

Inhalt

Vorwort der deutschen Herausgeber	13
Vorwort zur Originalausgabe	15
1 Einleitung	19
1.1 Die wissenschaftliche Grundlage der klinischen Medizin	20
1.2 Klinische Epidemiologie	22
1.3 Grundlagen	23
1.3.1 Klinische Fragen	23
1.3.2 Variable	24
1.3.3 Gesundheitsbezogene Outcomes	24
1.3.4 Zahlen und Wahrscheinlichkeit	25
1.3.5 Populationen und Stichproben	25
1.3.6 Bias	26
1.3.7 Zufall	30
1.3.8 Bias und Zufall wirken kumulativ	30
1.3.9 Interne und externe Validität	31
1.4 Informationen und Entscheidungen	33
1.5 Aufbau dieses Buches	34
2 Normalität und Abweichung	39
2.1 Arten von Daten	41
2.2 Leistungsfähigkeit von Messungen	41
2.2.1 Validität	42
2.2.2 Reliabilität	43
2.2.3 Messbereich	44
2.2.4 Veränderungssensibilität	44
2.2.5 Interpretierbarkeit	44
2.3 Variabilität	45
2.3.1 Variabilität durch Messung	45
2.3.2 Biologische Variabilität	46
2.3.3 Gesamtvariabilität	47
2.3.4 Auswirkung der Variabilität	48

2.4	Verteilungen	49
2.4.1	Beschreibung von Verteilungen	49
2.4.2	Empirische Verteilungen	49
2.4.3	Die Normalverteilung	50
2.5	Kriterien für Normabweichungen	51
2.5.1	Nicht normal = ungewöhnlich	54
2.5.2	Nicht normal = mit Krankheit assoziiert	55
2.5.3	Nicht normal = behandelbar	56
2.6	Regression zur Mitte	57
3	Diagnose	61
3.1	Vereinfachung von Daten	61
3.2	Die Genauigkeit eines Testergebnisses	62
3.2.1	Der Goldstandard	63
3.2.2	Fehlende Informationen über negative Tests	63
3.2.3	Fehlende Informationen über Testergebnisse bei nicht erkrankten Menschen	64
3.2.4	Fehlende objektive Standards für eine Krankheit	64
3.2.5	Die Folgen unvollkommener Standards	65
3.3	Sensitivität und Spezifität	65
3.3.1	Definitionen	66
3.3.2	Anwendung sensitiver Tests	66
3.3.3	Anwendung spezifischer Tests	67
3.3.4	Wechselbeziehung zwischen Sensitivität und Spezifität	68
3.3.5	Die ROC-Kurve	68
3.4	Ermittlung von Sensitivität und Spezifität	70
3.4.1	Das Spektrum der Patienten	70
3.4.2	Bias	72
3.4.3	Zufall	72
3.5	Der prädiktive Wert	73
3.5.1	Definitionen	73
3.5.2	Determinanten des prädiktiven Wertes	74
3.5.3	Schätzung der Prävalenz	76
3.5.4	Erhöhung der Prävalenz einer Krankheit vor Testdurchführung	76
3.5.5	Auswirkungen auf die Interpretation medizinischer Fachliteratur	78
3.6	Odds und Likelihood-Quotienten	79
3.6.1	Odds	79
3.6.2	Definitionen	79
3.6.3	Anwendungen von Likelihood-Quotienten	80
3.6.4	Techniken zur Nutzung von Likelihood-Quotienten	81
3.7	Multiple Tests	82
3.7.1	Paralleles Testen	83
3.7.2	Serielles Testen	87
3.7.3	Serielle Likelihood-Quotienten	87
3.7.4	Unabhängigkeitsannahme	88

4 Häufigkeiten	91
4.1 Sind Worte ein geeigneter Ersatz für Zahlen?	92
4.2 Prävalenz und Inzidenz	92
4.2.1 Prävalenz	93
4.2.2 Inzidenz	93
4.2.3 Prävalenz und Inzidenz im Verhältnis zur Zeit	94
4.2.4 Unterscheidung zwischen Prävalenz und Inzidenz	94
4.3 Zusammenhang zwischen Prävalenz, Inzidenz und der Dauer der Krankheit	94
4.4 Einige andere Raten	96
4.5 Prävalenz- und Inzidenzstudien	96
4.5.1 Prävalenzstudien	96
4.5.2 Inzidenzstudien	97
4.5.3 Kumulative Inzidenz	97
4.5.4 Inzidenzdichte (Personenjahre)	98
4.6 Interpretation der Maße der klinischen Häufigkeit	99
4.6.1 Was ist ein Fall? – Definition des Zählers	99
4.6.2 Was ist die Population? – Definition des Nenners	100
4.6.3 Stichprobenerhebung	101
4.7 Verteilung von Krankheiten im Zusammenhang mit der Zeit, dem Ort und der Person	102
4.7.1 Zeit	102
4.7.2 Ort	104
4.7.3 Person	104
4.8 Wert und Grenzen von Prävalenzstudien	104
4.8.1 Wozu dienen Prävalenzstudien?	104
4.8.2 Wann sind Prävalenzstudien nicht besonders geeignet?	106
4.9 Postscriptum	106
 5 Risiko: Der Blick nach vorn	109
5.1 Risikofaktoren	110
5.2 Erkennen eines Risikos	110
5.2.1 Lange Latenz	111
5.2.2 Häufige Exposition gegenüber Risikofaktoren	111
5.2.3 Niedrige Inzidenz der Krankheit	111
5.2.4 Geringes Risiko	112
5.2.5 Häufig auftretende Risiken	112
5.2.6 Multiple Ursachen und Wirkungen	113
5.3 Anwendung des Risikobegriffs	113
5.3.1 Risikofaktoren zur Vorhersage zukünftiger Krankheiten	113
5.3.2 Kausale und nichtkausale Risikofaktoren	114
5.3.3 Risikofaktoren und Prättest-Wahrscheinlichkeit von Krankheiten	115
5.3.4 Risiko-Stratifizierung für Screeningprogramme	115
5.3.5 Risikofaktor und Prävention	116
5.4 Studien zu Risiken	116
5.4.1 Wenn Experimente nicht möglich sind	116

5.4.2	Kohorten	116
5.4.3	Kohortenstudien	117
5.4.4	Prospektive und historische Kohortenstudien	118
5.4.5	Fall-Kohorten-Studien	119
5.4.6	Vor- und Nachteile von Kohortenstudien	120
5.5	Wege, Risiken auszudrücken und zu vergleichen	122
5.5.1	Absolutes Risiko	122
5.5.2	Risikodifferenz (attributables Risiko)	122
5.5.3	Relatives Risiko	122
5.5.4	Interpretation von Schätzungen der individuellen Effektmaße	123
5.5.5	Effektmaße in der Population	124
6	Risiko: Der Blick zurück	129
6.1	Fall-Kontroll-Studien	131
6.2	Design der Fall-Kontroll-Studie	133
6.2.1	Selektion von Fällen	133
6.2.2	Selektion von Kontrollen	134
6.2.3	Erfassung der Exposition	136
6.3	Odds Ratio: Ein Schätzwert des relativen Risikos	138
6.4	Kontrolle von Störgrößen	139
6.5	Untersuchung eines Krankheitsausbruchs	140
6.6	Wissenschaftliche Standards für Fall-Kontroll-Studien	140
6.7	Risikokommunikation	141
7	Prognose	147
7.1	Unterschiede zwischen Risiko- und Prognosefaktoren	148
7.1.1	Unterschiedliche Patienten	148
7.1.2	Unterschiedliche klinische Outcomes	148
7.1.3	Unterschiedliche Raten	148
7.1.4	Unterschiedliche Faktoren	148
7.2	Klinischer Verlauf und natürlicher Verlauf einer Krankheit	149
7.3	Bestandteile von Prognosestudien	150
7.3.1	Patientenstichprobe	150
7.3.2	Startzeitpunkt (Zeitpunkt Null)	150
7.3.3	Nachbeobachtung	151
7.3.4	Outcomes (Endpunkte) einer Krankheit	151
7.4	Beschreibung der Prognose	152
7.4.1	Abwägen: Einfachheit gegen mehr Information	153
7.4.2	Überlebensanalyse	153
7.4.3	Überleben einer Kohorte	154
7.4.4	Überlebenskurven	155
7.4.5	Überlebenskurven, die weitere Informationen enthalten	156
7.4.6	Interpretation der Überlebenskurven	157
7.5	Falsche Kohorten	158

7.6	Ermittlung von Prognosefaktoren	159
7.7	Prognoseindizes	160
7.8	Bias in Kohortenstudien	160
7.8.1	Rekrutierungsbias	160
7.8.2	Migrationsbias	163
7.8.3	Informationsbias	164
7.9	Vermeidung von Selektionsbias und Confounding	164
7.9.1	Randomisierung	165
7.9.2	Restriktion	166
7.9.3	Matching (Paarbildung)	166
7.9.4	Stratifizierung	166
7.9.5	Standardisierung	167
7.9.6	Multivariable Adjustierung	168
7.9.7	Sensitivitätsanalyse	169
7.9.8	Gesamtstrategie für die Verhinderung eines Bias	169
7.10	Verallgemeinerungsfähigkeit und Stichprobenbias	170
7.11	Ist ein möglicher Bias von Bedeutung?	170
8	Behandlung	175
8.1	Vermutungen und wissenschaftliche Belege	176
8.1.1	Vermutungen	176
8.1.2	Prüfung von Konzepten	177
8.2	Studien zu Behandlungseffekten	178
8.2.1	Beobachtungsstudien und kontrollierte klinische Studien zu Behandlungseffekten	179
8.3	Randomisierte klinische Studien	179
8.3.1	Stichprobenauswahl	180
8.3.2	Intervention	181
8.3.3	Vergleichsgruppen	183
8.3.4	Randomisierte Therapiezuordnung	184
8.3.5	Unterschiede, die nach der Randomisierung entstehen	186
8.3.6	Blindversuch	188
8.3.7	Bewertung der Outcomes	190
8.4	Intention-to-treat-Prinzip und As-treated-Prinzip	190
8.5	Wirksamkeit und Effektivität	192
8.6	Übertragung der Studienergebnisse auf individuelle Patienten	192
8.6.1	Subgruppen	192
8.6.2	Studien mit $n = 1$	193
8.6.3	Effektivität bei individuellen Patienten	193
8.7	Grenzen der randomisierten Studien	194
8.8	Alternativen zu randomisierten Studien	195
8.8.1	Vergleiche zwischen verschiedenen Orten und Zeitpunkten	195
8.8.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	196
8.9	Beobachtungsstudien zu Interventionen	197
8.10	Standards für Publikationen randomisierter klinischer Studien	198
8.11	Phasen der Therapiestudien	198

9 Prävention	203
9.1 Bevölkerungsbasierte und klinische Prävention	204
9.1.1 Arten der klinischen Prävention	204
9.2 Ebenen der Prävention	205
9.2.1 Primäre Prävention	205
9.2.2 Sekundäre Prävention	205
9.2.3 Tertiäre Prävention	206
9.3 Ansätze der klinischen Prävention	207
9.4 Ausmaß des Leidens	207
9.5 Screeninguntersuchungen	208
9.5.1 Prävalenz- und Inzidenzscreening	209
9.5.2 Spezielle Bias-Formen beim Screening	209
9.6 Kriterien eines guten Screeningtests	213
9.6.1 Hohe Sensitivität und Spezifität	214
9.6.2 Detektions- und Inzidenzmethode zur Berechnung der Sensitivität	214
9.6.3 Hoher positiver prädiktiver Wert	216
9.6.4 Einfachheit und niedrige Kosten	216
9.6.5 Sicherheit	217
9.6.6 Akzeptanz bei Patienten und Ärzten	218
9.6.7 Etikettierung	218
9.7 Mögliche ungünstige Effekte einer Screeninguntersuchung	219
9.7.1 Risiko falschpositiver Ergebnisse	219
9.7.2 Risiko von Pseudokrankheiten (Überdiagnose) beim Krebs-Screening	220
9.8 Effektivität der Behandlung	222
9.9 Aktuelle Empfehlungen	224
10 Zufall	229
10.1 Zwei Methoden, mit Zufallsschwankungen umzugehen	230
10.2 Hypothesentests	230
10.2.1 Falschpositive und falschnegative statistische Ergebnisse	230
10.2.2 Schluss auf die Wirksamkeit einer Therapie	231
10.2.3 Dichotome und exakte p-Werte	232
10.2.4 Statistische Signifikanz und klinische Relevanz	232
10.2.5 Statistische Tests	233
10.2.6 Schluss auf die Wirkungslosigkeit einer Therapie	235
10.3 Punktschätzungen und Konfidenzintervalle	236
10.4 Wie viele Patienten werden gebraucht?	238
10.4.1 Erforderliche Angaben für die Schätzung des Stichprobenumfangs	238
10.4.2 Der erforderliche Studienumfang hängt vom Kontext ab	240
10.4.3 Bestimmung des Stichprobenumfangs mit Hilfe von Konfidenzintervallen	242
10.4.4 Statistische Trennschärfe nach Durchführung einer Studie	242
10.5 Äquivalenzstudien	242
10.6 Nachweis seltener Ereignisse	243
10.7 Multiple Vergleiche	243
10.8 Subgruppenanalyse	245

10.9	Sekundäranalysen	246
10.10	Beschreibung von Assoziationen	246
10.11	Multivariable Methoden	246
10.12	Bayes'sche Schlussweise	248
11	Ursache	253
11.1	Begriff der Ursache	254
11.1.1	Einzelne und multiple Ursachen	255
11.1.2	Nähe der Ursache zur Wirkung	256
11.1.3	Interaktion multipler Ursachen	258
11.1.4	Effektmodifikation	259
11.2	Nachweis einer Ursache	259
11.2.1	Assoziation und Ursache-Wirkungs-Beziehung	260
11.2.2	Hierarchie von Studiendesigns	261
11.3	Ökologische Studien	262
11.3.1	Zeitreihenstudien	262
11.3.2	Multiple Zeitreihenstudien	263
11.4	Kriterien für oder gegen die Ursache	264
11.4.1	Zeitlicher Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung	264
11.4.2	Stärke der Assoziation	265
11.4.3	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	266
11.4.4	Reversible Assoziationen	266
11.4.5	Konsistenz	267
11.4.6	Biologische Plausibilität	267
11.4.7	Spezifität	268
11.4.8	Analogie	268
11.5	Abwägen der Evidenz	268
11.5.1	Einstufung der Qualität von Evidenz	269
12	Systematische Übersichtsarbeiten	273
12.1	Der Kontext der einzelnen Studien muss zur Verfügung stehen	273
12.2	Traditionelle Übersichtsarbeiten	274
12.3	Systematische Übersichten (systematic reviews)	274
12.3.1	Wann sind systematische Übersichten angemessen?	274
12.3.2	Das Auffinden von allen relevanten Studien	275
12.3.3	Systematische Übersichten sind auf wissenschaftlich aussagefähige Studien begrenzt	276
12.3.4	Publikationsbias	276
12.3.5	Wie gut sind die besten Studien?	278
12.3.6	Steht die wissenschaftliche Qualität in Beziehung zu den Forschungsergebnissen? ..	280
12.3.7	Das Zusammenfassen der Ergebnisse	281
12.3.8	Die Zusammenfassung von Beobachtungsstudien und Diagnosestudien	282
12.4	Das Kombinieren von Studien bei einer Metaanalyse	283
12.4.1	Sind die Studien ähnlich genug, um ein Kombinieren zu rechtfertigen?	283

12.4.2	Was wird zusammengefasst – Studien oder Patienten?	285
12.4.3	Wie werden die Studienergebnisse zusammengefasst?	285
12.4.4	Die Darstellung des Gesamteffekts	287
12.4.5	Kumulative Metaanalyse	287
12.4.6	Welche Vor- und Nachteile hat das Zusammenfassen von Studien?	288
12.4.7	Falls Metaanalysen und große einzelne Studien im Widerspruch stehen	289
13	Wissensmanagement	295
13.1	Die grundlegende Entscheidung – selbst machen oder delegieren?	296
13.2	Welche Medien sollte ich nutzen?	296
13.3	Das Aufsuchen von Antworten auf klinische Fragestellungen	296
13.3.1	Kriterien für nützliche klinische Informationsquellen	297
13.3.2	Moderne Entwicklungen	300
13.4	Das Verfolgen neuer Entwicklungen	302
13.5	Zeitschriften	303
13.5.1	Hüter der medizinischen Wissenschaft	303
13.5.2	Die Vielfalt der Medizin	303
13.5.3	Das Lesen von Zeitschriften	304
13.6	Das Überführen des Wissensmanagements in die klinische Praxis	305
Anhang A		
	Antworten auf die Übungsfragen	309
Anhang B		
	Weiterführende Literatur	321
Sachregister		325