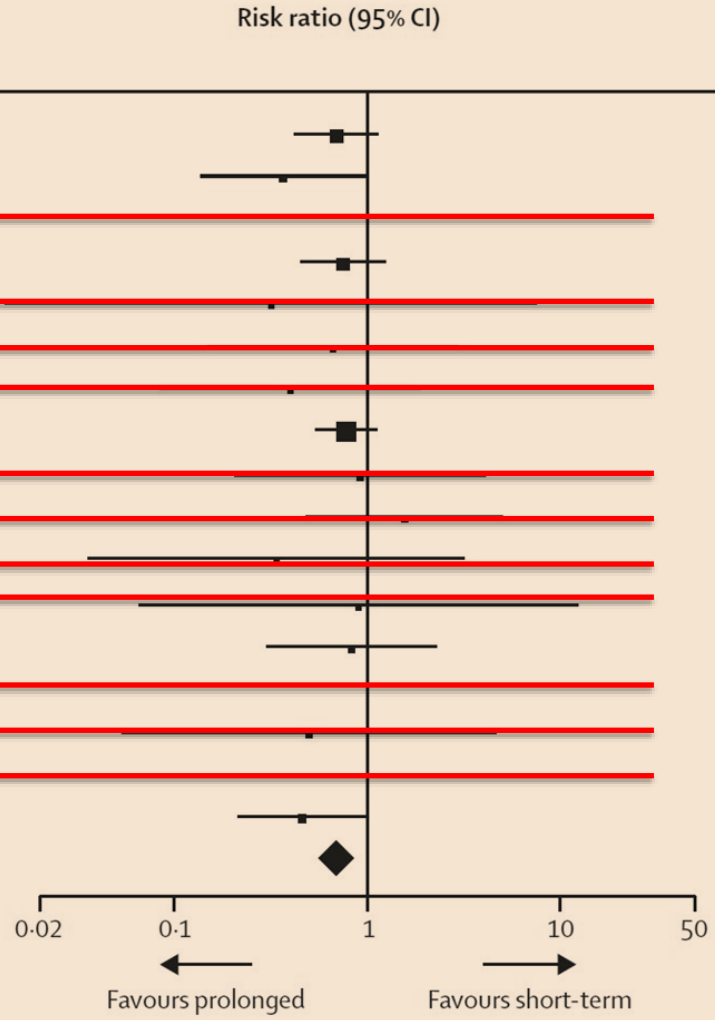
UNIKLINIK KÖLN

Crashkurs: Schnelles und nur ganz leicht unfaires Sezieren einer Meta-Analyse

Schritt 3.D:
Vernachlässige Studien mit geringem Effekt (z.B. < 4%) auf die Meta-Analyse

	Prolonged		Short-term		Weight
	Events	Total	Events	Total	
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%
~~Bao (2016)[24]~~	~~0~~	~~25~~	~~0~~	~~25~~	··
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%
~~Cotrina-luque (2016)[26]~~	~~0~~	~~40~~	~~1~~	~~38~~	~~0·5%~~
~~Cousson (2005)[27]~~	~~2~~	~~8~~	~~3~~	~~8~~	~~2·1%~~
~~Dulhunty (2013)[17]~~	~~2~~	~~30~~	~~5~~	~~30~~	~~1·9%~~
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%
~~Georges (2005)[28]~~	~~3~~	~~26~~	~~3~~	~~24~~	~~2·1%~~
~~Lagast (1983)[30]~~	~~5~~	~~20~~	~~4~~	~~25~~	~~3·4%~~
~~Lau (2006)[31]~~	~~1~~	~~130~~	~~3~~	~~132~~	~~0·9%~~
~~Lips (2014)[22]~~	~~1~~	~~10~~	~~1~~	~~9~~	~~0·7%~~
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%
~~Roberts (2010)[36]~~	~~0~~	~~8~~	~~0~~	~~8~~	··
~~Sakka (2007)[37]~~	~~1~~	~~10~~	~~2~~	~~10~~	~~0·9%~~
~~Wang (2009)[38]~~	~~0~~	~~15~~	~~0~~	~~15~~	··
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**
Total events	**108**		**159**		

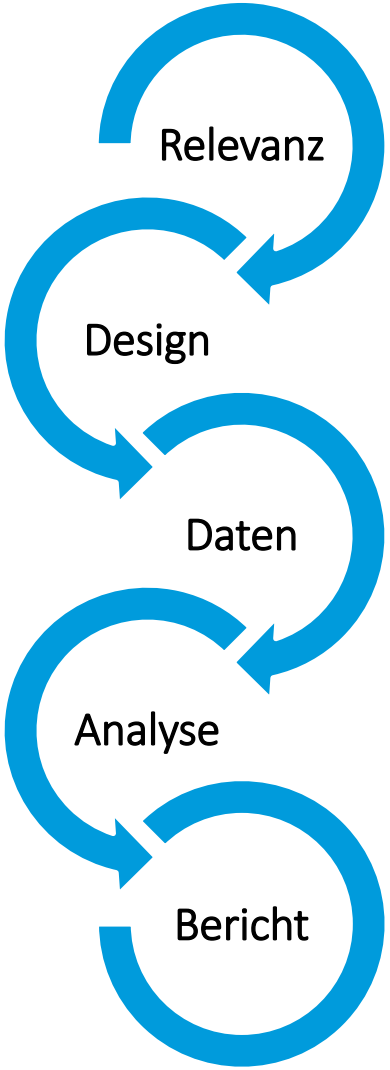
Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



Vardakas KZ et al., TLID 2017, doi 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

UNIKLINIK KÖLN

Schritt 4: Wichtige Artikel eingehend prüfen

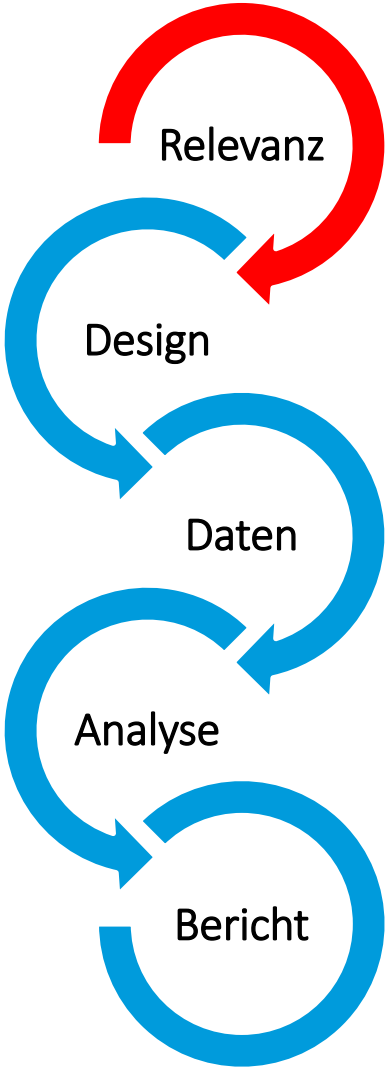


Gegenhypothese

- Die übliche Anwendung von Betalaktamen ist ausreichend
- Unterschiede erklären sich aus:
  - Erhöhter Initialdosis
  - Erhöhter klinischer Aufmerksamkeit
  - Bias
- Die andauernd hohen Konzentrationen führen zu eine
  - Nebenwirkungen
  - Resistenzdruck

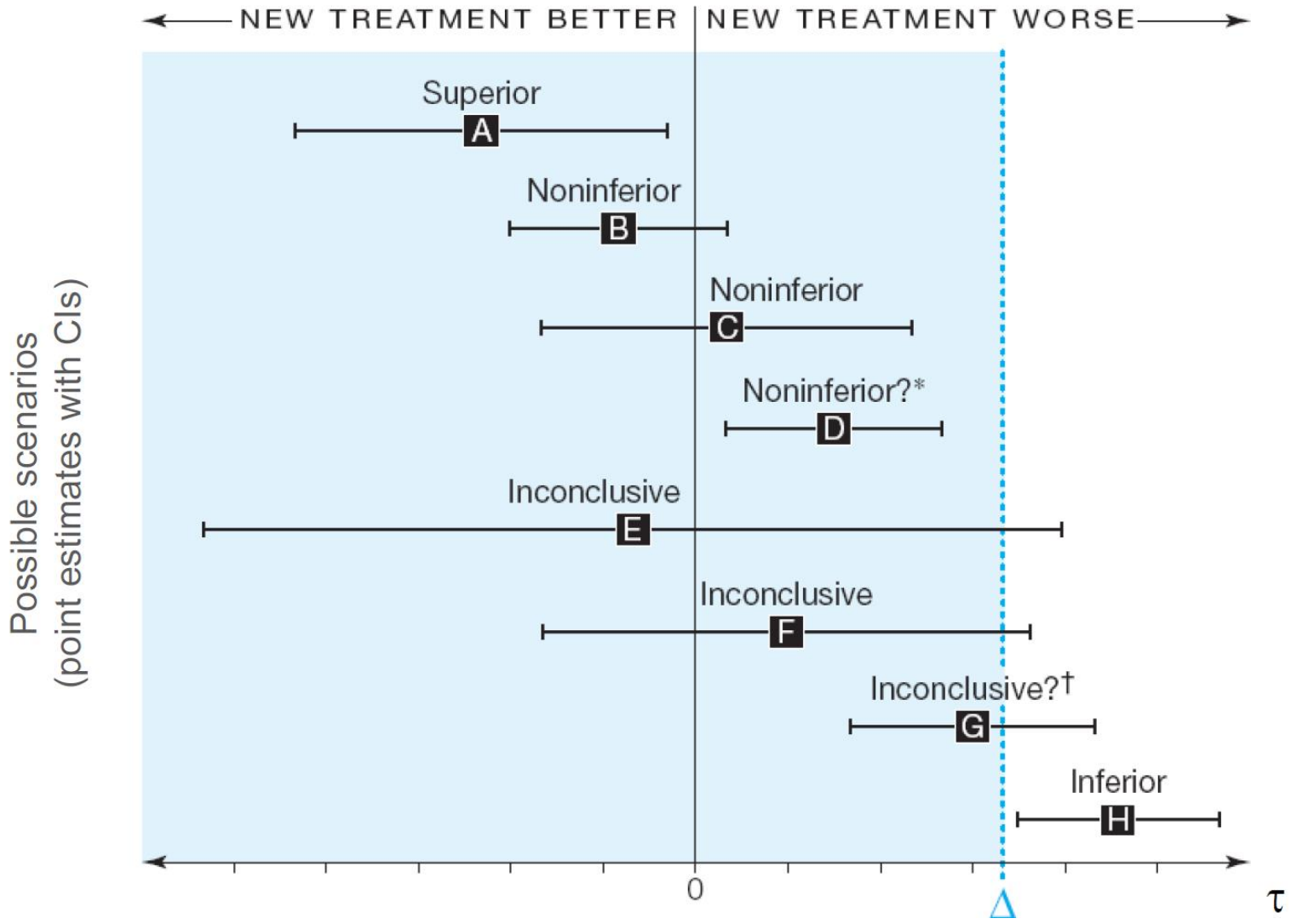
Sauber?
Fair?
Sicher?

Schritt 4: Wichtige Artikel eingehend prüfen



Relevante Patientengruppe?	Sinnvoller Vergleich?	Relevante Endpunkte?
• Entspricht dem behandelten Kollektiv • Absurde Ein-/Ausschlusskriterien? • Bestand ein Risiko? • War eine Behandlung notwendig?	• Eine Gruppe mit Goldstandard? • Dosis, Administrationsweg etc. alle korrekt ausgewählt?	• Nicht Unterlegenheit? • Kombinationsendpunkte? • Surrogatmarker?

Nicht-Unterlegenheitsstudien



Piaggio G et al., JAMA 2006

UNIKLINIK KÖLN

MAJOR ARTICLE

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

Joseph Solomkin,[1] Ellie Hershberger,[2] Benjamin Miller,[2] Myra Popejoy,[2] Ian Friedland,[2,a] Judith Steenbergen,[2] Minjung Yoon,[2] Sylva Collins,[2] Guojun Yuan,[2] Philip S. Barie,[3] and Christian Eckmann[4]

[1]Department of Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; [2]Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts; [3]Departments of Surgery and Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York; and [4]Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, Academic Hospital of Medical University Hannover, Peine, Germany

UNIKLINIK KÖLN

Solomkin et al., CID 2015

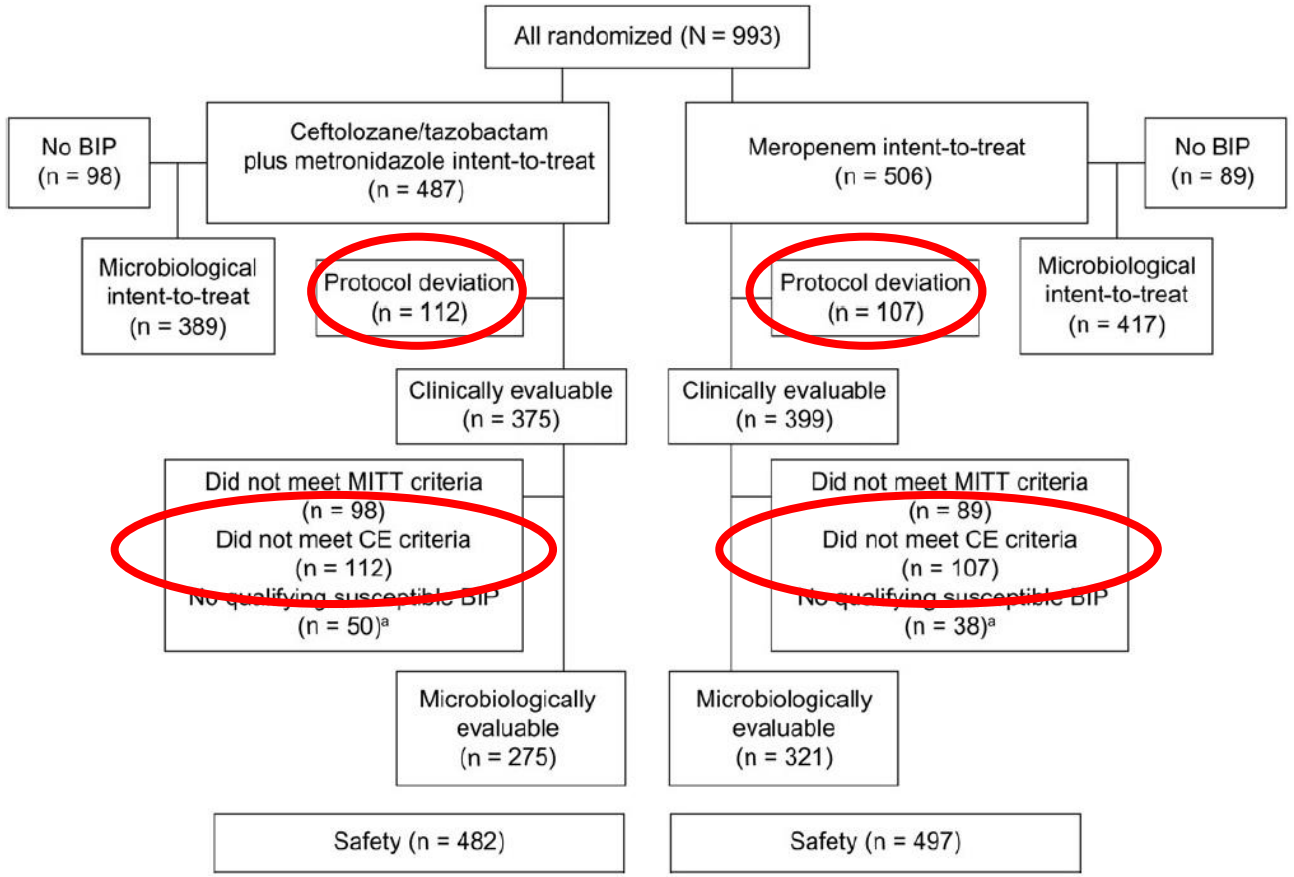


Figure 1. Patient disposition in ASPECT-cIAI (Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam in Complicated Intra-abdominal Infections). [a]Patients could be excluded for more than one reason. Abbreviations: BIP, baseline infecting pathogen; CE, clinically evaluable; MITT, microbiological ITT.

UNIKLINIK KÖLN

Solomkin et al., CID 2

Design: Prospek

Origin of current infection, No. (%)[a]		
Appendix	179 (46.0)	205 (49.2)
Biliary–cholecystitis	73 (18.8)	69 (16.5)
Colon	56 (14.4)	62 (14.9)
Stomach/duodenum	40 (10.3)	39 (9.4)

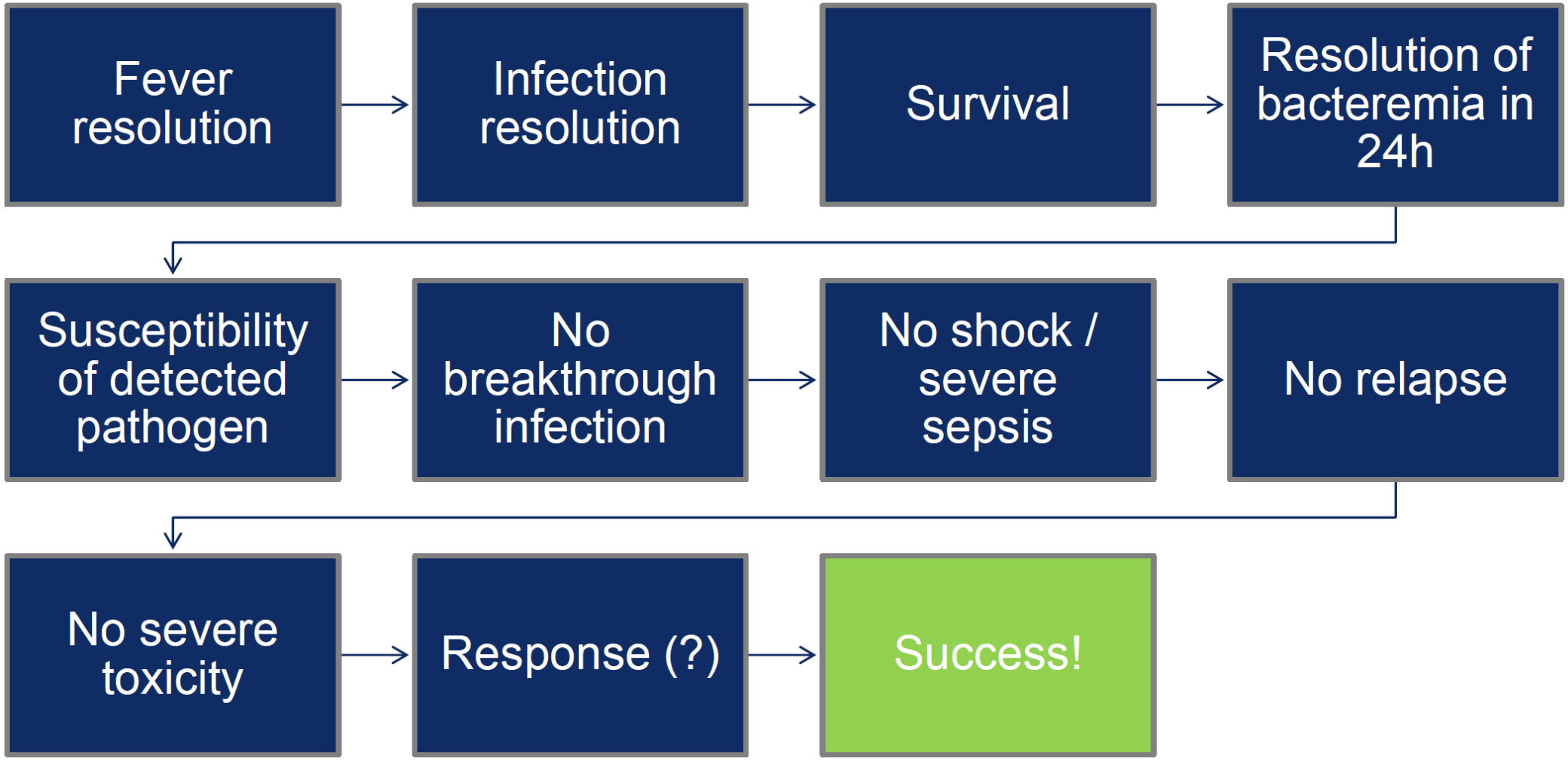
Anatomic site of infection		
Appendix	136/141 (96.5)	172/179 (96.1)
Nonapp	[illegible]	[illegible].0)
Biliary–	[illegible]	
Biliary–	[illegible]	[illegible].5)
Colon	25/31 (80.6)	39/42 (92.9)
Parenchymal (liver)	9/10 (90.0)	8/8 (100)
Parenchymal (spleen)	2/2 (100)	1/1 (100)
Small bowel	11/13 (84.6)	12/15 (80.0)
Stomach/duodenum	28/30 (93.3)	26/26 (100)
Other	5/5 (100)	5/6 (83.3)

Merke:
Auch der Vergleich zweier Placebos ergibt „Nicht-Unterlegenheit“

perforation or abscess		
Other IAI abscess (including liver and spleen)	29 (7.5)	36 (8.6)

UNIKLINIK KÖLN

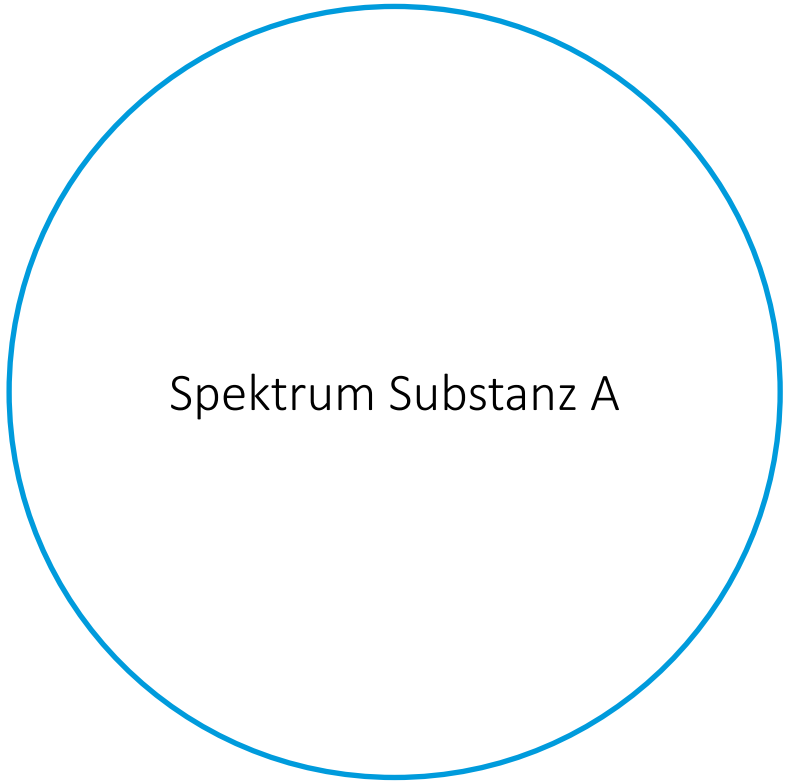
Bucaneve G et al., J Clin Oncol 2014



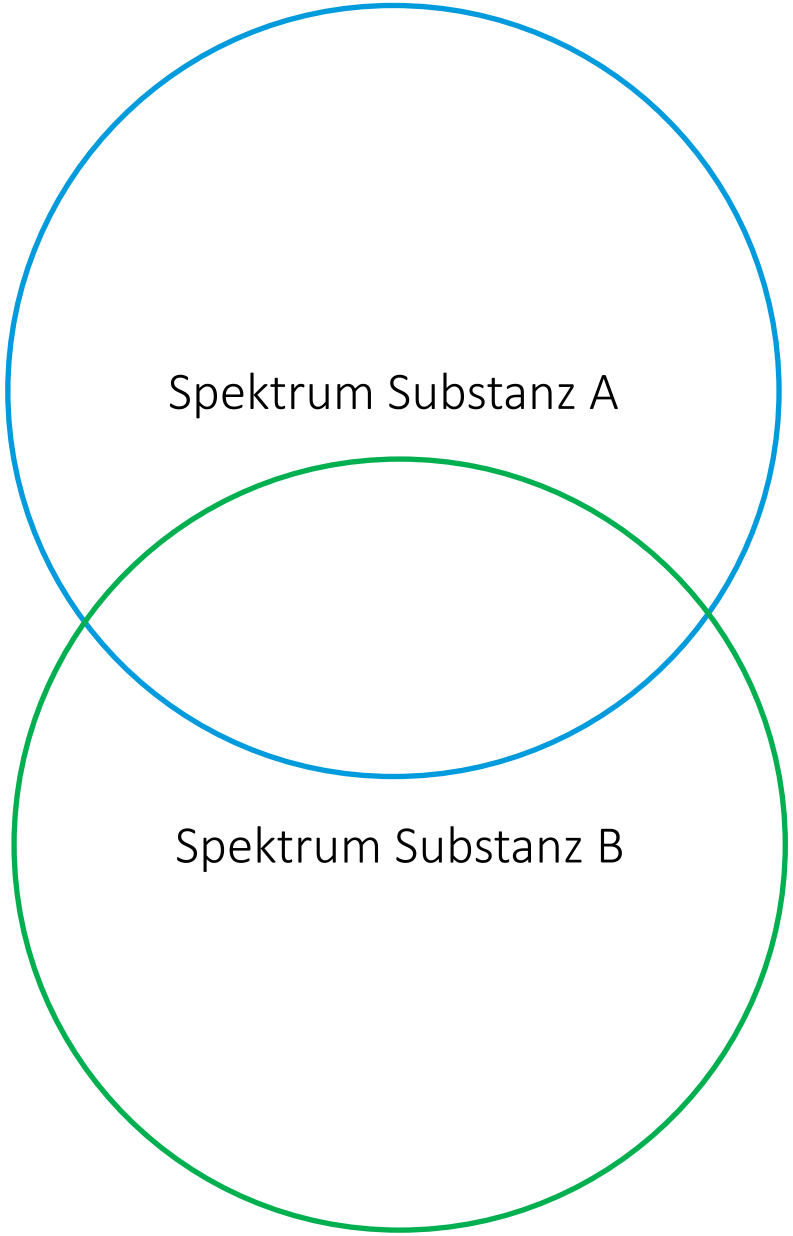
Bucaneve G et al., JCO 2014

UNIKLINIK KÖLN

Bucaneve G et al., J Clin Oncol 2014

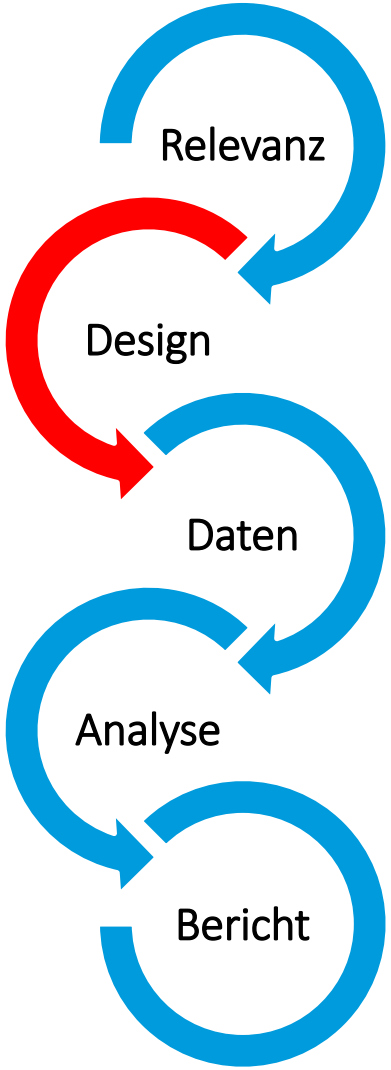


VS.



UNIKLINIK KÖLN

Schritt 4: Diskutable Artikel eingehend prüfen: Randomisierte Studien



Randomisierung

- In wichtigen Eigenschaften stratifiziert?
- Technisch saubere Durchführung?

Transparenz

- Protokoll vor Studienbeginn veröffentlicht?
- Registriert?
- Ethikkommission?
- Einwilligung?
- Statistik detailliert beschrieben?

Effektmessung

- Nachbeobachtung nach Entlassung?
- Einnahme gesichert?
- Protokollverstöße transparent?
- Umgang mit Protokollverstößen?
- Intention-to-Treat vs. Per-Protocol

ABSTRACT

Objective: To maximise the yield of existing data by assessing the effect on mortality of being born under the zodiac sign Pisces in a trial of intravenous (IV) fluids.

Design, setting and participants: A retrospective observational study, with no predefined hypothesis or statistical analysis plan, of 26 Scandinavian intensive care units between 2009 and 2011. Patients aged 18 years or older with severe sepsis and in need of fluid resuscitation, randomised in the Scandinavian Starch for Severe Sepsis/ Septic Shock (6S) trial.

Main outcome measure: Ninety-day mortality.

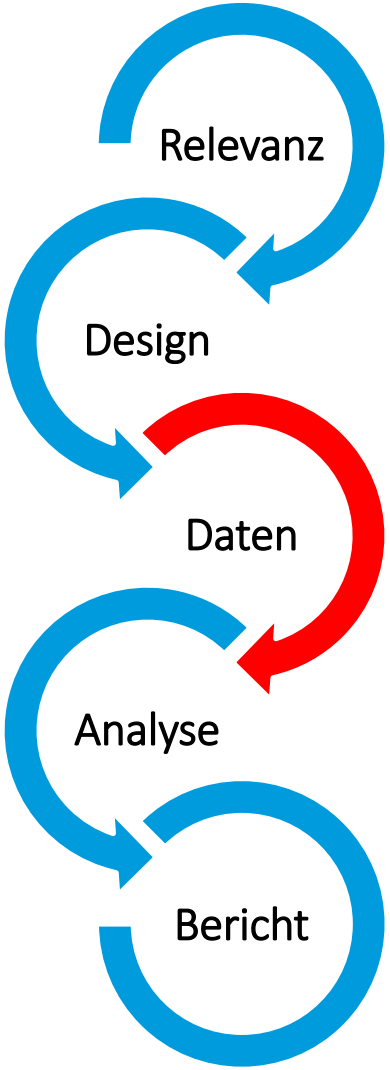
Results: We included all 798 randomised patients in our study; 70 (9%) were born under the sign of Pisces. The primary outcome (death within 90 days after randomisation) occurred in 25 patients (35.7%) in the Pisces group, compared with 348 patients (48%) in the non-Pisces group (relative risk, 0.75; 95% CI, 0.54–1.03; one-sided $P = 0.03$).

Conclusions: In a multicentre randomised clinical trial of IV fluids, being born under the sign of Pisces was associated with a decreased risk of death. Our study shows that with convenient use of statistics and an enticing explanatory hypothesis, it is possible to achieve significant findings in post-hoc analyses of data from large trials.

Hjortrup et al., Crit Care Resusc 2016

UNIKLINIK KÖLN

Schritt 4: Diskutable Artikel eingehend prüfen: Daten



Vollständigkeit

- Angabe von fehlenden Akten und fehlenden Werten?
- Angabe aller wichtigen Confounder?

Gleichheit

- Sind die Gruppen ausreichend ähnlich?
- Sind fehlende Akten, Protokollverstöße etc. gleich verteilt?

Qualität

- Wurden die Designziele erreicht?
- Ist die Fallzahl aussagekräftig?
- Auffälligkeiten bei Abbrüchen und LTFUs?

Cave: Univariate Gruppengleichheit

Merkmal	Standard-Arm	Experimenteller Arm	P
Alter (median)	65	58	n.s.
Diabetes mellitus	40%	32%	n.s.
COPD	20%	12%	n.s.
Tumor	15%	11%	n.s.
ECOG (median)	2	1	n.s.
APACHE (median)	16	11	n.s.

„Die Analyse der Risikofaktoren ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.“

Cave: Fehlende Angaben

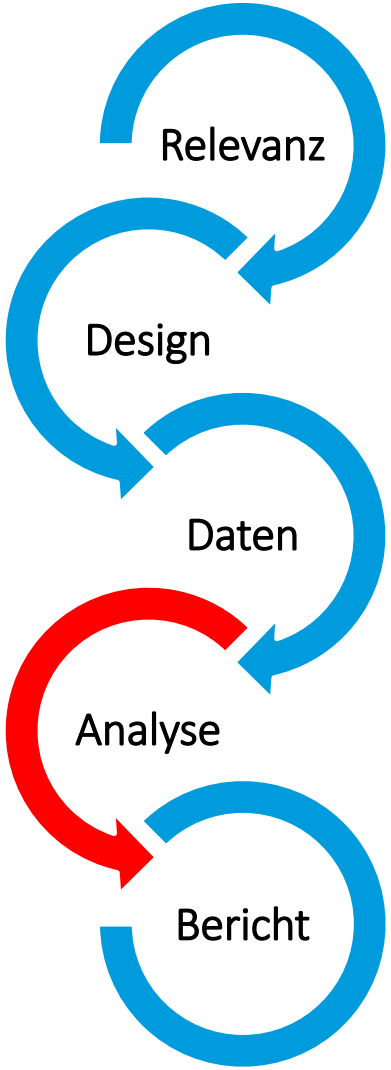
- APACHE / SAPS Score?
- Herzfunktion?
- Klappenfunktion?
- Septische Embolien?

Fernández-Hidalgo N et al., CID 2013; doi: 10.1093/cid/cit052

Table 1. Demographic and Clinical Features in 246 Episodes of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis Treated With Ampicillin Plus Ceftriaxone or Ampicillin Plus Gentamicin

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	*P* Value
Demographics			
Age, y, median (IQR)	70.4 (62.9–77.4)	69.8 (57.9–74.6)	.187
Male sex	114 (72%)	62 (71%)	.94
Definite IE (modified Duke criteria)	146 (92%)	84 (97%)	.151
Underlying condition			
CCI, median (IQR)	2 (2–4)	2 (1–4)	.053
Diabetes mellitus	53 (33%)	31 (36%)	.72
Chronic renal failure	53 (33%)	14 (16%)	.004
Neoplasm	29 (18%)	6 (7%)	.015
HIV infection	2 (1%)	6 (7%)	.017
Liver cirrhosis	13 (8%)	4 (5%)	.29
Hemodialysis	12 (8%)	3 (3%)	.199
Transplantation	10 (6%)	…	.040
Healthcare-associated infection	93 (59%)	35 (40%)	.006
Source of infection			.35
Unknown	49 (31%)	37 (43%)	
Urologic	53 (33%)	18 (21%)	
Catheter-related bacteremia	20 (13%)	12 (14%)	
Gastrointestinal	17 (11%)	10 (12%)	
Valve surgery	11 (7%)	5 (6%)	
Other	9 (6%)	5 (6%)	
Duration of symptoms, d, median (IQR)			
Overall	17 (5–44)	19 (7–36)	.36
Healthcare-associated IE	11 (4–45)	19 (7–31)	.47
Community-acquired IE	17 (5–58)	21 (8–40)	.89
Type of IE			.51
Native valve IE	98 (62%)	57 (66%)	
Prosthetic valve IE	59 (37%)	30 (34%)	
Pacemaker IE	2 (1%)	…	
Heart valve affected			.73
Aortic alone	73 (46%)	37 (43%)	
Mitral alone	46 (29%)	32 (37%)	
Aortic and mitral	30 (19%)	14 (16%)	
Tricuspid	5 (3%)	2 (2%)	
Aortic, mitral, and tricuspid	3 (2%)	…	
Mitral and tricuspid	1 (1%)	1 (1%)	
Unknown	1 (1%)	1 (1%)	
Vegetation size, mm, median (IQR)	10 (6–15)	10 (7–16)	.50

Schritt 4: Diskutable Artikel eingehend prüfen: Analyse bei Randomisierten Studien



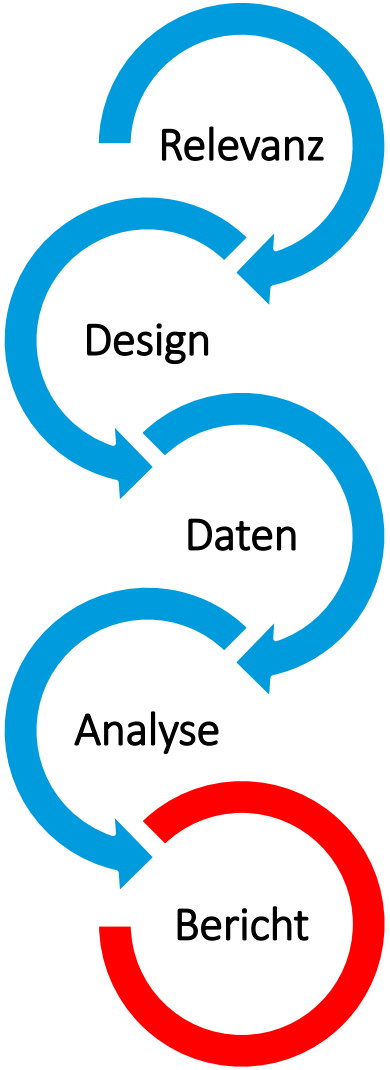
Endpunkte

- Primäre und sekundäre Endpunkte als solche dargestellt?
- Korrekturen für multiples Testen und Interimanalysen durchgeführt?

Subanalyse

- Relevante Untergruppen geprüft?
- Mögliche Alternativhypothesen geprüft?

Schritt 4: Diskutable Artikel eingehend prüfen: Bericht



Vollständigkeit

- Können die ersten vier Schritte beurteilt werden?
- Transparent, zu welchem Messzeitpunkt wie viele Patienten in der Studie waren?

Darstellung

- Maß der statistischen Unsicherheit klar?
- Absolute und relative Behandlungseffekte dargestellt?
- Alle Bewertungskriterien dargestellt?

Konklusion

- Abgleich der neuen Erkenntnisse mit der Ausgangswahrscheinlichkeit
- Ausreichende Darstellung der Schwachpunkte?
- Kausalität vs. Assoziation richtig dargestellt?
- Interessenskonflikte transparent?

Cave: P-Werte

P-Wert	Interpretation
0,001	Hochsignifikant!
0,01	
0,02	
0,03	
0,04	Signifikant!
0,049	
0,05	Borderline-Signifikant!
0,051	
0,06	
0,07	Hochgradig suggestiv, signifikant auf P<0,1-Niveau
0,08	
0,09	
≥ 0,1	Aber in der Subgruppe…!

	Gut	Schlecht
Experiment	15	5
Standard	5	15

P = 0,004
RR = 3 (95% CI: 1,335 – 7,119)
NNT = 2 (95% CI: 1,327 – 6,978)

	Gut	Schlecht
Experiment	100.000	1.000.000
Standard	99.000	1.001.000

P = 0,019
RR = 1,01 (95% CI: 1,002 – 1,019)
NNT = 1.100 (95% CI: 600 – 6.661)

UNIKLINIK KÖLN

Relative Behandlungseffekte

"Eight elig
had failed
in the
random
mortalit
1.02); fou
breast can

misation
0 women
uate
cancer
0.79 to
ction in
all seven

Brustkrebs-Früherkennung durch Mammographie-Screening

HARDING-ZENTRUM FÜR RISIKOKOMPETENZ

Zahlen für Frauen ab 50 Jahren*, die etwa 11 Jahre am Mammographie-Screening teilgenommen oder nicht teilgenommen haben.

	1.000 Frauen ohne Screening	1.000 Frauen mit Screening
Nutzen		
Wie viele Frauen starben an Brustkrebs?	5	4
Wie viele Frauen starben insgesamt an Krebs?	22	22
Schaden		
Wie viele Frauen erhielten fälschlicherweise ein positives Ergebnis und hatten unnötige Untersuchungen oder eine Gewebeentnahme (Biopsie)?	–	100
Bei wie vielen Frauen mit nicht fortschreitendem Brustkrebs wurde die Brustdrüse unnötigerweise teilweise oder vollständig entfernt?	–	5

*Waren keine Zahlen für Frauen ab 50 Jahren verfügbar, beziehen sie sich auf Frauen ab 40 Jahren.

Kurz zusammengefasst: Mittels Mammographie-Screening konnte eine von 1000 Frauen vor dem Tod durch Brustkrebs bewahrt werden. Allerdings hatte dies keinen Einfluss auf die Gesamtzahl an Frauen, die an Krebs starben. Von allen Frauen, die an dem Screening teilnahmen, wurden einige mit nicht fortschreitendem Krebs überdiagnostiziert und unnötig behandelt.

Quelle: Gøtzsche & Jørgensen. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD001877.

Letztes Update: November 2017 www.harding-center.mpg.de/de/faktenboxen

Gøtzsche PC & Jørgense

UNIKLINIK KÖLN

Cave: Stärke der Hypothese

Patienten mit malignem Melanom (V600E BRAF Mutation)
Progress nach 1. und 2. Chemotherapielinie

	Möhrensaft	Standardtherapie	P
Partielle Remission	11/16 (69%)	4/16 (25%)	0,032

	Vemurafenib	Standardtherapie	P
Partielle Remission	11/16 (69%)	4/16 (25%)	0,032

Aufgabenstellung

Gruppe	Studie	Typ	Ergebnis	Sauber?	Fair?	Sicher?
1	Angus BJ 2000	Kont.	Positiv			
2	Rafati MR 2006	Kont.	Neutral			
3	Chytra I 2012	Kont.	Positiv			
4	Wang Z 2014	Prol.	Positiv			
5	Dulhunty JM 2015	Kont.	Neutral			
6	Abdul-Aziz MH 2016	Kont.	Positiv			

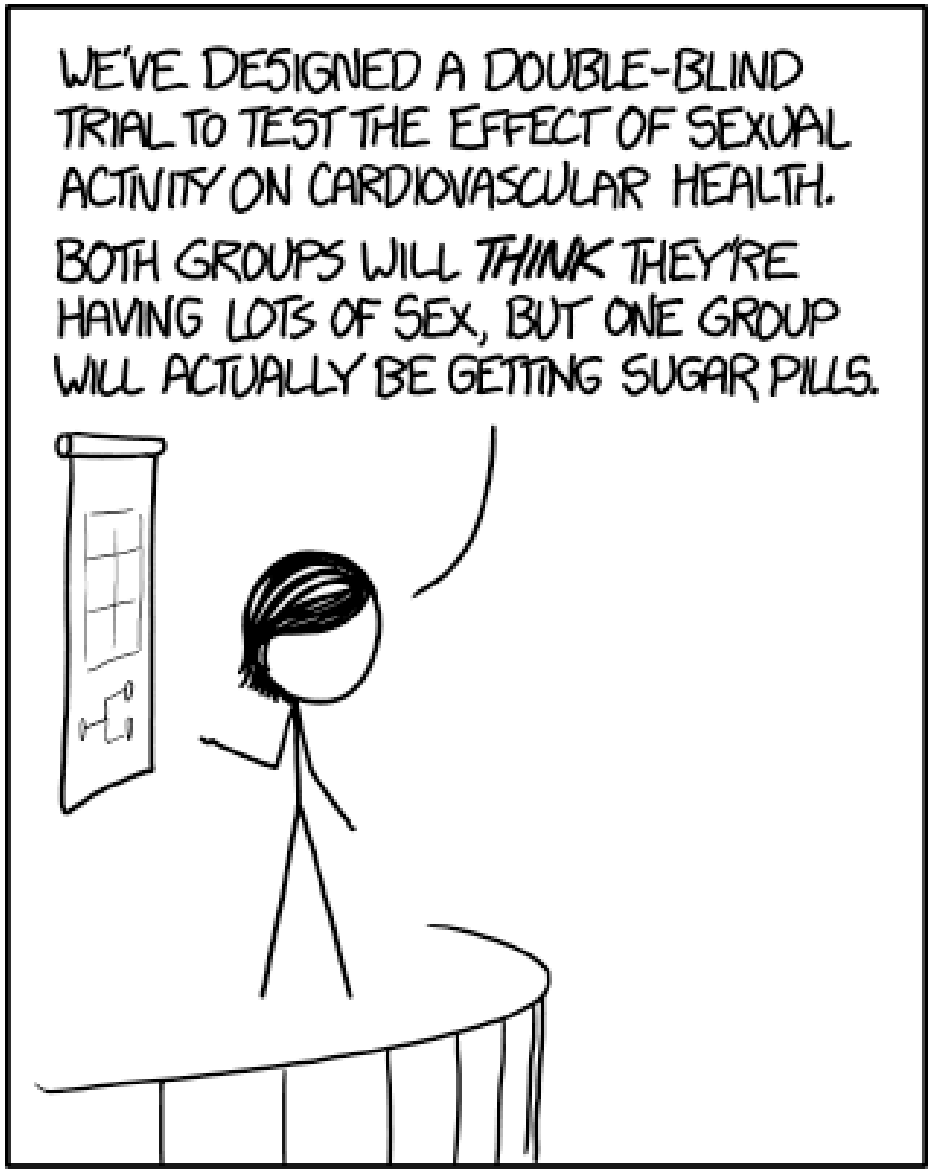
Sauber = Erfüllt die Studie alle Qualitätskriterien einer gut gemachten Studie? Waren eine absichtliche oder unabsichtliche Verfälschung möglich?

Fair = Wurden beide Präparate in gleicher Weise gehandhabt?

Sicher = Wurden hinreichend Sicherheitsdaten erfasst? Sind die Angaben glaubwürdig.

Finden Sie mindestens drei Aspekte, die Sie kritisieren würden.

5. Neue Studie planen / Leitlinie veröffentlichen



THE LIMITATIONS OF BLIND TRIALS

UNIKLINIK KÖLN