

EPIDEMIOLOGIE

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN	3
Aufgaben und Ziele	3
Ziele	3
Aufgaben	3
Studientypen	3
Inhalt epidemiologischer Studien	3
Risikostudien	3
Diagnosestudien	3
Präventionsstudien	3
Therapiestudien	3
Prognosestudien	4
Klassifikation nach formalen Aspekten	4
Deskriptiv versus analytisch	4
Transversal versus longitudinal	4
Retrospektiv versus prospektiv	4
Beobachtend versus experimentell	5
Monozentrisch versus multizentrisch	5
Fehlerquellen	5
Zufällige Fehler	5
Systematische Fehler (Bias)	6
Studienplanung	7
Bedeutung der Planung	7
Komponenten der Planung	7
RISIKOSTUDIEN	8
Einleitung	8
Bedeutung von Risikostudien	8
Wichtige Begriffe	8
Deskriptive Studien	8
Fallberichte	8
Fallserien	8
Prävalenzstudien	9
Populationsstudien	9
Fall-Kontroll-Studien	9
Grundlagen	9
Auswahl der Fälle und der Kontrollen	9
Matchen	9
Biasquellen	10
Odds Ratio	10
Anwendungen und Grenzen	10
Kohortenstudien	10
Grundlagen	10
Effektmaße	11
Inzidenzmaße	11
Biasquellen	11
Nachweis einer Kausalität	12
STUDIEN ZU DIAGNOSTIK UND PRÄVENTION	13
Diagnosestudien	13
Einleitende Bemerkungen	13
Validität eines diagnostischen Tests	13
ROC-Analyse	13
Reproduzierbarkeit	14

Präventionsstudien	15
Formen der Prävention	15
Evaluation des Nutzens.....	15
STUDIEN ZU THERAPIE UND PROGNOSE	16
Therapiestudien	16
Phasen einer Arzneimittelstudie.....	16
Randomisation	16
Verblindung	16
Vergleichsgruppen.....	16
Prognosestudien	16
Beschreibung einer Prognose	16
Kaplan-Meier-Methode.....	17
Evaluierung prognostischer Faktoren	17

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

Aufgaben und Ziele

Epidemiologie – Lehre von der Entstehung und der Verbreitung von Krankheiten

Ziele

- Untersuchen der Verbreitung von Krankheiten in einer Population
- Erkennen der Ursachen und Risikofaktoren einer Krankheit
- Untersuchen des natürlichen Verlaufs einer Krankheit und Bestimmung relevanter prognostischer Faktoren
- Evaluierung präventiver, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen

Aufgaben

- Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen schaffen
- Umsetzen der Aussagen von epidemiologischen Studien

Studientypen

Studientypus	Einflussgrößen	Zielgrößen
Risikostudie	Risikofaktoren (z.B. Umweltfaktoren, genetische oder verhaltensbedingte Faktoren)	Krankheit, Tod
Diagnostiestudie	Krankheitsstatus	Ergebnis eines diagnostischen Tests
Präventionsstudie	präventive Maßnahme (Impfen oder Screening)	Krankheit
Therapiestudie	Therapieform (Arznei, chirurg. Eingriff, Diät)	Wirkung einer Therapie
Prognosestudie	Krankheit oder andere prognostische Faktoren	Endzustand (Heilung, Remission, Progression, Tod); Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses

Inhalt epidemiologischer Studien

Epidemiologische Studien – beobachtende Studien an einer größeren Population

Risikostudien

- Ziel – klären, ob ein ätiologischer Faktor das Auftreten einer Krankheit beeinflusst
- Beobachtungsstudien, die diesen Zweck erfüllen können:
 - Fall-Kontroll-Studie (retrospektiv)
 - Kohortenstudie (prospektiv)
 - Querschnittsstudie
 - Populationsstudie

Diagnostiestudien

- diagnostische Tests, die dazu dienen, erkrankte Personen von nicht erkrankten zu trennen
- Ziel – Ermitteln der Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Verfahrens

Präventionsstudien

- Ziel – Nutzen einer präventiven Maßnahme zu evaluieren
 - z.B. Impfung, Früherkennungsprogramm

Therapiestudien

- Durchführung als randomisierte klinische Studie (nicht Beobachtungsstudie)
- Vergleich zweier oder mehrerer Patientengruppen, die unterschiedlich therapiert werden
 - Durchführung an erkrankten Patienten

- → experimenteller Charakter

Prognosestudien

- Durchführung an erkrankten Patienten
- Beobachtungsstudie
- Untersuchung eines zeitlichen Verlaufs einer Krankheit bis zu einem bestimmten Endereignis
 - z.B. Tod oder Heilung eines Patienten

Klassifikation nach formalen Aspekten

Deskriptiv versus analytisch

Deskriptive Studien

- rein beschreibende Studie
- Auswertung der zugrunde liegenden Daten, ohne dass ein zeitlicher oder kausaler Zusammenhang zwischen mehreren Merkmalen hergeleitet werden kann
 - z.B. Register (Krebsregister, Geburten- oder Sterberegister)
- geben Hinweise auf Auffälligkeiten und mögliche Zusammenhänge
- z.B. Fallberichte, Fallserien, Querschnittsstudien

Analytische Studien

- Gewinnung wichtiger Erkenntnisse der epidemiologischen Forschung
- Herleitung und statistische Absicherung von Zusammenhängen zwischen einer Zielgröße und einer (oder mehrerer) Einflussgrößen
- z.B. Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien

Transversal versus longitudinal

Transversale Studien

- Querschnittsstudie
- Momentaufnahme einer Population, bei der eine oder mehrere Eigenschaften der Studienteilnehmer erfasst werden
 - z.B. Fallserien, Prävalenzstudie (Feststellung der Prävalenz einer Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt)
- Beschreibung von Zuständen, jedoch nicht für die Untersuchung zeitlicher Abläufe geeignet
- überwiegend deskriptiv

Longitudinale Studien

- Längsschnittstudie
- Ziel – Beschreibung eines zeitlichen Verlaufs oder Herleitung eines zeitlichen Zusammenhangs
- retrospektiv oder prospektiv ausgerichtet
- z.B. Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, klinisch kontrollierte Studien

Retrospektiv versus prospektiv

Retrospektive Studien

- retrospektiv = „zurückblickend“
- Ermittlung der Ausprägungen einer bestimmten Zielgröße und Erfassung der Ausprägungen einer oder mehrerer Einflussgrößen
 - z.B. Fall-Kontroll-Studien – Gruppe erkrankter Personen (Fälle) wird mit einer Gruppe nicht erkrankter (Kontrollen) dahingehend verglichen, ob und welchen Risikofaktoren die Teilnehmer in der Vergangenheit ausgesetzt waren
- relevante Ereignisse sind zu einem Zeitpunkt geschehen, als die konkrete Fragestellung der Studie noch nicht vorlag
 - Daten sind dokumentiert (z.B. Krankenakten)
 - Datenerhebung durch Befragung
- Vorteil
 - Warten auf das Eintreten der interessierenden Endereignisse ist nicht nötig
- Nachteile

- Datenqualität – keine Möglichkeit auf die Auswahl der Beobachtungseinheiten und der zu erfassenden Merkmale
- kein Einfluss auf die Mess- und Dokumentationstechniken
- unvollständige oder falsche Angaben lassen sich nicht ergänzen oder korrigieren
- auf das Erinnerungsvermögen der Patienten angewiesen

Prospektive Studien

- prospektiv = „vorausschauend“
- Ermittlung der Einflussgrößen und Abwarten bis das interessierende Endereignis eintritt
 - z.B. Kohortenstudien (Risiko- und Prognosestudien), Experimente, randomisierte Studien
- Daten ergeben sich überwiegend nach Studienbeginn
- Versuchsleiter - Kontrolle über Stichprobe, erfassende Merkmale, Messmethoden und Dokumentation
- Vorteil
 - hohe Datenqualität
- Nachteil
 - erhöhter Zeitbedarf

Beobachtend versus experimentell

Beobachtende Studie

- passive Rolle des Versuchsleiters bezüglich interessierender Eigenschaften der Untersuchungseinheiten
- nicht in Geschehen eingreifen und Studienteilnehmer nicht beeinflussen
- z.B. Studien zu Risiken, Diagnose und Prognose
- Versuchsleiter
 - beobachtet
 - dokumentiert
 - wertet Daten aus

Experimentelle Studie

- Versuchsleiter gibt Ausprägungen der Einflussgrößen teilweise vor
- analytisch und prospektiv
- Versuchsleiter hat optimale Einflussmöglichkeiten auf die Stichproben, Datenerhebung und Datenauswertung
- z.B. randomisierte klinische Studien

Monozentrisch versus multizentrisch

Monozentrische Studie

- Patienten werden aus einer einzigen Institution rekrutiert
 - z.B. Klinik

Multizentrische Studie

- Patienten werden aus mehreren Einrichtungen zusammengefasst und gemeinsam analysiert
 - z.B. bei seltenen Krankheiten

Fehlerquellen

Zufällige Fehler

... durch Variabilität der Studienteilnehmer bedingt:
... machen Ergebnis einer Studie unsicher

Interindividuelle Variabilität

- bei mehreren Beobachtungseinheiten erhält man beim Messen eines bestimmten Parameters bekanntlich unterschiedliche Ergebnisse
 - auch, wenn Stichprobe weitgehend homogen
 - z.B. Blutdruck messen

Intraindividuelle Variabilität

- bei einer einzigen Beobachtungseinheit ergeben sich beim Messen einer Größe unter ähnlichen Bedingungen unterschiedliche Werte
 - z.B. zu verschiedenen Zeitpunkten

Vermeidung des zufälligen Fehlers

- hoher Stichprobenumfang
- geringe Streuung der Daten
- Stichprobe sollte bezüglich wichtiger Einflussgrößen homogen sein
 - Selektion
Stichprobe wird nur aus bestimmten Teil der Grundgesamtheit gewählt
 - Stratifizierung (Schichten, Blockbildung)
Zusammenfassung mehrerer Beobachtungseinheiten in Schichten bezüglich ihrer Merkmale (z.B. Geschlecht, Alter); zufällige Fehler ist innerhalb einer solchen homogenen Schicht reduziert, Unterschiede der Zielgröße klarer erkennbar
- Kontrolle des zufälligen Fehlers mittels Konfidenzintervall
 - Konfidenzintervall informiert über die Größe dieses Effekts
 - je heterogener die Stichprobe, desto ungenauer die Schätzung und desto breiter das Intervall
- günstig: Zielgröße exakt messbar, geringe Streuung
- p-Wert → quantifiziert die Irrtumswahrscheinlichkeit
 - Wahrscheinlichkeit, dass ein nachgewiesener Effekt nur zufällig zustande gekommen ist

Systematische Fehler (Bias)

... verfälschen ein Versuchsergebnis in eine bestimmte Richtung

... verleiten zu fehlerhaften Schlüssen

... bei guter Versuchsplanung weitgehend vermeidbar (Struktur- und Beobachtungsgleichheit!)

Systematische Erfassungsfehler

- Messgeräte müssen einwandfrei funktionieren
- Messverfahren muss valide sein
- messende Person muss mit Gerät umgehen können

Selektionsbias

- mehrere zu vergleichende Gruppen unterscheiden sich in wesentlichen Charakteristika, die relevant für das Studienergebnis sind
 - z.B. Vergleich Gruppe mit leicht erkrankten und Gruppe mit schwer erkrankten Patienten
- Gruppe muss zu Beginn der Studie strukturgleich sein
 - Fall-Kontroll-Studien: paarweise Zuordnung (Matchen)
 - klinisch kontrollierte Studien: Randomisation

Informationsbias

- Methoden zur Informationsgewinnung sind uneinheitlich → Achten auf Beobachtungsgleichheit
 - alle Untersuchungseinheiten müssen von denselben Personen, im selben Zeitraum und mit denselben Methoden beobachtet werden
- klinische Studien – Blindung
- optimal: doppelblinde Studien
 - autosuggestive Einflüsse auf beiden Seiten ausschalten
- bei multizentrischen Studien kann Beobachtungsgleichheit nur eingeschränkt gewährleistet werden

Bias durch Confounder

- Confounder – verzerrende Störgrößen, die den Zusammenhang zwischen der Einflussgröße und der Zielgröße verfälschen und somit adäquate Maßnahmen verhindern oder fehlerhaft
 - verzerrende Störgrößen stehen in Zusammenhang mit der Einflussgröße und wirken sich damit indirekt auch auf die Zielgröße aus

Studienplanung

Bedeutung der Planung

- Studien in der epidemiologischen und klinischen Forschung
 - hoher, organisatorischer, zeitlicher und finanzieller Aufwand
 - Publizierung der Ergebnisse
 - Entscheidungshilfen bei der Behandlung von Patienten

Kriterien über die Güte und praktische Relevanz einer Studie:

Interne Validität

- Ergebnisse und daraus gezogenen Schlussfolgerungen der Studie sind korrekt

Externe Validität

- Generalisierbarkeit oder Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse

Komponenten der Planung

- Ziel einer Studie
 - Gewinnung auswertbarer Daten, die dazu dienen eine vorgegebene Fragestellung zu beantworten

Ziel der Studie

- Definition der exakten Fragestellung
- eigene oder fremde Vorstudien müssen Fragestellung als Hypothese formulieren
- Hypothese theoretisch absichern

Ziel- und Einflussgrößen

- Ziel- und Einflussgrößen ergeben sich inhaltlich aus der Fragestellung
- Einflussgrößen stehen in funktionalem Zusammenhang zur Zielgröße
 - Erkenntnisse resultieren aus den Einflussgrößen
 - unmöglich, alle denkbaren Einflussgrößen zu erfassen → abwägen, was wünschenswert und was praktisch realisierbar ist

Wahl eines statistischen Modells

- Verfahren muss unter bestmöglicher Ausnutzung aller zur Verfügung stehenden Informationen optimal sein

Ethik

- Studie muss ethisch vertretbar sein
- Begutachtung durch Ethikkommission

Logistische Überlegungen

- Ressourcen an Zeit, Geld, Personal muss zur Verfügung stehen

RISIKOSTUDIEN

Einleitung

Bedeutung von Risikostudien

... Zusammenhang zwischen Erkrankung und Risiko aufdecken

Nutzen für Arzt und Patient:

Vorhersage

- Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Krankheit lässt sich abschätzen

Prävention

- bei vermeidbarem Risiko → Lebensweise ändern
- Vorsorgemaßnahmen treffen

Diagnose

- diagnostischer Prozess kann eingeleitet werden

Gründe einer Krankheit

- multiple Ursachen
- lange Latenzzeit
- geringe Inzidenz
- → meist nicht klar und eindeutig

Wichtige Begriffe

Risiko

- Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses
- Risiken in der Medizin: Inzidenz, Mortalität

Risikofaktoren

- = ätiologischer Faktor
- Merkmale, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind
- können erblich sein, aus dem Umfeld stammen, sozial geprägt sein, verhaltensbedingt sein

Exposition

- Person, die mit Risikofaktor in Kontakt gekommen ist oder mit ihm behaftet ist
- kann zu einem einzelnen Zeitpunkt, über einen längeren Zeitraum, gesamte Lebenszeit stattfinden

Deskriptive Studien

Fallberichte

- ausführliche Beschreibung eines interessanten Einzelfalls oder einiger weniger Fälle
 - niedrige Patientenzahl
 - keine statische Analyse
- Eignung
 - Krankheitsbilder, die erstmals beobachtet werden, einer akademischen Öffentlichkeit vorzustellen
 - Hinweis auf einen möglichen Risikofaktor der beschriebenen Erkrankung zu geben
 - ungewöhnliche oder typische Manifestationen einer Krankheit zu beschreiben

Fallserien

- einfache deskriptive Studie an einer größeren Gruppe von Personen, die an einer bestimmten Krankheit leiden und darüber hinaus einige Besonderheiten aufweisen
- Nachteil: Fehlen einer Vergleichsgruppe

Prävalenzstudien

- Querschnittsstudie, in der bei jedem Teilnehmer erfasst wird, ob er an einer bestimmten Erkrankung leidet und ob er exponiert ist (Risikofaktor eingetreten ist)
- Anteil der Erkrankten entspricht der Prävalenz
- überwiegend deskriptiv
- Interpretation
 - Prävalenz ist kein Maß für das Risiko, die Krankheit zu entwickeln
 - nur Personen erfasst, die die Krankheit überlebt haben
 - kein direkter Nachweis, ob die Exposition der Krankheit vorausging

Populationsstudien

- = aggregative, ökologische, Korrelationsstudien
- keine Untersuchung von Individuen, sondern Gruppen oder Länder

Fall-Kontroll-Studien**Grundlagen**

- Fälle und Kontrollen werden bezüglich eines oder mehrerer ätiologischer Faktoren miteinander verglichen
 - Fälle – Patienten, die an einer bestimmten Krankheit leiden
 - Kontrollen – Personen, die von dieser Krankheit nicht betroffen sind
- retrospektiv und analytisch

Auswahl der Fälle und der Kontrollen

- Fälle – meist aus Kliniken oder Arztpraxen
 - sowohl Inzidenzfälle (neu diagnostizierte Fälle) als auch Prävalenzfälle (bereits seit längerer Zeit erkrankt) berücksichtigen
- Kontrollen sollten den Fällen ähneln, dürfen nicht an der zu untersuchenden Krankheit leiden

Strategien für die Wahl der Kontrollen:

Populationsbasierter Ansatz

- Kontrollen werden aus der Allgemeinbevölkerung gewählt
- repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung, aber nicht ohne weiteres mit den Fällen vergleichbar

Krankenhausbasierter Ansatz

- Kontrollen werden aus den Krankenhaus-Patienten gewählt
- Diagnose der Kontrollen sollen nicht mit dem zu untersuchenden Risikofaktor assoziiert sein
- nicht unbedingt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung

Kontrollen aus dem Umfeld der Fälle

- Heranziehen von Partner, Geschwister, Freund als Kontrollperson

Mehrere Kontrollgruppen

- Wählen mehrerer Kontrollgruppen unterschiedlicher Herkunft und Kontrollen miteinander vergleichen
- aufwendig, systematischer Fehler ist eher erkennbar

Matchen

- Problem: Fälle und Kontrollen unterscheiden sich (außer bezüglich der zu untersuchenden Risikofaktoren) in wichtigen Eigenschaften
 - z.B. Alter, Exposition ausgesetzt bzw. nicht
- Praktische Probleme: wenn nach vielen Faktoren gematcht werden soll
- Konzeptionelle Probleme: Merkmal, nach dem gematcht wird, kann nicht mehr als Risikofaktor evaluiert werden

Problemlösung durch Matchen nach wichtigen Kriterien:

Paarweises (individuelles) Matching

- für jeden Einzelfall wird passende Kontrolle gesucht
- relevante Merkmale stimmen überein
- Erhalt von strukturgleichen Gruppen bezüglich der gematchten Merkmale

Gruppen-Matching

- Kontrollgruppe wird so zusammengestellt, dass die Häufigkeitsverteilung eines bestimmten Merkmals bei den Fällen und den Kontrollen annähernd identisch sind
 - z.B. bei den Fällen 70% Männer → Kontrollen ebenfalls 70% Männer

Biasquellen

Fall-Kontroll-Studien sind anfällig für diverse systematische Fehler:

Selektionsbias

- Fälle und Kontrollen unterscheiden sich in wesentlichen Eigenschaften

Informations-Bias 1.

- Recall-Bias: Fälle, die von einer Krankheit unmittelbar betroffen sind, können sich oft besser an zurückliegende Ereignisse erinnern als Kontrollen

Informations-Bias 2.

- Partner oder Freunde fungieren als Kontrollen oder werden anstelle der Fälle befragt
- negative Eigenschaften ihres Falles werden verschwiegen oder verharmlost

Bias durch Confounder

- Risikoindikator: wird ein statistischer Zusammenhang zwischen einer Krankheit und einem ätiologischen Zusammenhang nachgewiesen, muss dieser Zusammenhang nicht notwendigerweise kausal sein

Odds Ratio*Statistische Analyse*

- Zusammenhang zwischen zwei Alternativmerkmalen wird untersucht
 - χ^2 -Vierfeldertest
 - Fisher-S exakter Test
 - Odds Ratio (Fall-Kontroll-Studien)
 - Mc Nemar-Test (paarweises Matchen)
- Analyse von mehr als einem potentiellen Risikofaktor → Logistische Regression
 - mehrere Einflussgrößen können simultan analysiert werden
 - Wirkung einer Einflussgröße lässt sich adjustieren
 - für jede Einflussgröße lässt sich die dazugehörige Odds Ratio mit Konfidenzintervall berechnen

Anwendungen und Grenzen

- Vorteile
 - wichtig für Erforschung von Risikofaktoren
 - kein jahrelanges warten bis genügend „Fälle“ rekrutiert werden können
 - Ergebnisse liegen relativ schnell vor
- Nachteile
 - bei allen retrospektiven Studien → mangelhafte Datenqualität
 - sehr anfällig für Bias

Kohortenstudien**Grundlagen**

- prospektive, longitudinale Studie, bei der eine große Gruppe von Personen (Kohorte), die in unterschiedlicher Weise exponiert und nicht erkrankt sind, eine Zeit lang beobachtet werden

Vorteile

- Inzidenzen für exponierte und nicht-exponierte Personen können direkt ermittelt und verglichen werden → Inzidenzstudien
- Einflussgrößen werden bestimmt, abwarten und schließlich analysieren bei welchen Personen zu welchem Zeitpunkt die Krankheit eintritt
- kontinuierliche Beobachtung der Studienteilnehmer (keine Gefahr eines Recall-Bias)

Nachteile

- lange Dauer, bis hinreichend viele Krankheitsfälle eingetreten sind
- Studie benötigt extrem viele Teilnehmer
- aufwendig und teuer

Effektmaße

- Bestimmung, ob ein bestimmter Faktor tatsächlich mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist → Vergleich der Gruppen (Exponierte, Nicht-Exponierte)
- Wahrscheinlichkeit $P(K|R)$ = Erkrankungsrisiko bei Vorliegen eines Faktors R (= kumulierte Wahrscheinlichkeit)
- $P(K|\bar{R})$ – Wahrscheinlichkeit, dass bei Nicht-Vorhandensein des Faktors R die Krankheit entsteht

Absolute Risikoreduktion

- (zuschreibbares oder attributables Risiko)
- in welchem Maß die Erkrankungswahrscheinlichkeit durch den Risikofaktor erhöht wird

$$ARR = P(K|R) - P(K|\bar{R})$$

Number Needed to Treat (NNT)

- Anzahl der Personen, die vom Risikofaktor befreit werden muss, damit eine profitiert

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Relatives Risiko

- handelt es sich bei R um einen Risikofaktor, ist $RR > 1$

$$RR = \frac{P(K|R)}{P(K|\bar{R})}$$

Relative Risikoreduktion

$$RRR = \frac{P(K|R) - P(K|\bar{R})}{P(K|R)}$$

Inzidenzmaße

- kumulierte Wahrscheinlichkeit $P(K|R)$: neue Fälle kumulieren sich über die Zeit
- Stabilität der beobachteten Population wird benötigt
- vorzeitiges ausscheiden eines Teilnehmers muss jedoch miteinkalkuliert werden
 - Studienabbrecher, Drop Outs
- Beobachtungszeit eines Individuums: Individuum wird solange beobachtet bis das Endereignis eintritt, Person vorzeitig austritt oder Studie endet
- Inzidenzdichte: wie viele Neuerkrankungen in einer bestimmten Zeiteinheit eintreten

$$\text{Inzidenzdichte} = \frac{\text{Anzahl aller während der Beobachtungszeit neu aufgetretenen Krankheitsfälle}}{\text{Personenzeit (Summe der Beobachtungszeiten aller Individuen)}}$$

Biasquellen

- Selektionsbias aufgrund von Studienabbrechern, wenn die Gründe des Ausscheidens mit der Zielgröße in Zusammenhang stehen
 - Teilnehmer können ihre Gewohnheiten im Laufe der Zeit ändern
- Informationsbias: Studienteilnehmer, die stark exponiert sind, werden häufiger oder gründlicher untersucht → verzerrte Ergebnisse

- Diagnosetechniken können sich im Laufe der Zeit ändern

Nachweis einer Kausalität

- Exposition muss der Krankheit zeitlich vorausgehen
- je stärker ein statistischer Zusammenhang ist, desto mehr spricht für eine kausale Beziehung
- Dosis-Wirkungs-Beziehung ist ebenfalls ein Hinweis auf eine Kausalität
- Ergebnisse der Studie müssen wiederholbar sein
- Zusammenhang muss biologisch plausibel sein
- Risiko einer Erkrankung sinkt, wenn die Exposition entfällt

STUDIEN ZU DIAGNOSTIK UND PRÄVENTION

Diagnosestudien

Einleitende Bemerkungen

Gütekriterien eines diagnostischen Verfahrens:

- Validität
 - Fähigkeit, zwischen Kranken und Gesunden zu unterscheiden
- Reliabilität
 - Maß für die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse unter ähnlichen Bedingungen

Validität eines diagnostischen Tests

- Validität – Bestimmung durch die Sensitivität und Spezifität
- Ziel einer Diagnosestudie – Quantifizierung von Sensitivität und Spezifität
- Goldstandard – aufwendiges, teures oder kompliziertes Verfahren, um den Krankheitsstatus einer Person zu erhalten
 - Ersatzverfahren nutzen → weniger genau und riskant, aber einfacher
- Ermittlung der Sensitivität und Spezifität: Diagnose hinreichend vieler erkrankter und nicht-erkrankter Personen durch den zu evaluierenden Test
- Sensitivität und Spezifität sollten mit Konfidenzintervall angegeben werden → Beurteilung der Genauigkeit der Schätzung

Likelihood-Quotient

... Beschreibung der Güte eines diagnostischen Tests

... Test unbrauchbar, wenn Likelihood-Quotient nahe bei 1

... je größer der positive und je kleiner der negative Likelihood-Quotient, desto leistungsfähiger ist der Test

positiver Likelihood-Quotient

... Wahrscheinlichkeit, dass eine kranke Person einen positiven Befund erhält, dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, dass sich dieser Befund bei einer gesunden Person ergibt

$$LH+ = \frac{P(T_+|K)}{P(T_+|\bar{K})} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$$

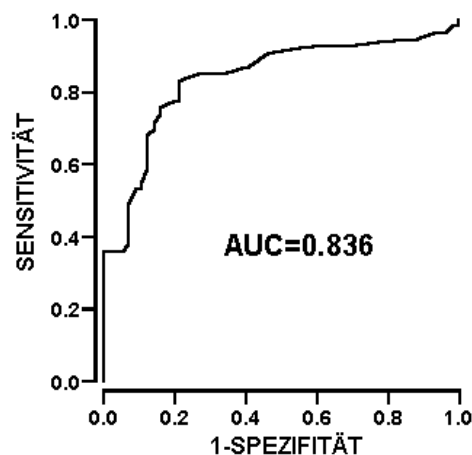
negativer Likelihood-Quotient

$$LH- = \frac{P(T_-|K)}{P(T_-|\bar{K})} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

ROC-Analyse

- bei den meisten Testergebnissen handelt es sich um stetige Merkmale (nicht Alternativmerkmale: positiv, negativ)
- binäre Testentscheidung kann ermöglicht werden, indem eine Trenngröße τ festgelegt wird
 - τ – Schwellwert, der den pathologischen vom physiologischen Bereich trennt
 - Messwert wird mit dem Schwellwert verglichen
 - Messwert $> \tau$ – positiver Befund
 - Messwert $< \tau$ – negativer Befund
- Wert von τ beeinflusst die Sensitivität, die Spezifität und die Vorhersagewerte
 - jedem Schwellwert sind eindeutige Werte für Sensitivität und Spezifität zugeordnet
- ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic)
 - Koordinatensystem
 - x-Achse: Anteil der falsch positiven (1-Spezifität)
 - y-Achse: Anteil der richtig positiven (Sensitivität)
- je höher die Sensitivität, desto geringer ist die Spezifität
 - geringer Schwellwert: zahlreiche Personen erhalten positives Testergebnis (Kranke und Gesunde)

- hohe Sensitivität und niedrige Spezifität;
- hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse
- hoher Schwellwert: zahlreiche Personen erhalten negatives Testergebnis (Kranke und Gesunde)
 - hohe Spezifität und niedrige Sensitivität;
 - hohe Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse
- optimaler Schwellwert ist abhängig von den Konsequenzen, die sich aus falschen Testbefunden ergeben
 - sind Spezifität und Sensitivität gleich wichtig: Schwellwert, der am nächsten am Punkt (0, 1) im Koordinatensystem liegt
- hohe Sensitivität wird angestrebt...
 - Krankheit mit schweren Folgen für den Patienten
 - Erfolg versprechende Therapie
 - falsch positive Befunde mit vertretbarem Aufwand und ohne große Belastung für den Patienten
- hohe Spezifität wird angestrebt...
 - keine Therapie in Aussicht auf Besserung
 - Therapie führt zu unverhältnismäßig hohen finanziellen Belastungen für Patient und Gesundheitswesen
 - Therapie mit schweren Nebenwirkungen
 - Nachfolgeuntersuchungen mit erheblichen Risiken und Belastungen
- AUC (area under the curve): Gesamtgenauigkeit eines Tests lässt sich durch die Fläche unter der ROC-Kurve quantifizieren
 - $AUC = 1 \rightarrow$ Test, bei dem falsche Befunde ausgeschlossen sind
 - $AUC = 0,5 \rightarrow$ diagnostischer Test ist nicht besser als zufällige Zuweisung „krank“, „gesund“



Reproduzierbarkeit

- Reliabilität: Test sollte wiederholbar und zuverlässig sein
 - sowohl von mehreren Untersuchern
 - als auch vom selben
- κ -Koeffizient nach Cohen
 - interindividuelle Variabilität: quantifiziert den Grad der Übereinstimmung zwischen zwei verschiedenen Beobachtern
 - intraindividuelle Variabilität: messen des Grads der Übereinstimmung der Beurteilungen desselben Beobachters zu zwei verschiedenen Zeitpunkten

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

- p_o ... Anteile der übereinstimmenden Urteile, die man beobachtet hat (observed))
- p_e ... Anteile der übereinstimmenden Urteile, die man erwarten würde (expected)
- κ -Koeffizient – quantifiziert den Anteil von Übereinstimmungen, der über das hinausgeht, was man unter dem Zufall erwarten würde

- $\kappa=1$: zwei Beobachter stimmen in allen Urteilen überein
- $\kappa=0$: Anzahl der Übereinstimmungen entspricht der Zufallserwartung
- $\kappa<0$: bedeutungslos
- z.B. $\kappa>0,6$ – gute Übereinstimmung; $\kappa>0,8$ – exzellente Übereinstimmung

Beispiel

100 Röntgenbilder werden von 2 Radiologen unabhängig voneinander bewertet

Beobachter B	Beobachter A		
	normal	pathologisch	Σ
normal	40 (30)	10 (20)	50
pathologisch	20 (30)	30 (20)	50
Σ	60	40	100

erwartete Häufigkeiten

$$e_{11}=e_{21}=50 \cdot 60 / 100 = 30$$

$$e_{12}=e_{22}=50 \cdot 40 / 100 = 20$$

$$p_o = \frac{40 + 30}{100} = 0,70 \quad p_e = \frac{30 + 20}{100} = 0,50$$

70% der Fälle wurden übereinstimmend beurteilt

50% Anteil der rein zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen

$$\kappa = \frac{0,70 - 0,50}{1 - 0,50} = 0,40$$

Grad der Übereinstimmung ist sehr schwach $\rightarrow$ 40%

Präventionsstudien**Formen der Prävention**

- Prävention – Maßnahme, die einer unerwünschten Entwicklung zuvorkommen soll
 - ärztliche oder gesundheitspolitische Maßnahmen, die der Verhütung oder Früherkennung von Krankheiten dienen

Primäre Prävention

- Auftreten einer Krankheit soll durch das Ausschalten der Ursache verhindert werden
 - z.B. achten auf eine gesunde Lebensweise, Impfung

Sekundäre Prävention

- Entwicklungsstörung oder Krankheit im Frühstadium erkennen, sodass rechtzeitig interveniert werden kann, um die Progression oder den Tod zu verhindern

Tertiäre Prävention

- Maßnahmen, mit denen die Folgeerscheinungen einer bereits manifest gewordenen Krankheit begrenzt werden sollen

Evaluation des Nutzens

- Validität – Beschreibung durch Sensitivität und Spezifität
- Effizienz – Beschreibung durch Berechnung der Effektmaße

STUDIEN ZU THERAPIE UND PROGNOSE

Therapiestudien

- Voraussetzungen zur Durchführung einer Therapiestudie sind sehr streng
 - Ethikkommission

Phasen einer Arzneimittelstudie

- Präklinische Phase
 - Tierversuch
- Phase I
 - Behandlung gesunder Probanden mit dem neuen Arzneimittel
- Phase II
 - Einsetzung des Mittels an einzelnen Patienten
- Phase III
 - größere Patientengruppe erhält Therapie
- Phase IV
 - Zulassung

Randomisation

- klinisch kontrollierte Studien – auf Patientenpopulationen beruhende Experimente, mit dem Ziel die Wirksamkeit oder die Sicherheit einer neuen Therapie durch einen direkten Vergleich nachzuweisen
- Randomisation: zu vergleichende Gruppe wird nach dem Zufallsverfahren gebildet
 - Gruppen sollen strukturgleich sein
 - Vorteil: Vermeidung eines Selektionsbias
 - Nachteil: kann zu unterschiedlich großen Gruppen führen

Verblindung

- doppelblind – Arzt und Patienten wissen nicht welche Therapie angewandt wird
- einfachblind – nur der Arzt kennt die Therapieform
- dreifachblind – Arzt, Patient und Person die die Datenanalyse durchführt kennen die Therapieform nicht

Vergleichsgruppen

- Hawthorne-Effekt – Patient fühlt sich besser, wenn ihm Aufmerksamkeit geschenkt wird
- Nutzen einer Therapie kann nur im direkten Vergleich festgestellt werden
- Vergleichsgruppe wird behandelt
 - Standardtherapie
 - Placebo
 - Historische Kontrolle

Prognosestudien

- klinischer Verlauf – Prognose, wenn eine adäquate Behandlung erfolgt
- natürlicher Verlauf – Prognose ohne medizinische Intervention
- Grund: Prognosefaktoren finden, die den Verlauf einer Krankheit beeinflussen
- meist: Kohortenstudien

Beschreibung einer Prognose

- 5-Jahres-Überlebensrate der
 - Letalität
 - Mortalität
 - Remissionsrate
 - Rezidivrate
- mediane Überlebenszeit
 - Zeitspanne, die die Hälfte der Kohorte überlebt

Kaplan-Meier-Methode

- Beschreiben des Überlebens einer Kohorte für jeden Zeitpunkt bis zum Ende der Studie oft problematisch → Verzerrung des Studienergebnisses
 - Studienabbrecher (Drop Outs)
 - Patienten überleben Studie (zensierte Daten)
- Kaplan-Meier-Methode
 - Informationen aller Patienten (auch die unvollständigen Angaben) werden soweit wie möglich berücksichtigt
 - Anwendung häufig bei Überlebenszeitanalysen (= Untersuchung einer Zeit zwischen einem definierten Anfangs- und einem bestimmten Endereignis)

- Studie startet mit n Patienten
 - Anzahl wird im Laufe der Zeit reduziert
- Zeiten, zu denen Endereignisse stattfinden: $t_1 < t_2 < \dots < t_k$
Anzahl der Patienten, die zu diesen Zeitpunkten ausscheiden: $d_1, d_2, \dots$
- Anzahl der Patienten, die unmittelbar vor einem Zeitpunkt t_i noch in der Studie involviert sind: n_i
- Überlebensfunktionen $S(t_i) = P(X > t_i)$ werden für jeden Zeitpunkt t_i ($i=1, \dots, k$) geschätzt nach

$$\hat{S}(t_i) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} * \frac{n_2 - d_2}{n_2} * \dots * \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

- gibt es keine zensierten Daten
 $n_{i+1} = n_i - d_i \rightarrow \hat{S}(t_i) = n_i + 1/n$ (mit $n = n_1$)
 - Zahl derer, die den Zeitpunkt t_i überlebt haben im Verhältnis zu der Gesamtzahl der Patienten, die zu Beginn an der Studie teilnehmen

Beispiel

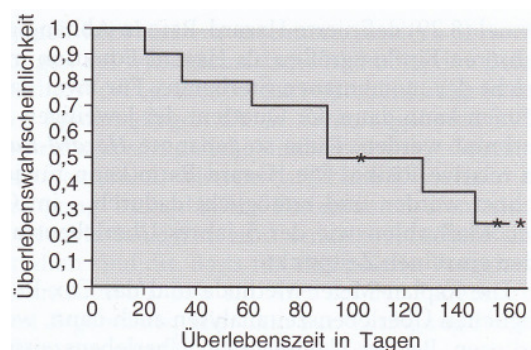
Überlebenszeiten von 10 Patienten wurden ermittelt, nach 160 Tagen wurde Studie beendet

Endereignisse von 7 Patienten (10, 25, 62, 91, 91, 128, 148 Tage)

1 Drop Out (98 Tage)

2 Patienten überleben die Studie

Zeiten	n_i	d_i	$n_i - d_i$	$\hat{S}(t_i)$
$t_1=20$	10	1	9	$9/10=0,9$
$t_2=35$	9	1	8	$0,9*8/9=0,8$
$t_3=62$	8	1	7	$0,8*7/8=0,7$
$t_4=91$	7	2	5	$0,7*5/7=0,5$
$t_5=128$	4	1	3	$0,5*3/4=0,375$
$t_6=148$	3	1	2	$0,375*2/3=0,25$



empirische Überlebenskurve

zensierte Daten sind durch einen Punkt dargestellt

Evaluierung prognostischer Faktoren

- Logranktest – Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen, die sich bezüglich einer Einflussgröße unterscheiden
 - Unterschiede zwischen den Überlebenskurven können erkannt werden
 - signifikanter Unterschied → Gruppierungsvariable könnte prognostisch relevant sein
- **Cox-Proportional-Hazards-Modell**
 - multiple Methode, die es ermöglicht, eine Kombination von prognostischen Faktoren ausfindig zu machen, die den Endzustand eines Patienten in optimaler Weise vorhersagt
- Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionsmodell ermöglichen Überlebenszeitanalysen auch dann, wenn zensierte Daten vorliegen