

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur amerikanischen Auflage	13
Vorwort der deutschen Herausgeber zur dritten deutschsprachigen Auflage	17
1 Einleitung	19
1.1 Einführung: Klinische Epidemiologie gibt Antworten auf klinische Fragestellungen	19
1.1.1 Klinische Fragen und Klinische Epidemiologie	20
1.1.2 Gesundheitsbezogene Outcomes	21
1.2 Die wissenschaftliche Grundlage der klinischen Medizin	22
1.3 Grundlagen	26
1.3.1 Variable	26
1.3.2 Zahlen und Wahrscheinlichkeit	26
1.3.3 Populationen und Stichproben	27
1.3.4 Bias (systematischer Fehler)	28
1.3.5 Confounding	30
1.3.6 Zufall	32
1.3.7 Die Effekte des Bias und des Zufalls sind kumulativ	33
1.3.8 Interne und externe Validität	34
1.4 Informationen und Entscheidungen	36
1.5 Aufbau des Buches	36
2 Häufigkeiten	45
2.1 Sind Worte ein geeigneter Ersatz für Zahlen?	46
2.2 Prävalenz und Inzidenz	46
2.2.1 Prävalenz	47
2.2.2 Inzidenz	47
2.2.3 Prävalenz und Inzidenz im Verhältnis zur Zeit	48
2.3 Zusammenhang zwischen Prävalenz, Inzidenz und der Dauer der Krankheit	48
2.4 Einige andere Raten	49
2.5 Prävalenz- und Inzidenzstudien	50
2.5.1 Prävalenzstudien	50
2.5.2 Inzidenzstudien	51
2.5.3 Kumulative Inzidenz	51
2.5.4 Inzidenzdichte (Personenjahre)	51
2.6 Elemente von Häufigkeitsstudien	53
2.6.1 Was ist ein Fall? – Definition des Zählers	53
2.6.2 Was ist die Population? – Definition des Nenners	55

2.6.3	Repräsentiert die Studienstichprobe die Population?	55
2.7	Verteilung von Krankheiten im Zusammenhang mit der Zeit, dem Ort und der Person	56
2.7.1	Zeit	56
2.7.2	Ort	58
2.7.3	Person	58
2.8	Nutzen und Grenzen von Prävalenzstudien	59
2.8.1	Wozu dienen Prävalenzstudien?	59
2.8.2	Was können Prävalenzstudien nicht leisten?	60
3	Normalität und Abweichungen vom Normalen	65
3.1	Arten von Daten	67
3.1.1	Nominaldaten	67
3.1.2	Ordinaldaten	67
3.1.3	Intervalldaten	67
3.2	Leistungsfähigkeit von Messungen	68
3.2.1	Validität	68
3.2.2	Reliabilität	70
3.2.3	Messbereich	71
3.2.4	Veränderungssensibilität	71
3.2.5	Interpretierbarkeit	71
3.3	Variabilität	71
3.3.1	Variabilität durch Messung	71
3.3.2	Variabilität durch biologische Differenzen	73
3.3.3	Gesamtvariabilität	73
3.3.4	Auswirkung der Variabilität	75
3.4	Verteilungen	75
3.4.1	Beschreibung von Verteilungen	75
3.4.2	Empirische Verteilungen	75
3.4.3	Die Normalverteilung	77
3.5	Kriterien für Abweichungen von der Norm	78
3.5.1	Abnormal = ungewöhnlich	80
3.5.2	Abnormal = mit Krankheit assoziiert	81
3.5.3	Abnormal = Behandlung des Zustandes führt zu verbesserten klinischen Outcomes	82
3.6	Regression zur Mitte	84
4	Risiko: Die Grundlagen	91
4.1	Risikofaktoren	92
4.2	Erkennen eines Risikos	93
4.2.1	Lange Latenz	93
4.2.2	Unmittelbare versus lang zurückliegende Ursachen	94
4.2.3	Häufige Exposition gegenüber Risikofaktoren	94
4.2.4	Niedrige Inzidenz der Krankheit	94
4.2.5	Geringes Risiko	95
4.2.6	Multiple Ursachen und multiple Wirkungen	95
4.2.7	Kausale und nichtkausale Risikofaktoren	96
4.3	Risikovorhersage	96
4.3.1	Kombination mehrerer Risikofaktoren zur Vorhersage eines Risikos	97

4.3.2	Risiko-Vorhersage bei Individuen und bei Gruppen von Patienten	98
4.4	Die Evaluation von Risiko-Vorhersagescores	99
4.4.1	Kalibrierung	99
4.4.2	Diskrimination	99
4.4.3	Sensitivität und Spezifität eines Risiko-Vorhersagescores	100
4.4.4	Risikostratifizierung	101
4.4.5	Weshalb Risiko-Vorhersagescores bei der Anwendung auf Individuen nicht gut diskriminieren	101
4.5	Klinische Anwendungen von Risikofaktoren und Risiko-Vorhersagescores	102
4.5.1	Risikofaktoren und die Prättestwahrscheinlichkeit beim diagnostischen Test	102
4.5.2	Risikofaktoren bei der Therapieentscheidung	102
4.5.3	Risikofaktoren bei der Stratifikation für Screeningprogramme	103
4.5.4	Das Entfernen von Risikofaktoren, um einer Erkrankung vorzubeugen	103
5	Risiko: Von der Exposition zur Krankheit	107
5.1	Studien zum Risiko	107
5.1.1	Wenn randomisierte kontrollierte Studien nicht möglich oder unethisch sind	108
5.1.2	Kohorten	108
5.1.3	Kohortenstudien	109
5.1.4	Prospektive und historische Kohortenstudien	110
5.1.5	Vor- und Nachteile von Kohortenstudien	113
5.2	Methoden, um Risiken auszudrücken und zu vergleichen	115
5.2.1	Absolutes Risiko	115
5.2.2	Risikodifferenz (attributables Risiko)	116
5.2.3	Relatives Risiko	116
5.2.4	Interpretation von Schätzungen der einzelnen Effektmaße	117
5.2.5	Effektmaße dargestellt an Hand ihrer Auswirkungen in der Population	118
5.3	Berücksichtigung von anderen Variablen	119
5.3.1	Externe Variablen	119
5.3.2	Einfache Maße für die Beschreibung des Risikos	120
5.4	Confounding	120
5.4.1	Arbeitsdefinition	121
5.4.2	Potenzielle Confounder	121
5.4.3	Bestätigen von Confounding	121
5.5	Vermeiden von Confounding	122
5.5.1	Randomisierung	123
5.5.2	Restriktion	123
5.5.3	Matching (Paarbildung)	124
5.5.4	Stratifizierung	124
5.5.5	Standardisierung	125
5.5.6	Multivariable Adjustierung	126
5.5.7	Gesamtstrategie zur Kontrolle von Confounding	126
5.6	Beobachtungsstudien und Kausalität	127
5.7	Effektmodifikation	127
6	Risiko: Von der Krankheit zur Exposition	133
6.1	Fall-Kontroll-Studien	135
6.2	Design der Fall-Kontroll-Studien	136

6.2.1	Selektion von Fällen	137
6.2.2	Selektion von Kontrollen	137
6.2.3	Erfassung der Exposition	141
6.3	Odds Ratio: Ein Schätzwert des relativen Risikos	143
6.4	Kontrolle von Störgrößen	145
6.5	Untersuchung eines Krankheitsausbruchs	146
7	Prognose	151
7.1	Unterschiede zwischen Risiko- und Prognosefaktoren	152
7.1.1	Die Patienten unterscheiden sich	152
7.1.2	Die klinischen Outcomes unterscheiden sich	152
7.1.3	Die Wahrscheinlichkeiten für die Outcomes unterscheiden sich	152
7.1.4	Die Faktoren können sich unterscheiden	152
7.2	Klinischer Verlauf und natürlicher Verlauf einer Krankheit	153
7.3	Bestandteile von Prognosestudien	153
7.3.1	Patientenstichprobe	153
7.3.2	Startzeitpunkt (Zeitpunkt Null)	155
7.3.3	Nachbeobachtung	156
7.3.4	Outcomes (Endpunkte) einer Krankheit	156
7.4	Beschreibung der Prognose	156
7.4.1	Abwägung: Einfachheit gegen weiteren Informationsgewinn	156
7.4.2	Überlebensanalyse	157
7.4.3	Überleben einer Kohorte	158
7.4.4	Überlebenskurven	159
7.4.5	Interpretation der Überlebenskurven	161
7.5	Identifizierung prognostischer Faktoren	162
7.6	Fallserien	163
7.7	Klinische Prognosemodelle	163
7.8	Bias in Kohortenstudien	165
7.8.1	Selektionsbias	165
7.8.2	Bias durch selektive Nachbeobachtung (loss to follow up)	166
7.8.3	Informationsbias	166
7.8.4	Bias aus „nichtdifferenzieller“ Fehlklassifikation	167
7.9	Ist ein möglicher Bias von Bedeutung?	167
7.10	Sensitivitätsanalyse	168
8	Diagnose	173
8.1	Vereinfachung von Daten	174
8.2	Die Genauigkeit eines Testergebnisses	174
8.2.1	Der Goldstandard	175
8.2.2	Fehlende Informationen über negative Tests	176
8.2.3	Fehlende Informationen über Testergebnisse bei nicht erkrankten Menschen	176
8.2.4	Fehlende objektive Standards für eine Krankheit	177
8.2.5	Die Folgen unvollkommener Goldstandards	177
8.3	Sensitivität und Spezifität	178
8.3.1	Definitionen	178
8.3.2	Anwendung sensitiver Tests	178
8.3.3	Anwendung spezifischer Tests	180

8.3.4	Wechselbeziehung zwischen Sensitivität und Spezifität	180
8.3.5	Die ROC-Kurve	181
8.4	Ermittlung von Sensitivität und Spezifität	183
8.4.1	Das Spektrum der Patienten	183
8.4.2	Bias	184
8.4.3	Zufall	185
8.5	Der prädiktive Wert	185
8.5.1	Definitionen	186
8.5.2	Determinanten des prädiktiven Wertes	187
8.5.3	Schätzung der Prävalenz (Prättestwahrscheinlichkeit)	189
8.5.4	Erhöhung der Prättestwahrscheinlichkeit einer Krankheit	189
8.5.5	Auswirkungen auf die Interpretation medizinischer Fachliteratur	192
8.6	Likelihood-Quotienten	192
8.6.1	Odds	192
8.6.2	Definitionen	192
8.6.3	Anwendungen von Likelihood-Quotienten	193
8.6.4	Warum sollte man Likelihood-Quotienten verwenden?	193
8.6.5	Berechnung von Likelihood-Quotienten	194
8.7	Multiple Tests	198
8.7.1	Paralleles Testen	198
8.7.2	Diagnostische Indizes für die klinische Entscheidungsfindung	200
8.7.3	Serielltes Testen	200
8.7.4	Serielle Likelihood-Quotienten	201
8.7.5	Unabhängigkeitsannahme	202
9	Behandlung	207
9.1	Ideen und Evidenz	208
9.1.1	Ideen	208
9.1.2	Prüfung von Ideen	208
9.2	Studien zu Behandlungseffekten	210
9.2.1	Beobachtungsstudien und randomisierte kontrollierte Studien zu Behandlungseffekten	210
9.3	Randomisierte kontrollierte Studien	211
9.3.1	Ethische Bedingungen	212
9.3.2	Stichprobenauswahl	212
9.3.3	Intervention	215
9.3.4	Vergleichsgruppen	216
9.3.5	Therapiezuordnung	216
9.3.6	Unterschiede, die nach der Randomisierung entstehen	219
9.3.7	Verblindung	220
9.3.8	Bewertung der Outcomes	222
9.4	Wirksamkeit und Effektivität	223
9.4.1	Intention-to-treat- und Per-Protokoll-Prinzip	224
9.5	Überlegenheit, Äquivalenz und Nichtunterlegenheit	226
9.6	Variationen einer einfachen randomisierten kontrollierten Studie	227
9.7	Übertragung der Studienergebnisse auf individuelle Patienten	227
9.7.1	Subgruppen	227
9.7.2	Effektivität bei individuellen Patienten	228
9.7.3	Studien mit n = 1	228

9.8	Alternativen zu randomisierten kontrollierten Studien	229
9.8.1	Grenzen der randomisierten Studien	229
9.8.2	Beobachtungsstudien zu Interventionen	229
9.8.3	Klinische Datenbanken	231
9.8.4	Randomisierte Studien im Vergleich zu Beobachtungsstudien	231
9.9	Phasen der Therapiestudien	231
10	Prävention	237
10.1	Präventionsaktivitäten in klinischen Settings	238
10.1.1	Arten der klinischen Prävention	238
10.2	Ebenen der Prävention	239
10.2.1	Primäre Prävention	239
10.2.2	Sekundäre Prävention	240
10.2.3	Tertiäre Prävention	241
10.2.4	Primäre, Sekundäre und Tertiäre Prävention geraten durcheinander	241
10.3	Wissenschaftlicher Ansatz zur klinischen Prävention	242
10.4	Krankheitslast	243
10.5	Effektivität der Behandlung	244
10.5.1	Therapeutische Maßnahmen in der primären Prävention	244
10.5.2	Therapeutische Maßnahmen zur sekundären Prävention	246
10.6	Methodologische Aspekte in der Evaluation von Screeningprogrammen	247
10.6.1	Prävalenz- und Inzidenzscreening	248
10.6.2	Spezielle Bias-Formen beim Screening	248
10.7	Kriterien eines guten Screeningtests	252
10.7.1	Hohe Sensitivität und Spezifität	252
10.7.2	Detektions- und Inzidenzmethode zur Berechnung der Sensitivität	253
10.7.3	Niedriger positiver prädiktiver Wert	254
10.7.4	Einfachheit und niedrige Kosten	256
10.7.5	Sicherheit	256
10.7.6	Akzeptanz bei Patienten und Ärzten	257
10.8	Mögliche ungünstige Effekte einer Screeninguntersuchung	257
10.8.1	Risiken falschpositiver Ergebnisse	257
10.8.2	Risiken einer negativen Etikettierung	258
10.8.3	Risiken einer Überdiagnose (Pseudokrkrankheit) beim Krebs-Screening	259
10.8.4	Incidentalome (Zufallsbefunde)	261
10.9	Veränderung der Screeninguntersuchungen und Behandlungen im Zeitverlauf	261
10.10	Nutzen-Risiko-Bewertung einer Prävention	264
11	Zufall	269
11.1	Zwei Methoden, mit Zufallsschwankungen umzugehen	270
11.2	Hypothesentests	270
11.2.1	Falschpositive und falschnegative statistische Ergebnisse	270
11.2.2	Schluss auf die Wirksamkeit einer Therapie	271
11.2.3	Dichotome und exakte p-Werte	272
11.2.4	Statistische Signifikanz und klinische Relevanz	273
11.2.5	Statistische Tests	273
11.2.6	Schlussfolgerung, dass die Therapie nicht überlegen ist	276
11.3	Wie viele Studienpatienten werden benötigt?	277

11.3.1	Statistische Trennschärfe (Power)	277
11.3.2	Erforderliche Angaben für die Schätzung des Stichprobenumfangs	278
11.4	Punktschätzungen und Konfidenzintervalle	280
11.4.1	Statistische Trennschärfe nach Durchführung einer Studie	283
11.5	Nachweis seltener Ereignisse	283
11.6	Multiple Vergleiche	284
11.7	Subgruppenanalyse	286
11.7.1	Multiple Outcomes	288
11.8	Multivariable Methoden	289
11.9	Bayes'sche Schlussweise	291
12	Ursachen	297
12.1	Grundlagen	298
12.1.1	Einzelne Ursachen	298
12.1.2	Multiple Ursachen	299
12.1.3	Nähe der Ursache zur Wirkung	300
12.2	Indirekte Evidenz für eine Ursache-Wirkungs-Beziehung	302
12.2.1	Betrachtung einzelner Studien	303
12.2.2	Hierarchie von Studiendesigns	304
12.3	Pro- und Kontra-Argumente zu einer Ursache-Wirkungs-Beziehung	305
12.3.1	Geht die Ursache der Wirkung zeitlich voraus?	305
12.3.2	Starke der Assoziation	306
12.3.3	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	306
12.3.4	Reversible Assoziationen	307
12.3.5	Konsistenz	307
12.3.6	Biologische Plausibilität	308
12.3.7	Spezifität	309
12.3.8	Analogie	309
12.3.9	Aggregative Studien	309
12.4	Modellierung	312
12.5	Abwägen der Evidenz	314
13	Zusammenfassung der Evidenz	319
13.1	Traditionelle Übersichtsarbeiten	320
13.2	Systematische Übersichtsarbeiten (systematic reviews)	320
13.2.1	Definition einer genauen Fragestellung	321
13.2.2	Auffinden aller relevanten Studien	321
13.2.3	Begrenzung auf wissenschaftlich aussagefähige und klinisch relevante Studien	322
13.2.4	Sind publizierte Studien eine verzerrte Auswahl von allen abgeschlossenen Studien?	323
13.2.5	Wie gut sind die besten Studien?	325
13.2.6	Steht die wissenschaftliche Qualität in Beziehung zu den Forschungsergebnissen?	327
13.2.7	Das Zusammenfassen der Ergebnisse	327
13.3	Das Poolen von Studien in einer Metaanalyse	329
13.3.1	Sind die Studien ähnlich genug, um ein Poolen der Ergebnisse zu rechtfertigen?	329
13.3.2	Was wird zusammengefasst – Studien oder Patienten?	330

13.3.3	Wie werden die Studienergebnisse zusammengefasst?	330
13.3.4	Gründe für Heterogenität ermitteln	332
13.4	Kumulative Metaanalysen	333
13.5	Systematische Reviews von Beobachtungs- und diagnostischen Studien	334
13.6	Stärken und Schwächen von Metaanalysen	336
14	Wissensmanagement	341
14.1	Grundlegende Prinzipien	342
14.1.1	Selbst machen oder delegieren?	342
14.1.2	Welche Medien sollten benutzt werden?	342
14.1.3	Informationen bewerten und einstufen	342
14.1.4	Irreführende Berichte über wissenschaftliche Ergebnisse	344
14.2	Das Aufsuchen von Antworten auf klinische Fragestellungen	345
14.2.1	Lösungen	346
14.2.2	Elektronische Lehrbücher	346
14.2.3	Klinische Behandlungsleitlinien	347
14.2.4	Die Cochrane-Bibliothek	347
14.2.5	Zitationsdatenbanken (PubMed und andere)	348
14.2.6	Andere Quellen im Internet	348
14.3	Das Verfolgen neuer Entwicklungen	349
14.4	Zeitschriften	350
14.4.1	Das Lesen von Zeitschriften	350
14.5	Patienten auf der Suche nach Gesundheitsinformationen führen	353
14.6	Das Einbinden des Wissensmanagements in die klinische Praxis	354
Anhang A: Antworten auf die Übungsfragen		359
Anhang B: Weiterführende Literatur		375
Sachwortverzeichnis		379