Kapitel 11
Epidemiologie

- **Epidemiologische Studien**
  - Querschnittsstudien
  - Kohortenstudien
  - Fall-Kontroll-Studien
- **Epidemiologische Maßzahlen**
  - Maßzahlen der Erkrankungshäufigkeit
    - Prävalenz
    - Kumulative Inzidenz
    - Inzidenzdichte
  - Risiko-Effektmaße
    - Absolute Risikodifferenz (ARD)
    - Relative Risiken (RR)
- **Biasquellen**
- **Confounding**

Längsschnitt oder Querschnitt

Längsschnitt:

- Prospektiv:
  - Schätzung der Inzidenz von Erkrankungen
  - Risiken bzw Prognosefaktoren
- Erhebung im Verlauf wiederholt

Querschnitt:

- Prospektiv:
  - Schätzung der Prävalenz von Erkrankungen
  - Repräsentativität falls herstellbar
- Erhebung zu einem Zeitpunkt

LIFE-ADULT-Studie

Zentrale Fragestellungen

QB1-Tag7

Zentrale Fragestellungen der LIFE-Studie für Erwachsene

Kognition und Demenz

Wir wollen einen tieferen Einblick in die frühen Formen der altersbedingten kognitiven Störungen erhalten, deren Verlauf erfassen, frühe Indikatoren für eine Entwicklung zur Demenz identifizieren, um so Hinweise auf mögliche verzögernde Interventionen zu erhalten.

Wir untersuchen mit Magnetresonanz-Tomographie Funktion und Struktur des Gehirns und deren Beziehung zur Adipositas und zur Herzfunktion

Zentrale Fragestellungen der LIFE-Studie für Erwachsene

Herz und Gefäße

Wir wollen einen tieferen Einblick in die unterschiedlichen Formen der Störungen des Kardialen und vaskulären Systems zu erlangen, deren Verlauf zu erfassen, und Determinanten dieser Dynamik zu identifizieren.

Von besonderem Interesse ist, der Zusammenhang zwischen Störungen des Herzrhythmus und der Gefäßfunktion und strukturellen Veränderungen im Gehirn.

Zentrale Fragestellungen der LIFE-Studie für Erwachsene

Stoffwechsel und Adipositas

Wir wollen einen tieferen Einblick in die Störungen des Energie- und Fettstoffwechselstörungen und insbesondere der Adipositas zu erlangen, deren Verlauf zu erfassen, und Determinanten dieser Dynamik zu erfassen.

Von besonderem Interesse sind hier molekulare und genetische Untersuchungen und ein aufwändiges Laborprogramm

Zentrale Fragestellungen der LIFE-Studie für Erwachsene

Augengesundheit

Wir wollen einen tieferen Einblick in die frühen Formen der altersbedingte Veränderungen erhalten, die an der Netzhaut im Auge zur Makuladegeneration und dem Verlust des Sehens führen können. Ziel ist, frühe Indikatoren für eine Entwicklung zur Makuladegeneration zu identifizieren, um so Ansatzpunkte für eine frühe Präventionsstrategie zu erlangen.

LIFE-ADULT-Studie

Basisuntersuchung
(11/2011-2014)

Gesundheitszutand
Risikofaktoren
Erbanlagen

Schätzung der Prävalenz

$$\hat{P} = \frac{\text{Anzahl der Erkrankten}}{\text{Anzahl der Personen in der Population}}$$

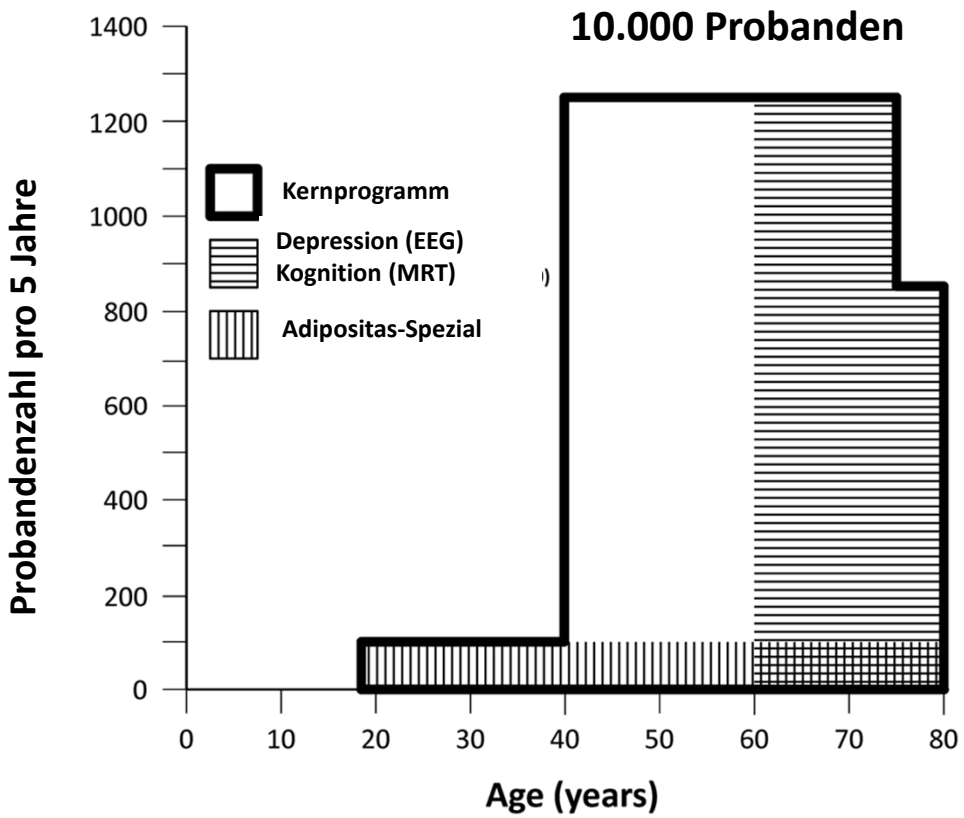
Dies ist eine Gesamtprävalenz bezogen auf die gesamte gemessene Population. Diese kann alters- und geschlechtsbezogen aufgeschlüsselt werden.

Sie ist nur aussagekräftig für die Bevölkerung, wenn die Stichprobe repräsentativ ist. Falls das nicht der Fall ist, muss man auf die Bevölkerung hochrechnen (adjustieren).
Sonst sprechen wir von Kohortenprävalenz.

LIFE-Studie für Erwachsene

Basisuntersuchung
ist eine Querschnittsstudie

LIFE-ADULT-Studiendesign



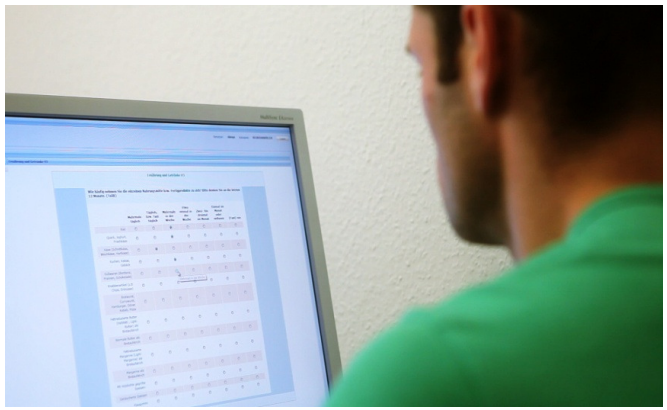
Untersuchung
in 3 Jahren
gelungen

Umfangreichstes
Programm in D

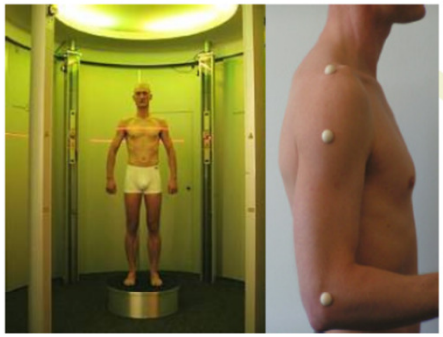
Interviews und Fragebögen (Tag 1)

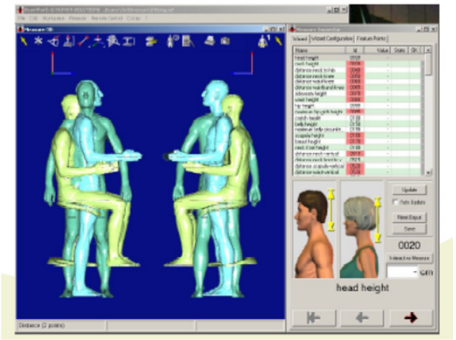
- Soziodemographie
- Rauchen und Alkohol
- Medikamente
- Medizinische Anamnese
- Schlaf
- Lebensstile
- Körperliche Aktivität
- Ernährung
- Kognition
- Depression
- Soziale Integration
- Lebensqualität
- Ängste

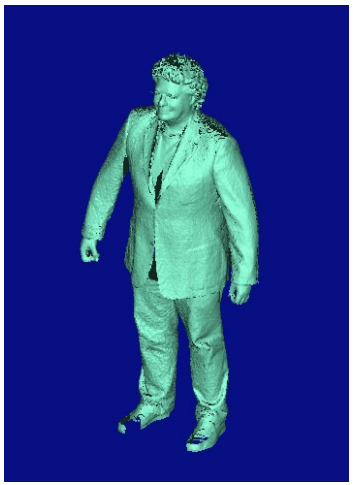




Anthropometrie
3D-Körpervermessung

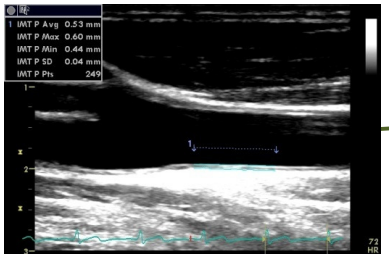




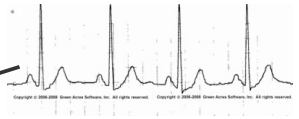


Kardiovaskuläre Phänotypisierung

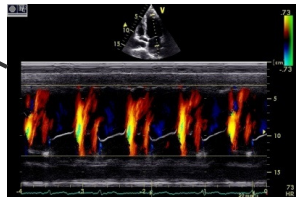
Karotisultraschall

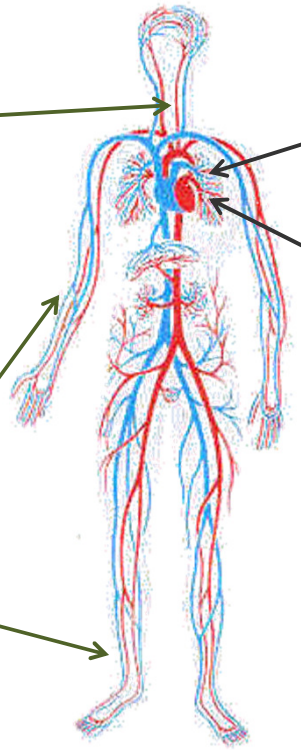


Elektrokardiogramm

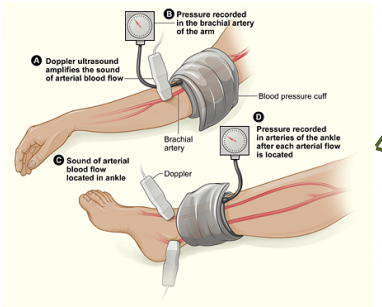


Echokardiographie





Blutdruck /
Knöchel-Arm Index

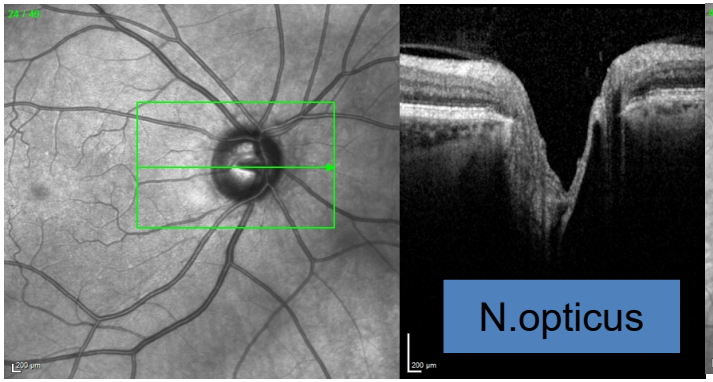


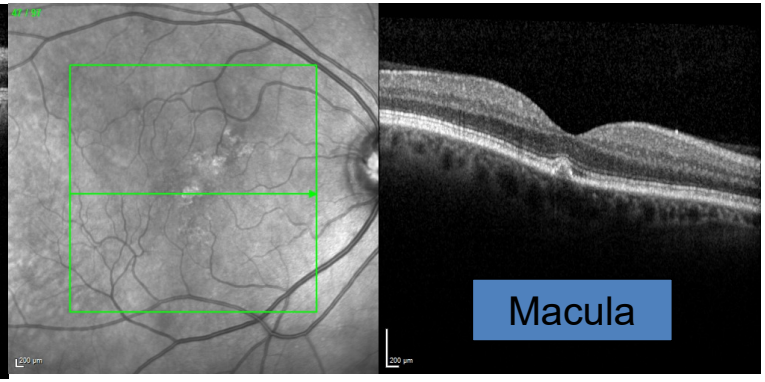
Augenuntersuchungen

Fundusfotographie



Optische
Köhärenztomographie

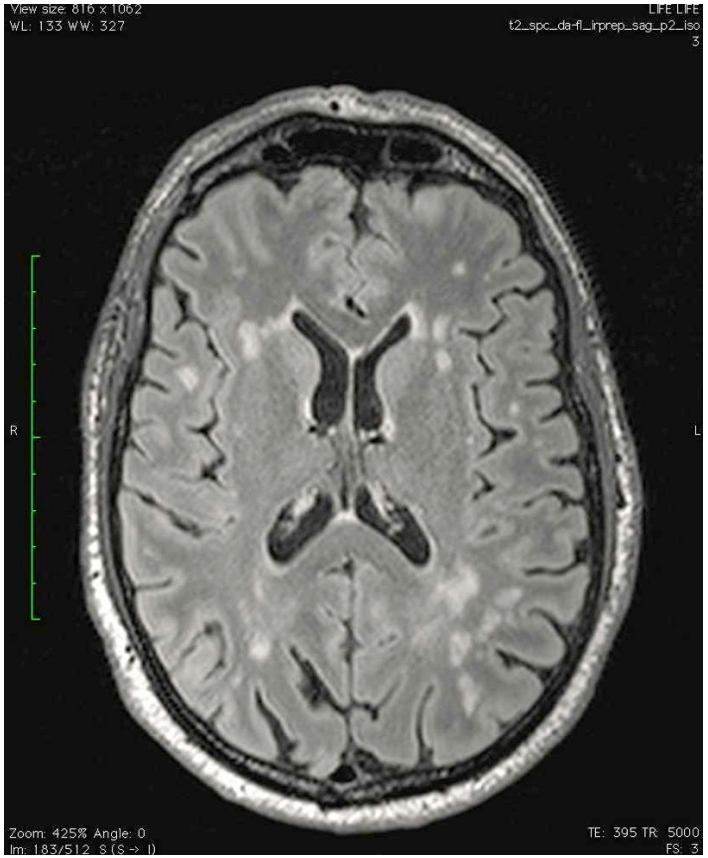




Zusatzprogramm
für Probanden über 60 Jahren

- MRT-Tag (Tag 2) (N= 2500)
  - Gehirn MRT-Untersuchungen (60 min)
  - Test zu Neurokognition (90 min)

- EEG-Tag (Tag 3)
  - EEG (Vigilanzregulation) (90 min)
  - Tests zu Depressivität (90 min)


View size: 816 x 1062
WL: 133 WW: 327
LIFE LIFE
t2_spc_da-fl_irprep_sag_p2_iso
3
R
L
Zoom: 425% Angle: 0
Im: 183/512 S (S -> I)
TE: 395 TR: 5000
FS: 3

Blut und Urinproben







Direktlabor – Klinische Chemie

Laboranalytik



Abb. 3 Analysesysteme des ILM

Material/Parameter			
Serum	**Kardiale Diagnostik**	**Vitamine**	**Inflammationsdiagnostik**
Elektrolyte	CK	Folsäure	hsCRP
Na	CK-MB	Vitamin B12	IL-6
K	Myoglobin		D-Dimer (Serum)
Cl	NT-proBNP	**Knochenstoffwechsel**	**Autoantikörper/Allergie**
Mg	Troponin T hochsensitiv	Alk. Phospatase	Antinukleäre Antikörper
	Troponin I	Phosphat	Anti-CCP-Antikörper
Leber-Pankreas	**Lipidstoffwechsel**	Calcium	Gesamt-IgE
ALT (GPT)	Cholesterin	Osteocalcin	
AST (GOT)	HDL-chol	Beta-CTX (Abbaumarker)	**EDTA Vollblut**
Cholinesterase	LDL-Chol	P1NP Carboxyt. Propeptid	**Blutbildendes System**
GGT	AopB	PTH	Großes Blutbild
Bilirubin gesamt	ApoA1	25-OH- Vit D3	Retikuloz.+unreife Thrombos
Bilirubin direkt	Triglyzeride	**Weitere**	HbA1c (EDTA Vollblut)
Lipase	Lp(a)	Harnsäure	Homocystein
Gesamtprotein	sdLDL	LDH	
Albumin	**Glucose-Stoffwechsel**		**Urin**
	Glucose	**Schilddrüse**	Albumin im Urin
Nierenfunktion	C-Peptid	TSH	Kreatinin
Creatinin	Insulin	FT3	Stix
Harnstoff	**Eisenhaushalt**	FT4	
Cystatin C	Transferrin	TPO-AK	
	Ferritin	TG-AK	
	sTfR		

Tabelle 1 LIFE Laborparameterliste

Basisuntersuchung: Durchgeführte Untersuchungen

Examination	Sample size
Bio-specimen asservation	
Serum, Plasma, Lymphocytes for DNA, RNA, Urine	>9,900
Anthropometry	
Classical: Body weight, body height, circumference measures	>9,900
3D laser based optical body surface scan	>9,800
MRI based abdominal fat tissue volumetry	>1,000
Cardiovascular system	
Blood pressure	>9,900
Electrocardiography (10 seconds, 12 leads)	>9,800
Echocardiography	>8,300
Carotid ultrasound	>9,700
Ankle-brachial index (ABI), pulse wave velocity (PWV)	>9,200
Diabetes	
Oral glucose tolerance test (OGTT)	>2,900
Physical activity and fitness	
Hand grip strength	>9,800
7 day actimetry	>2,900
Eye	
Optical coherence tomography and retinal photography	>9,300
Brain	
MRI	>2,500
Electroencephalography (≥60 years only)	>3,000
Miscellaneous	
Voice profile	>2,700
Olfactory test (Sniffin' sticks 12)	>7,300
Skin prick test (six inhalative allergens)	>8,000

Loeffler *et al. BMC Public Health* (2015) 15:691
DOI 10.1186/s12889-015-1983-z

BMC Public Health

STUDY PROTOCOL Open Access

The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany

Markus Loeffler[1,2*], Christoph Engel[1,2], Peter Ahnert[1,2], Dorothee Alfermann[1,3], Katrin Arelin[1,4,5], Ronny Baber[1,6], Frank Beutner[1,7], Hans Binder[1,8], Elmar Brähler[1,9], Ralph Burkhardt[1,6], Uta Ceglarek[1,6], Cornelia Enzenbach[1], Michael Fuchs[1,10], Heide Glaesmer[1,11], Friederike Girlich[1,2], Andreas Hagendorff[1,12], Madlen Häntzsch[1,6], Ulrich Hegerl[1,13], Sylvia Henger[1], Tilman Hensch[1,13], Andreas Hinz[1,11], Volker Holzendorf[1,14], Daniela Husser[1,15], Anette Kersting[1,16], Alexander Kiel[1], Toralf Kirsten[1,8], Jürgen Kratzsch[1,6], Knut Krohn[1,17], Tobias Luck[1,18], Susanne Melzer[1,19], Jeffrey Netto[1,6], Matthias Nüchter[1], Matthias Raschpichler[1,20], Franziska G. Rauscher[1,21], Steffi G. Riedel-Heller[1,18], Christian Sander[1,13], Markus Scholz[1,2], Peter Schönknecht[1,13], Matthias L. Schroeter[1,4,5], Jan-Christoph Simon[1,22], Ronald Speer[1], Julia Stäker[1,5], Robert Stein[1,2], Yve Stöbel-Richter[1,11], Michael Stumvoll[1,23], Attila Tarnok[1,19], Andrej Teren[1,7], Daniel Teupser[1,6], Francisca S. Then[1,18], Anke Tönjes[1,23], Regina Treudler[1,22], Arno Villringer[1,4,5], Alexander Weissgerber[1,6], Peter Wiedemann[1,21], Silke Zachariae[1,2], Kerstin Wirkner[1] and Joachim Thiery[1,6]

Ausgewählte Ergebnisse

Socio-economic status (SES)

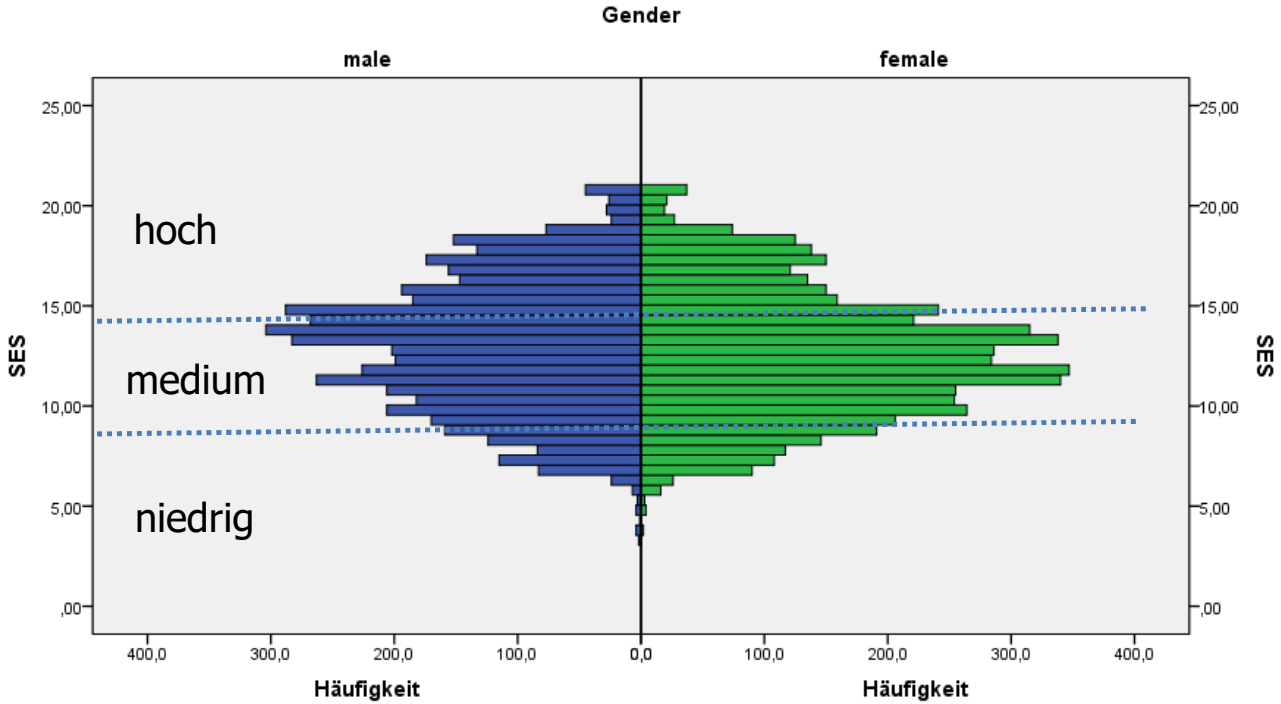
- Based on proposed guidelines for current studies of the Robert-Koch-Institute (RKI)
- Multidimensional index composed from **education** (school, professional), **occupational status, equivalent household income**
- Use of cutoffs from RKI-studies

→ „**high SES**“ should represent top 20% of the sample

„**medium SES**“ should represent middle 60% of the sample

„**low SES**“ should represent bottom 20% of the sample

SES in LIFE-ADULT



Wie in allen bevölkerungsbezogenen Gesundheitsstudien finden wir einen Selektionsbias zugunsten bildungsnaher Schichten.

Diabetes

Definition of Diabetes

Known diabetes

Previous diagnosis by a physician (self reported by proband)
OR
Medication with antidiabetic drugs (ATC-Codes A10A - A10B)

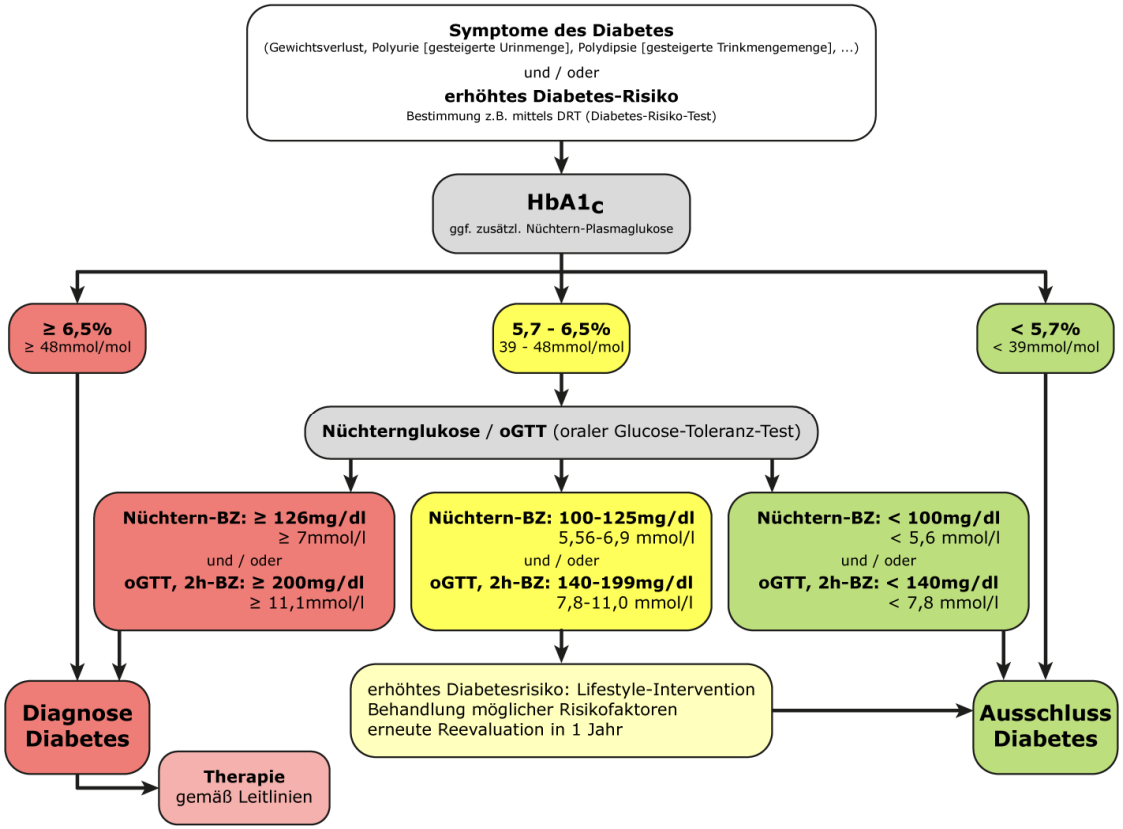
Unrecognized diabetes

No known diabetes
but at least one of:

- Glycated hemoglobin (HbA1c) ≥ 6.5%
- Non-fasting glucose level ≥ 11.1 mmol/l
- OGTT-2h-level ≥ 11.1%
- Fasting glucose level ≥ 7.0 mmol/l (not used)

Diagnostisches Fluss-Schema

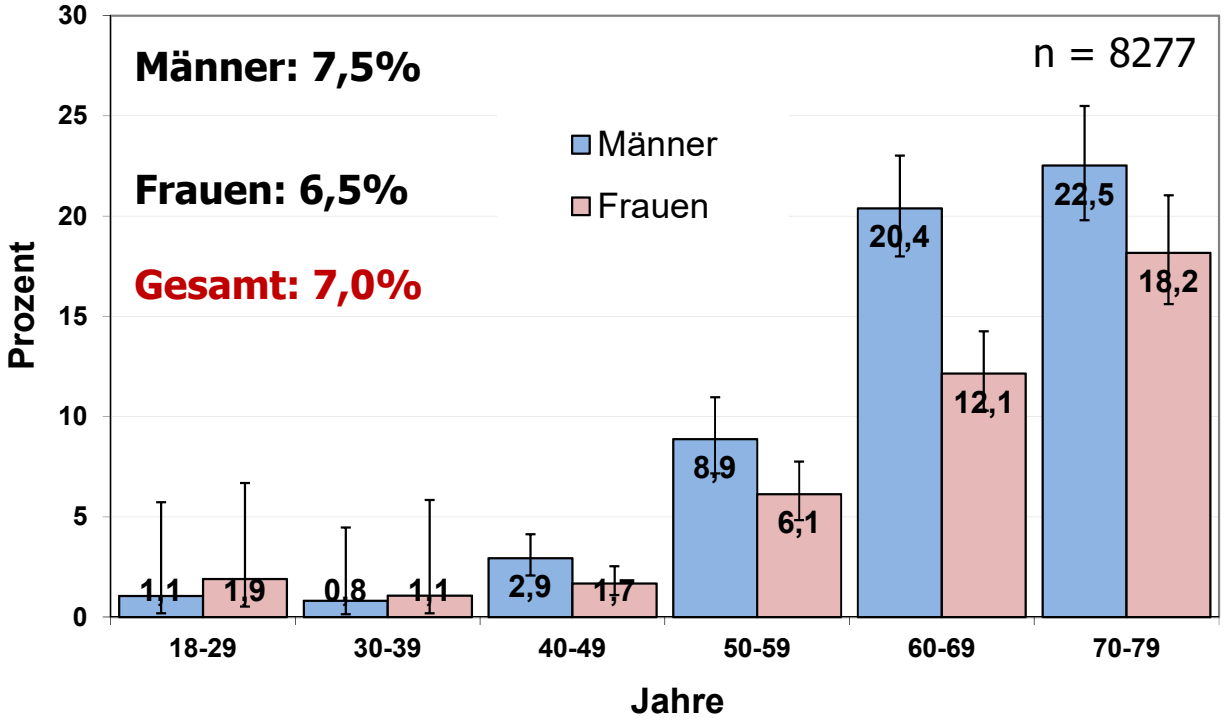
Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 2014





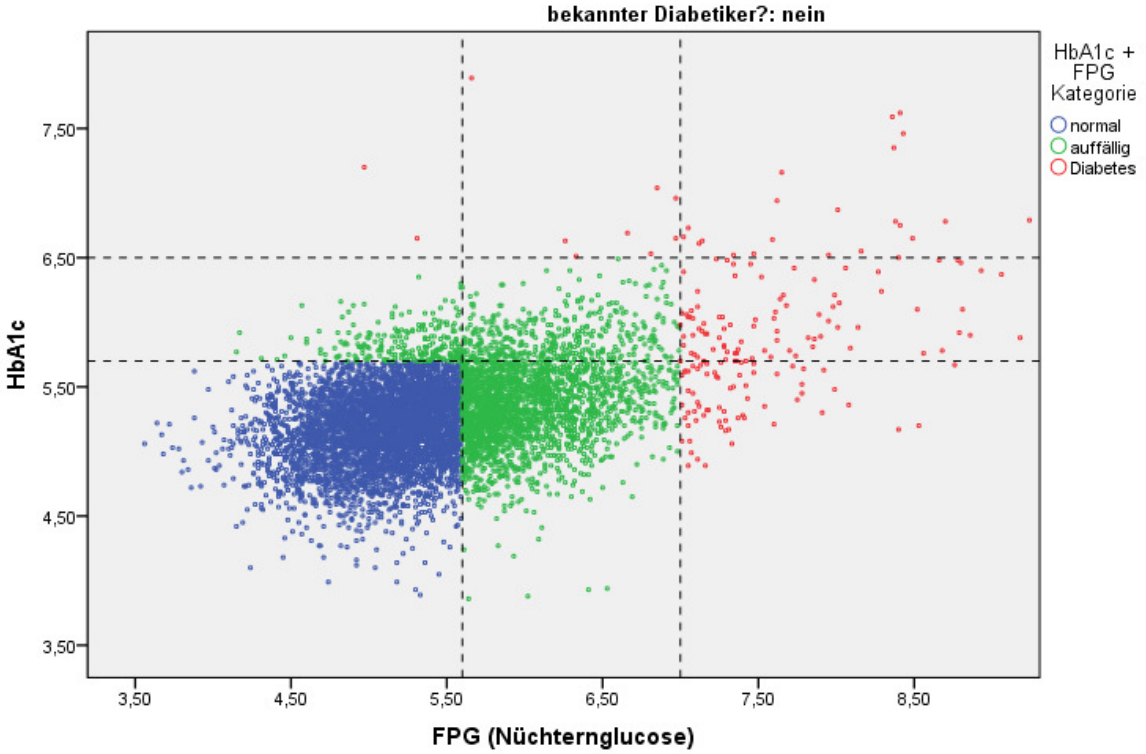
Kohortenprävalenz des "bekannten DM" nach Alter

Definition: Selbstangabe einer jemals ärztlich gestellten Diagnose ODER Einnahme von Antidiabetika in den letzten 7 Tagen



Zusammenhang FPG und HbA1c

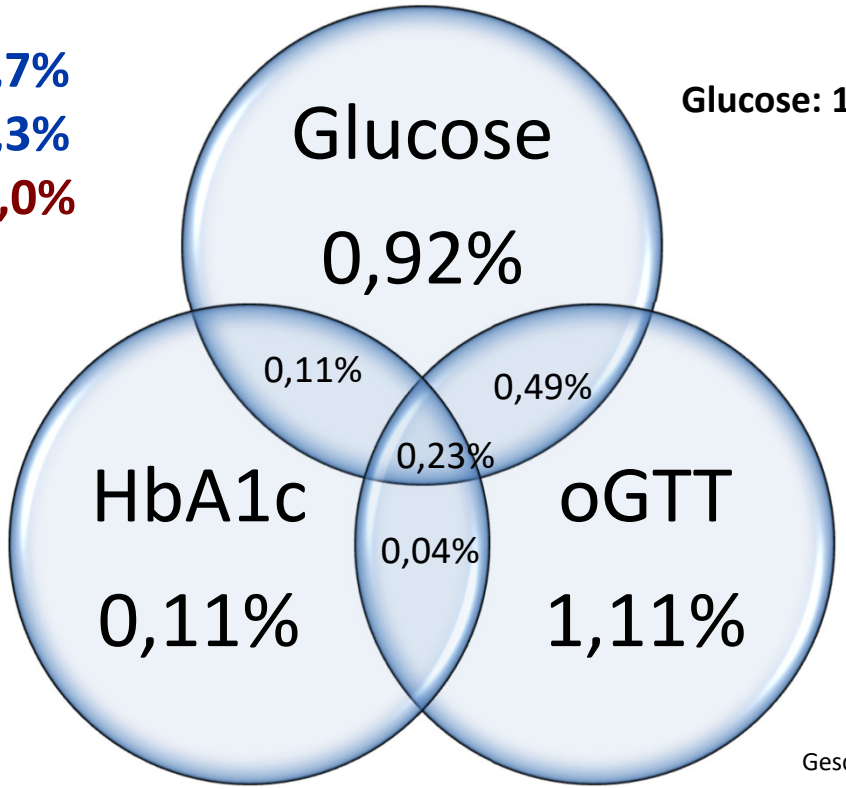
n = 7.424 ohne bekannten DM



Prävalenz des neu diagnostizierten DM

n = 2.796 ohne bekannten DM

Männer: 3,7%
Frauen: 2,3%
Gesamt: 3,0%



Glucose: 1,75%

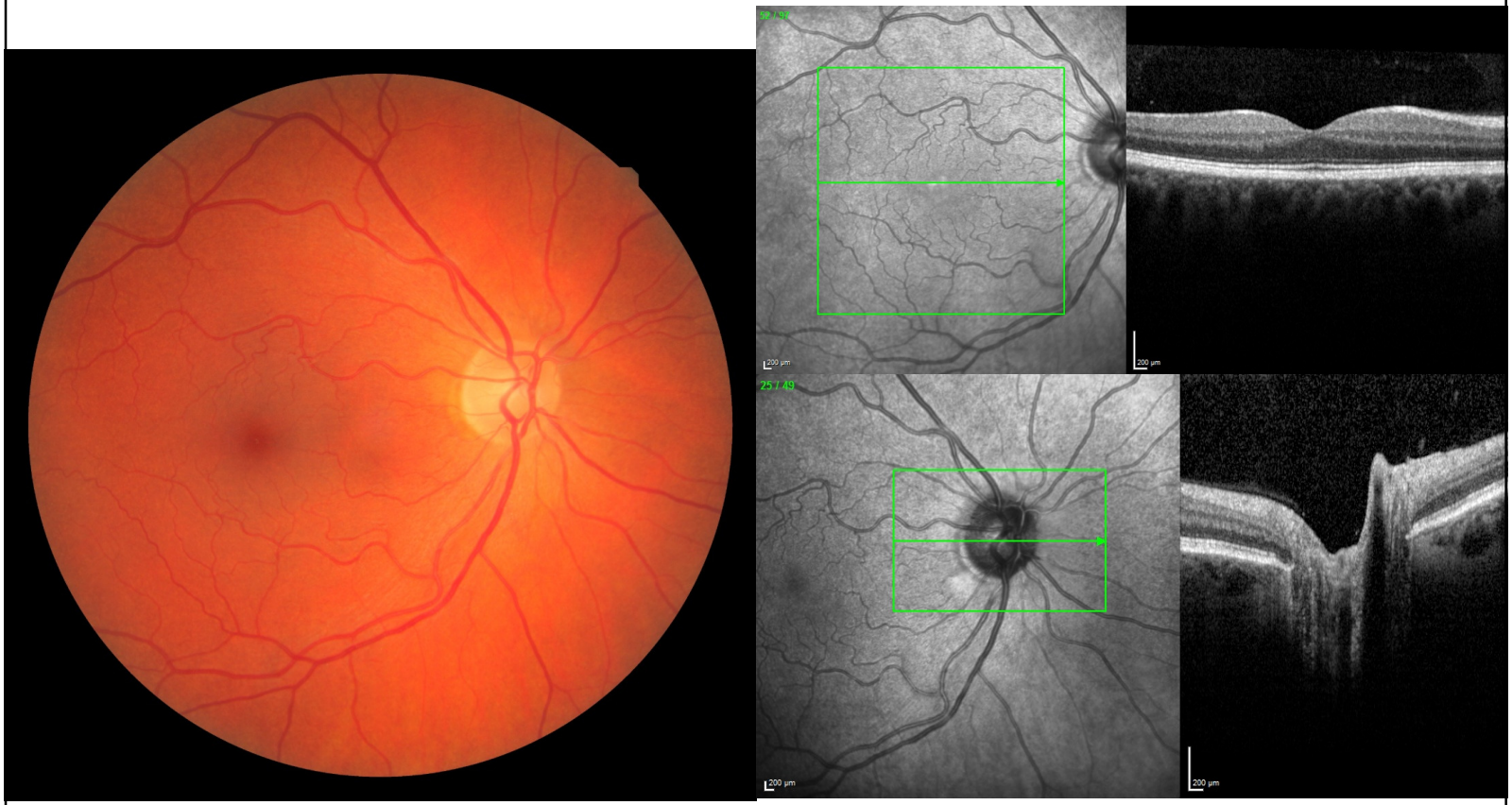
HbA1c: 0,49%

oGTT: 1,87%

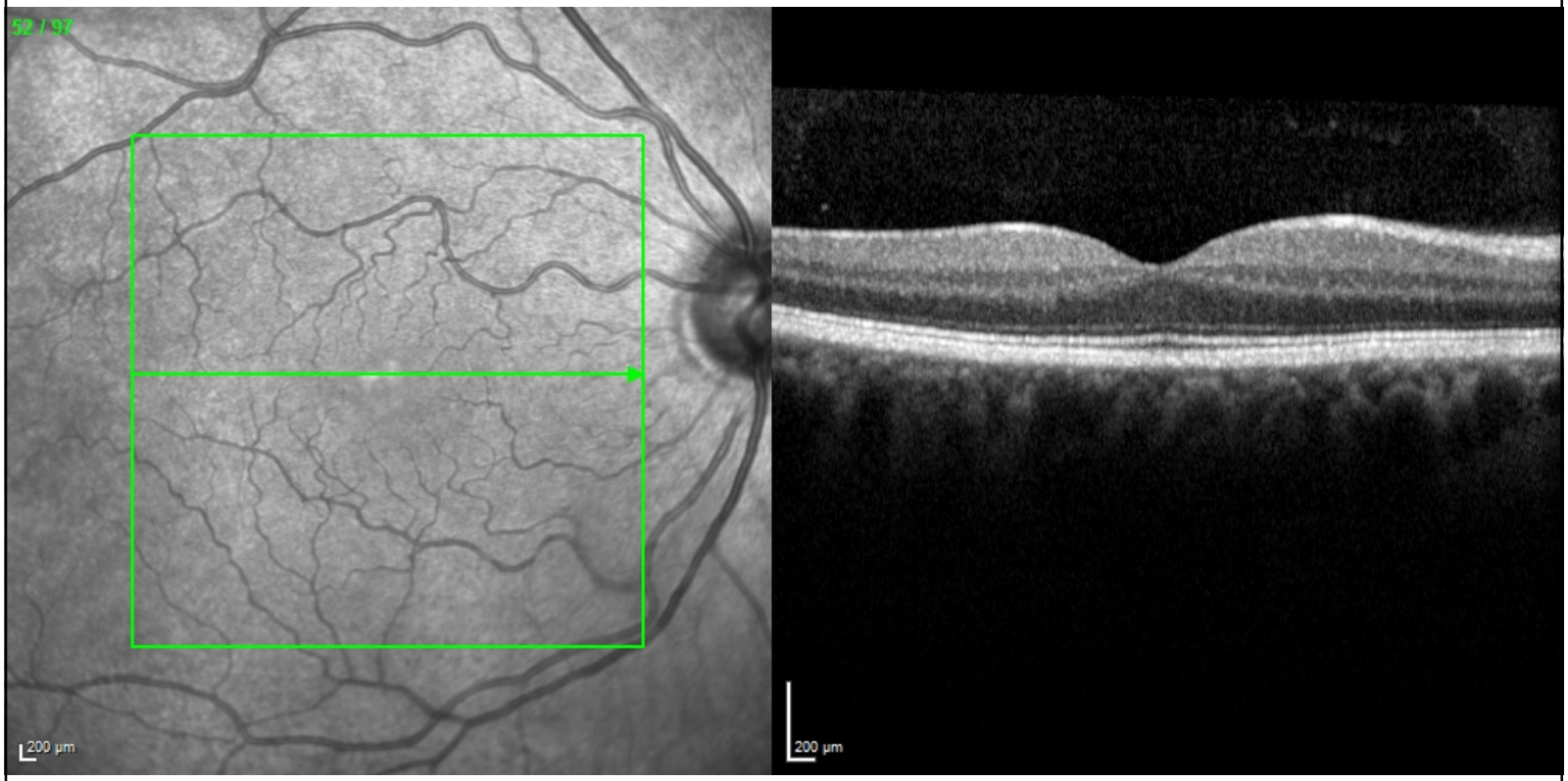
adjustiert für Alters- und Geschlechtsverteilung Leipzig 2012

Augenhintergrund

Ophthalmological Imaging



Macular lesions



F.G. Rauscher Ophtalmological Imaging

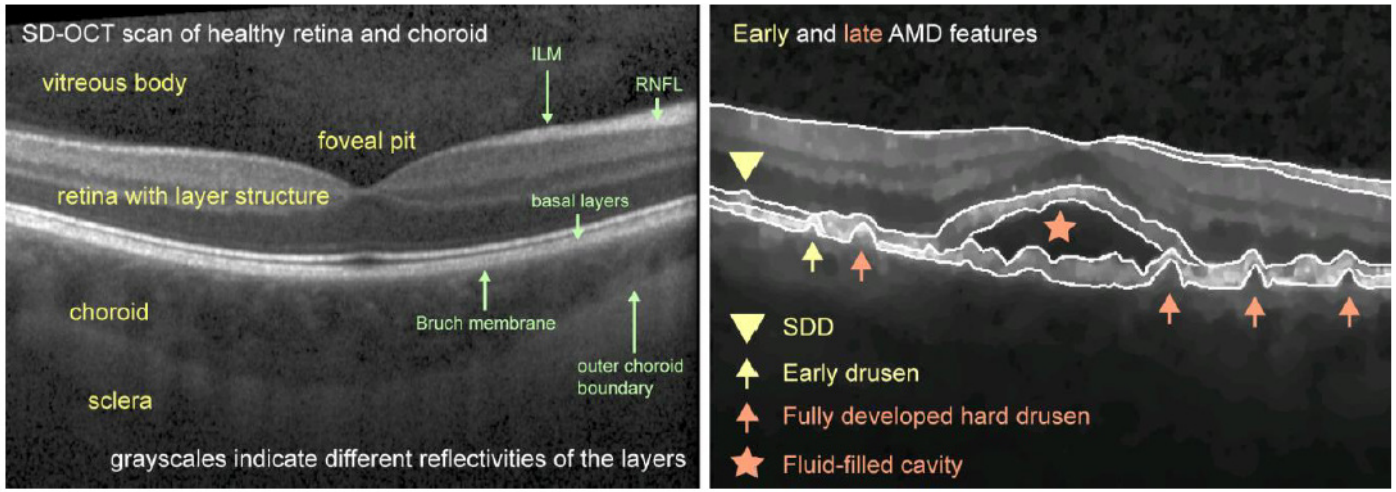
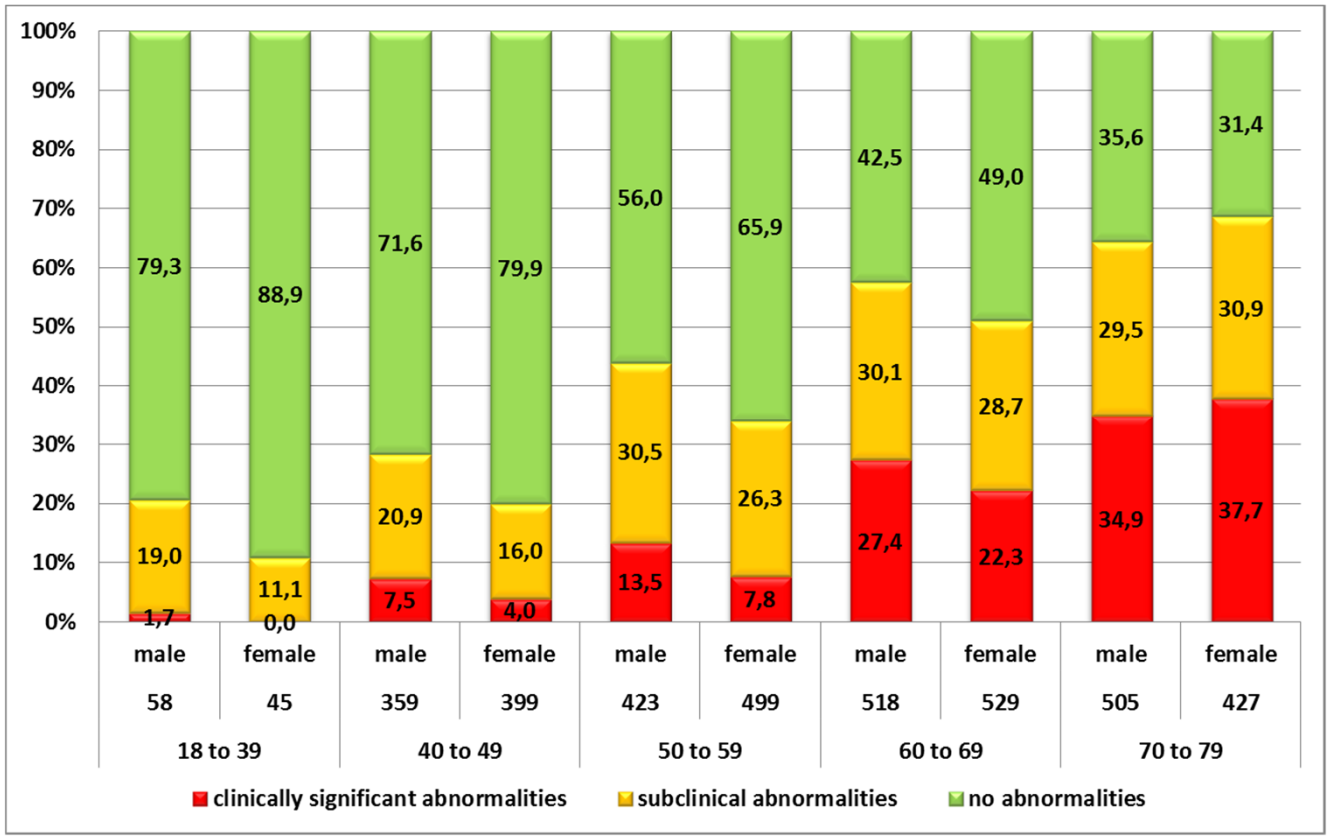
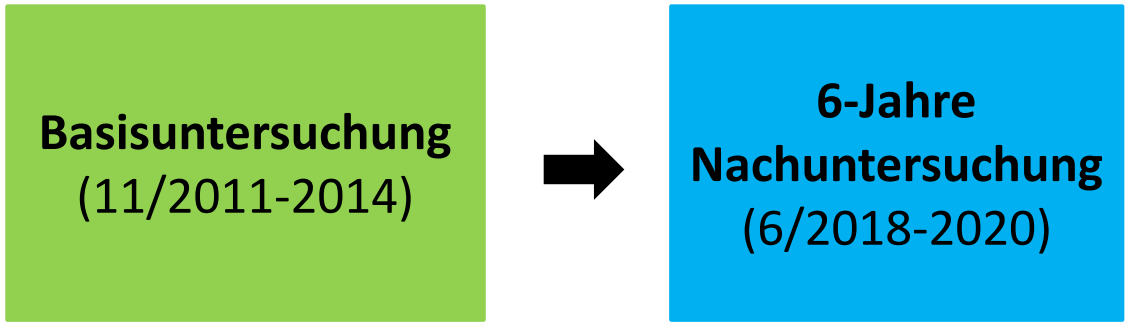


***Figure 1: OCT imaging of retinal and AMD features**. **Left** picture shows healthy retina and choroid. **Right** picture shows an OCT scan with early and late AMD-features embedded in distorted structures.*

Kohortenprävalenz von Makulaläsionen



LIFE-ADULT-Studie
als Längsschnittstudie



Gesundheitszutand
Risikofaktoren
Erbanlagen

Gesundheitsentwicklung

Zwei Teile der Längsschnittstudie

1. Schriftliche Nachbefragung für alle

2. Nachuntersuchung für 2500 mit MRT

Fragebögen

2. Wurde jemals von einem Arzt festgestellt, dass Sie Diabetiker (zuckerkrank) sind?

Ja ○ **Nein** ○

Falls "Ja", bitte beantworten Sie folgende Fragen.
Wenn "Nein", bitte weiter mit Frage 3 auf der nächsten Seite.

Diabetestyp

Jahr der Diagnose: J J J J

○ Diabetes mellitus Typ 1 ("Jugenddiabetes")

○ Diabetes mellitus Typ 2 ("Altersdiabetes")

○ Schwangerschaftsdiabetes

○ anderer Diabetestyp: _____

Therapie (mehrere Antworten möglich)

☐ Insulin

☐ andere Medikamente

☐ Änderungen der Lebensweise (z.B. Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität)

☐ andere: _____

☐ keine

Schweigepflichtentbindung

- Einverständnis zur Hausarztkontaktierung und Schweigepflichtsentbindung
- Einverständnis zur Einholung von Krankenkassendaten
- Sehr hohe Zustimmungsrate (> 95%)

2. Wiedereinladung zur Nachuntersuchung (gerade begonnen)

Dauer:
Tag 1: 5-6 Stunden
Tag 2: 2 Stunden (mit MRT)

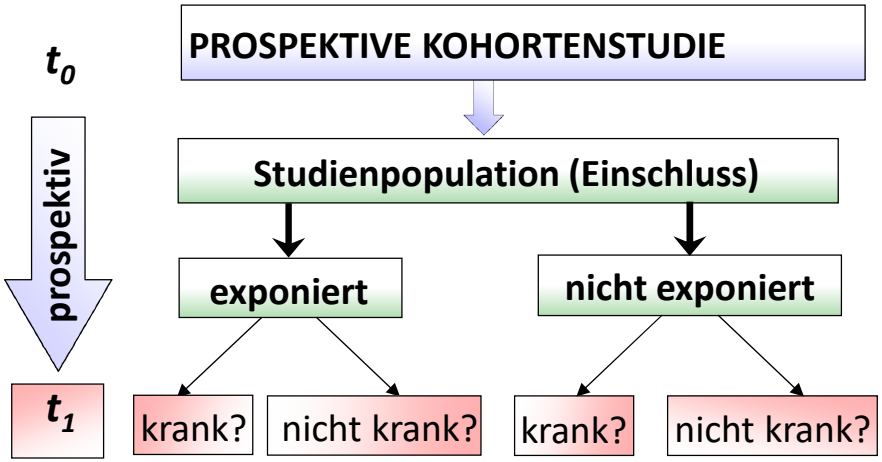
Wiederholte Untersuchungen

- Blutabnahme und Biobank
- Labor, Hormone, Stoffwechsel
- Medikamente
- Body-Shape
- Blutdruck
- Kurzzeit-EKG
- Lebensqualität, Stress
- Depressionstests
- Kognitionstests
- MRT des Gehirns

Risikomaße

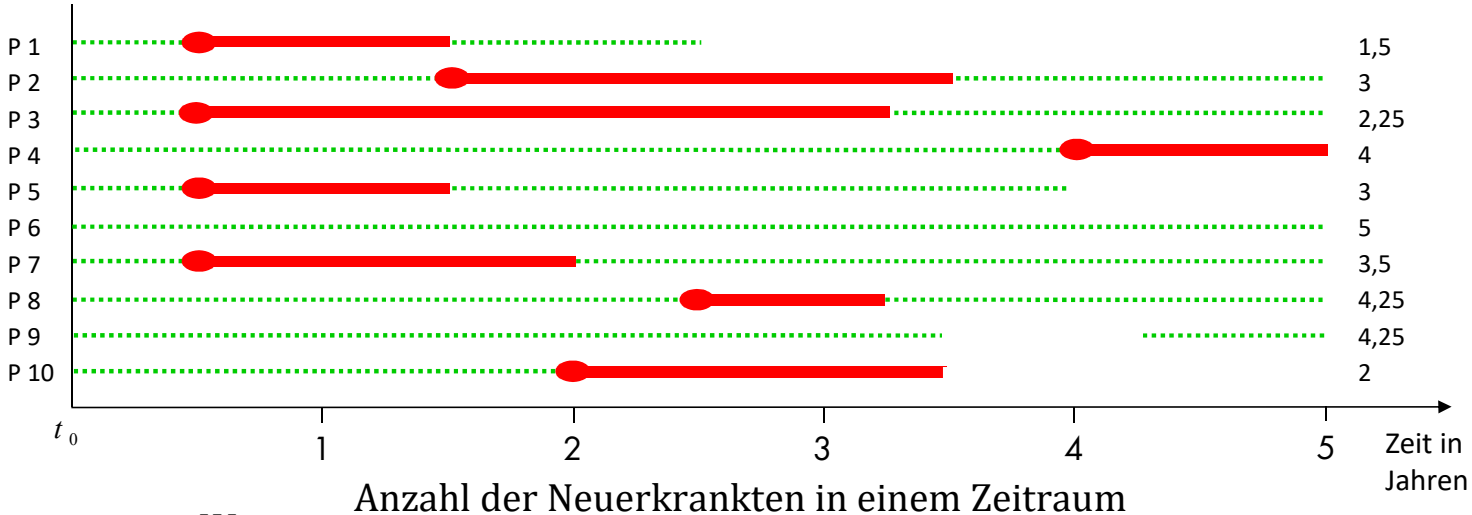
Kohortenstudie

- Zum Vergleich von Inzidenzen einer Erkrankung bei unterschiedlichen Expositionen



Kumulative Inzidenz (KI)
Anzahl der neu Erkrankten in einem Zeitraum

Beobachtung von 10 Personen über einen Zeitraum von 5 Jahren

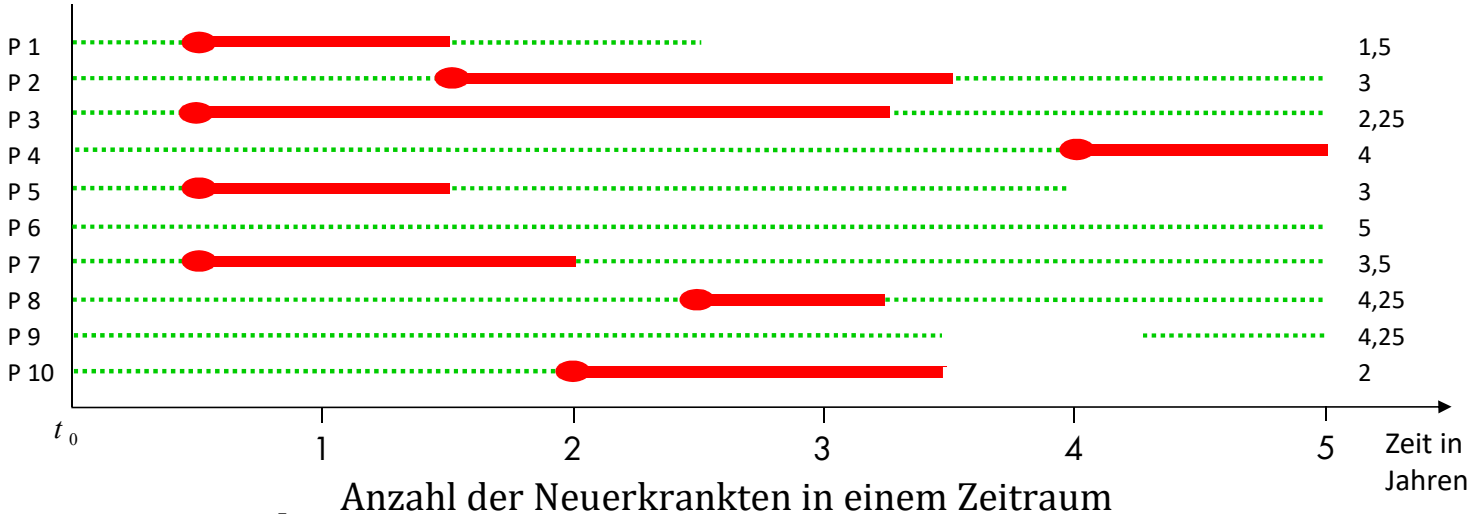


$$KI = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankten in einem Zeitraum}}{\text{Anzahl der Nichterkrankten zu Beginn des Zeitraums}}$$

$$\widehat{KI} = \frac{8}{10} = 0{,}8 \quad \text{in 5 Jahren}$$

Inzidenzdichte (I)
Anzahl der neu Erkrankten pro Personenjahr

Beobachtung von 10 Personen über einen Zeitraum von 5 Jahren



$$I = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankten in einem Zeitraum}}{\text{Personenjahre unter Risiko}}$$

Personenjahre unter Risiko =1,5 + 3 + 2,25 + 4 + 3 + 5 + 3,5 + 4,25 + 4,25 + 2 = 32,75

$$\hat{I} = \frac{8}{32{,}75\ PJ} = 0{,}24 \text{ / PJ}$$

46

Inzidenz und Risiko in Kohortenstudien

	Exponiert	**Nicht exponiert**
Erkrankung	a	b
Keine Erkrankung	c	d
Summe	a + c	b + d

Kumulative Inzidenz für Exponierte: $KI = \frac{a}{a+c}$

Kumulative Inzidenz für Nicht-Exponierte: $KI = \frac{b}{b+d}$

Relatives Risiko: $RR = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$

Risiko-Effektmaße in Kohortenstudien

Absolute Risikodifferenz: $$ARD = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}$$

Relative Risikoreduktion: $$RRR = \frac{\frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d}}{\frac{b}{b+d}} = RR - 1$$

Number needed to treat: $$NNT = 1/ARD$$

Beispiel: Schlaganfallrisiko und Rauchen

Rauchstatus	Schlaganfall Anzahl Ereignisse	Personenjahre (PJ)	Inzidenzdichte pro 10^5 PJ
Nie-Raucherin	70	395.594	17,7
Frühere Raucherin	65	232.712	27,9
Derzeitige Raucherin	139	280.141	49,6
Summe	274	908.447	30,2

$$RR = \frac{\text{Inzidenzdichte der Exponierten}}{\text{Inzidenzdichte der Nichtexponierten}}$$

$$RR = \frac{49{,}6 \text{ pro } 10^5 PJ}{17{,}7 \text{ pro } 10^5 PJ} = 2{,}8$$

Raucherinnen haben ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall im Vergleich zu Nie-Raucherinnen.

(Beispiel aus Skriptenheft S. 160)

Nutzen der Bypass-OP im Vergleich zur Medikamentengabe

Mitarbeiter einer britischen regionalen Gesundheitsbehörde sollten über die Förderung von 4 Projekten über Nutzen einer Bypass - OP im Vergleich zur medikamentösen Behandlung entscheiden. Erste Ergebnisse der Projekte sind in folgender Tabelle beschrieben (Quelle: Gigerenzer, G. 2004):

Projekt	Maßzahl	Bypass-OP
1	Absolute Risikodifferenz	4,1%
2	Relative Risikoreduktion	13,4%
3	Anteil der Überlebenden	OP: 73,6% Keine OP: 69,5%
4	Number needed to treat (NNT)	25

NNT: Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern. Bei 25 Patienten, die einen Bypass bekommen, wird (innerhalb von 10 Jahren) der Tod eines Patienten verhindert.

Welches Projekt würden Sie fördern?

Nutzen der Bypass-OP im Vergleich zur Medikamentengabe

	Anzahl Patienten	Todesfälle
Bypass-OP	1325	350 (26,4%)
Medikamentengabe	1324	404 (30,5%)

Absolute Risikodifferenz: $ARD = 26{,}4\% - 30{,}5\% = -4{,}1\%\ Punkte$

Relative Risikoreduktion: $RRR = \frac{26{,}4\% - 30{,}5\%}{30{,}5\%} = -13{,}4\%$

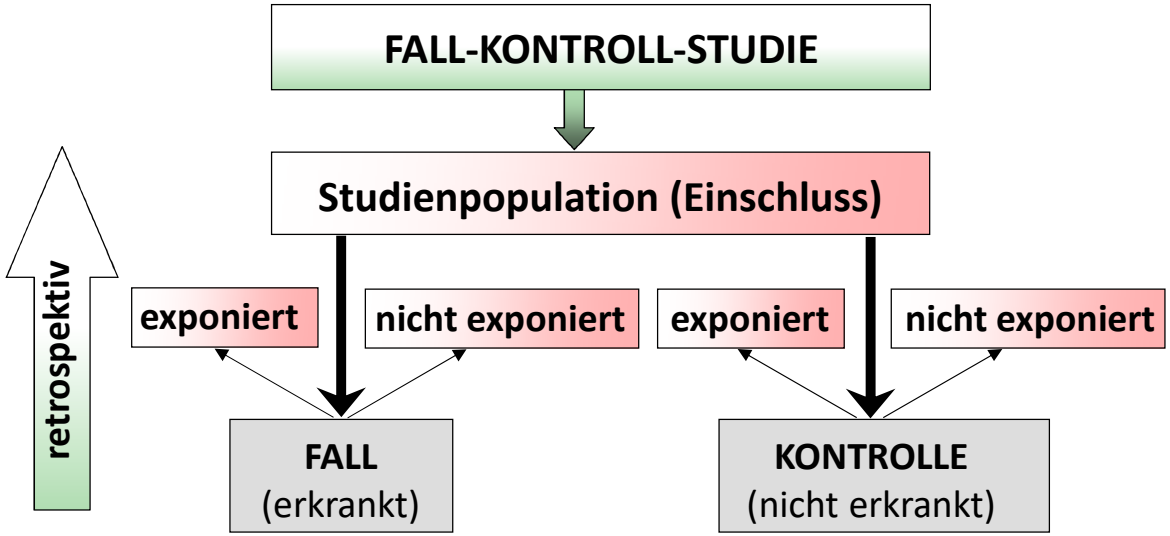
$RR = \frac{350/1325}{404/1324} = 0{,}866$

$(RRR = RR - 1 = 0{,}866 - 1 = -0{,}134)$

Number needed to treat: $NNT = \frac{1}{ARD} = \frac{1}{0{,}04} = 25$

Fall-Kontroll-Studie

- Zum Vergleich der Prävalenz einer Exposition bei Fällen und Kontrollen



QB1-Tag7

Fall-Kontroll-Studie

	Exponiert	Nicht exponiert
Fälle	a	b
Kontrollen	c	d

$$Odds_1 = \frac{\text{Anzahl der Fälle bei Exponierten}}{\text{Anzahl der Kontrollen bei Exponierten}} = \frac{a}{c}$$

$$Odds_2 = \frac{\text{Anzahl der Fälle bei Nichtexponierten}}{\text{Anzahl der Kontrollen bei Nichtexponierten}} = \frac{b}{d}$$

$$Odds\ Ratio\ OR = \frac{Odds_1}{Odds_2} = \frac{a}{c} / \frac{b}{d}$$

Nochmals BIAS

Bias durch unfaire Datenaggregation
Simpson's Paradoxon
(konstruiertes Beispiel)

Therapieerfolg nach Tumorlokalisation:

Magenkarzinom

Therapie B um 5% schlechter als Therapie A

	mehr als 5 Jahre überlebt		
	ja	nein	
Therapie A	20 (25%)	60	80
Therapie B	8 (20%)	32	40
Total	28 (23%)	92	120

Kolonkarzinom

Therapie B um 5% schlechter als Therapie A

	mehr als 5 Jahre überlebt		
	ja	nein	
Therapie A	10 (50%)	10	20
Therapie B	72 (45%)	88	160
Total	82 (46%)	98	180

QB1-Tag7

BIAS durch unfaire Datenaggregation
Simpson's Paradoxon

Gemeinsame vermischte Auswertung

	mehr als 5 Jahre überlebt		
	ja	**nein**	
Therapie A	30 (30%)	70	100
Therapie B	80 (40%)	120	200
Total	110 (37%)	190	300

➡ Therapie B scheint um 10% besser zu sein als Therapie A
Fehlschluss !!

→ Verzerrungsfaktor (Confounder) Tumorlokalisation

Simpson's Paradox

Dieses Paradox löst sich auf, wenn man begreift, wie es zustande kommt:

Unabhängig von der Chemotherapie ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei kolorektalen Karzinomen mit 46 % doppelt so hoch wie bei Magenkarzinomen. Andererseits wird offensichtlich bei kolorektalen Karzinomen fast überwiegend die Therapie *B* verwendet, während dies bei Magenkarzinomen nur bei der Hälfte der Patienten der Fall ist.

Wenn man beide Lokalisationen zusammenfasst, dann findet man unter der Therapie *B* überwiegend die kolorektalen Karzonome, die ohnehin eine günstigere Prognose haben. Dies führt dazu, dass Therapie *B* so erscheint, als sei sie die bessere.

QB1-Tag7

Verzerrungen im Prozess der Veröffentlichung

- Publikations-Bias: Selektive Publikation signifikanter Ergebnisse
- Verzögerungs-Bias: Schnellere Publikation signifikanter Ergebnisse
- Multiple Publikation: Schein von Evidenz durch Mehrfachveröffentlichung
- Sprachen-Bias: Sprachwahl je nach Ergebnis
- Selektiver Bericht: Selektiver Bericht von signifikanten Endpunkten

Kognitive Heuristiken

Heuristik – Beispiel 1

(aus Dobelli: Kunst des klaren Denkens)

Betrachten Sie zwei gleich große Städte.

Es werden Maßnahmen ergriffen, die Umweltsterblichkeit zu senken.

In Stadt A wird die Wahrscheinlichkeit an verunreinigtem Wasser zu sterben, von 5% auf 2% gesenkt, in Stadt B von 1% auf 0%.

Welche Stadt ist erfolgreicher ?

Beispiel 2

(aus Dobelli: Kunst des klaren Denkens)

Martin ist ein dünner Mann mit Brille, der gern Mozart hört. Was ist wahrscheinlicher?

- Martin ist LKW-Fahrer?

Oder

- Martin ist Literaturprofessor?

Beispiel 2

(aus Dobelli: Kunst des klaren Denkens)

Es gibt 10.000 mal mehr LKW-Fahrer als Literaturprofessoren.
Es ist wahrscheinlicher, dass Martin LKW-Fahrer ist.

➔ Bias durch „The Base-Rate-Neglect“ (Vernachlässigung der Grundgesamtheit)

Bedeutung in Medizin:

Zunächst Grundwahrscheinlichkeiten anschauen, bevor seltene Krankheiten diagnostiziert werden!

Beispiel: Kopfschmerzen können aufgrund einer Virusinfektion oder eines Hirntumors auftreten. Das Vorliegen einer Virusinfektion ist wahrscheinlicher.

Beispiel 3

(aus Dobelli: Kunst des klaren Denkens)

Betrachten Sie zwei gleich große Städte.

Es werden Maßnahmen ergriffen die Umweltsterblichkeit zu senken.

In Stadt A wird die Wahrscheinlichkeit an verunreinigtem Wasser zu sterben von 5% auf 2% gesenkt. In Stadt B von 1% auf 0%.

Welche Stadt ist erfolgreicher ?

Beispiel 3

(aus Dobelli: Kunst des klaren Denkens)

Betrachten Sie zwei gleich große Städte. Es werden Maßnahmen ergriffen die Umweltsterblichkeit zu senken.

In Stadt A wird die Wahrscheinlichkeit an verunreinigtem Wasser zu sterben von 5% auf 2% gesenkt. In Stadt B von 1% auf 0%.

Welche Stadt ist erfolgreicher ?

Stadt A ist natürlich erfolgreicher, weil 3% der Bevölkerung weniger sterben

➔ ZERO-RISK Bias

Beispiel 4

Sie müssen russisch Roulette spielen.

- Q1: Wenn Sie wissen, dass in der Trommel vier Patronen stecken, wieviel würden sie bezahlen, um zwei Patronen zu entfernen
- Q2: Wenn Sie wissen, dass in der Trommel nur eine Patrone steckt, wieviel würden Sie dann bezahlen, sie zu entfernen.
- Q3: In welchem Fall zahlen Sie mehr?

.

Beispiel 4

Sie müssen russisch Roulette spielen.

- Q1: wenn sie wissen, dass in der Trommel vier Patronen stecken, wieviel würden sie bezahlen, um zwei Patronen zu entfernen
- Q2: wenn Sie wissen, dass in der Trommel nur eine Patrone steckt, wieviel würden Sie dann bezahlen, sie zu entfernen.
- Q3: In welchem Fall zahlen sie mehr?

Wir fühlen uns nur bei NULL-RISK wohl. Das ist ein Bias. Wir können Risiken nicht subjektiv bewerten.

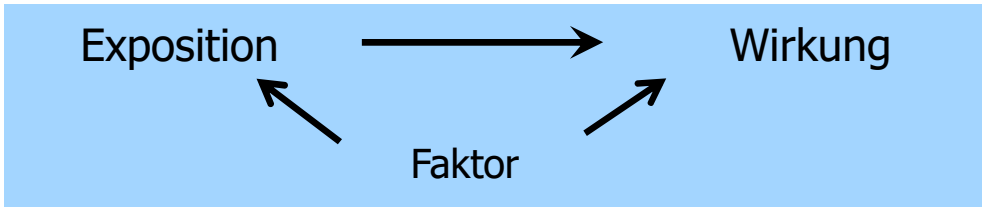
Confounding

Vermengung

Confounding

- Vermengung von Effekten; Effekt der Exposition ist durch andere Einflussfaktoren überlagert.

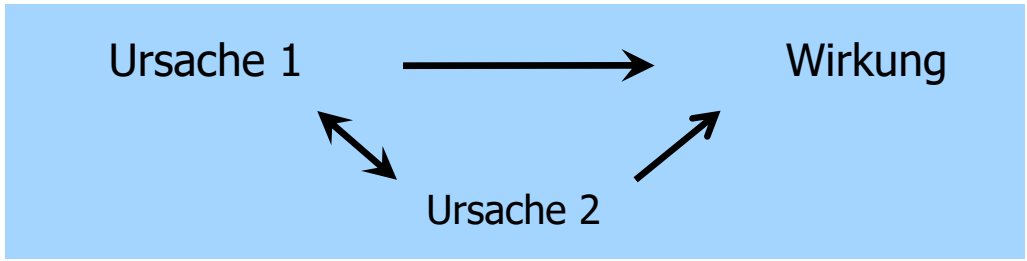
- Einfachster Fall: Neben der Behandlung (Exposition) gibt es eine weitere Ursache (Faktor) für den Therapieerfolg (Wirkung).



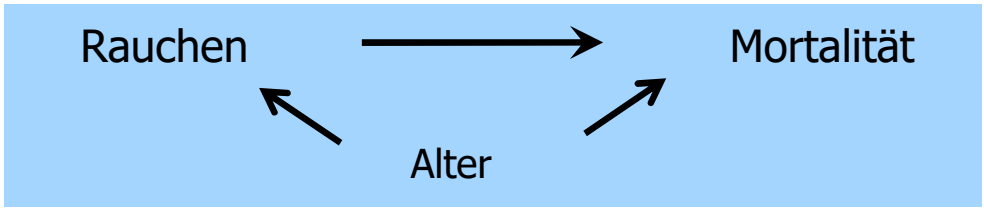
Bedingung: Ein Faktor ist dann ein Confounder, wenn er

- mit Wirkung (Therapieerfolg, Erkrankung) assoziiert ist, und selber keine Folge von ihr ist.
- mit Exposition assoziiert ist, d.h. wenn er in den Expositionsgruppen unterschiedlich verteilt ist.
- kein Folge der Exposition ist.

Confounding



Beispiel



Alter ist

- ohne Zweifel mit Mortalität assoziiert ist
- kein Effekt der Exposition Rauchen
- Das Alter ist bei Rauchern und Nichtrauchern ungleich verteilt

European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2017) **18**, 39–45
doi:10.1093/ehjci/jew030

Association of smoking with myocardial injury and clinical outcome in patients undergoing mechanical reperfusion for ST-elevation myocardial infarction

Sebastian J. Reinstadler[1,2,3], Charlotte Eitel[1,2], Georg Fuernau[1,2], Suzanne de Waha[1,2], Steffen Desch[1,2], Meinhard Mende[4], Bernhard Metzler[3], Gerhard Schuler[5], Holger Thiele[1,2], and Ingo Eitel[1,2]*

In der randomisierten AIDA-STEMI-Studie wurde die intrakoronare Applikation von Abciximab mit intravenöser bei akuten Herzinfarktpatienten verglichen. In einer Substudie betrachtete man nun den Endpunkt Tod jeder Ursache in der Gruppe der Raucher bzw. Nichtraucher (Reinstadler et al. 2017). Im Ein-Jahres-Follow-up gab es unter den N = 339 Rauchern 3 Todesfälle (0.9%), unter den Nichtrauchern 15 (3.9%).

Das ergibt also folgende Vierfeldertafel:

		Exposition: Rauchen		
		Ja	nein	Summe
Event:	ja	3	15	18
Tod	nein	336	373	709
Summe		339	388	727

$$ARD = \frac{3}{339} - \frac{15}{388} = -0{,}03$$

$$RR = \frac{3}{339} \Big/ \frac{15}{388} = 0{,}223 \qquad RRR = RR - 1 = 0{,}223 - 1 = -0{,}77$$

Das Risiko zu versterben ist für Nichtraucher erhöht!!!

Beispiel aus Skriptenheft Seite 162

Beispiel

Beschreibung der Studienteilnehmer (Ausschnitt):

	Raucher N=339	**Nichtraucher N=388**
Alter in Jahren Median (Range)	52 (47-61)	68 (59-74)
Bluthochdruck (%)	74%	57%



Alter ist ein starker **Confounder** für
den Zusammenhang von Rauchen und Mortalität

Patient characteristics

Smoking status was available in 727 patients (91.4%) (*Figure 1*). Of these, 339 (46.6%) were current smokers and 388 (53.4%) were non-smokers or ex-smokers. Baseline patient characteristics are shown in *Table 1*. Smokers were significantly younger ($P < 0.001$), more often men ($P < 0.01$), and had a lower body mass index ($P < 0.01$). Hypertension ($P < 0.001$), diabetes mellitus ($P < 0.001$), previous PCI ($P = 0.05$), and anterior infarction ($P = 0.05$) were more prevalent in non-smokers. Consequently, the TIMI-risk score was higher in non-smokers compared with smokers ($P < 0.001$). TIMI flow before and after PPCI was not significantly different between both the groups (both $P = 0.49$ and 0.67, respectively).

Multivariate Regression

Table 3 Potential predictors of MACEs/death from every cause in multiple Cox regression analysis

	Hazard ratio with 95% CI			*P*-value
MACEs				
Smoker vs. non-smoker	0.71	0.36	1.38	0.31
Number of diseased vessels				0.10
2 vs. 1	1.90	0.95	3.81	0.07
3 vs. 1	2.08	0.99	4.40	0.05
TIMI risk score	1.38	1.21	1.56	<0.001
Death from all causes				
Smoker vs. non-smoker	0.48	0.13	1.73	0.26
TIMI risk score	1.68	1.40	2.01	<0.001

Sparse models after LASSO variable selection procedure.
CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiac events.

Aims There is evidence suggesting a positive effect of cigarette smoking on myocardial tissue reperfusion and clinical outcomes in patients with myocardial infarction ('smoker's paradox'). We aimed to evaluate the relationship of smoking with cardiac magnetic resonance (CMR)-determined myocardial salvage and damage as well as clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) for ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods and results This multicentre study included 727 consecutive STEMI patients reperfused within 12 h after symptom onset. CMR imaging parameters [area at risk (AAR), infarct size (IS), myocardial salvage index (MSI), and microvascular obstruction (MVO) and intramyocardial haemorrhage (IMH)] were compared according to admission smoking status. Major adverse cardiac event (MACE) rates at 12 months after infarction were compared between groups. Three hundred and thirty-nine (46.6%) patients were current smokers. There was no difference in the extent of AAR [35 (24–47) vs. 37 (27–49) % of left ventricular volume (LV), $P = 0.10$], IS [16 (8–25) vs. 17 (10–26) %LV, $P = 0.21$], MSI [53 (29–70) vs. 52 (34–71), $P = 0.47$], MVO [0 (0–1.7) vs. 0 (0–1.6) %LV, $P = 0.91$], or in the frequency of IMH (42 vs. 39%, $P = 0.58$) between smokers and non-smokers. Smokers had lower MACE (3.8 vs. 8.2%, $P = 0.01$) rates. However, adjustment for differences in baseline risk factors attenuated the association of smoking with MACE markedly (hazard ratio = 0.71, 95% confidence interval 0.36–1.38, $P = 0.31$).

Conclusion Smoking is not associated with PPCI efficacy (myocardial salvage) or irreversible myocardial damage in patients with STEMI. The lower MACE rate of smokers was entirely explained by differences in baseline risk characteristics, thus challenging the existence of a smoker's paradox.

QB1-Tag7

Confounding

- liegt z.B. vor, wenn eine Störgröße in Behandlungsgruppen unterschiedlich verteilt ist und mit Zielgröße korreliert

- Man spricht von **Simpsons-Paradox**, wenn sich auch die Richtung des Effektes umdreht.

Maßnahmen gegen Confounding

Bei der Planung einer Studie

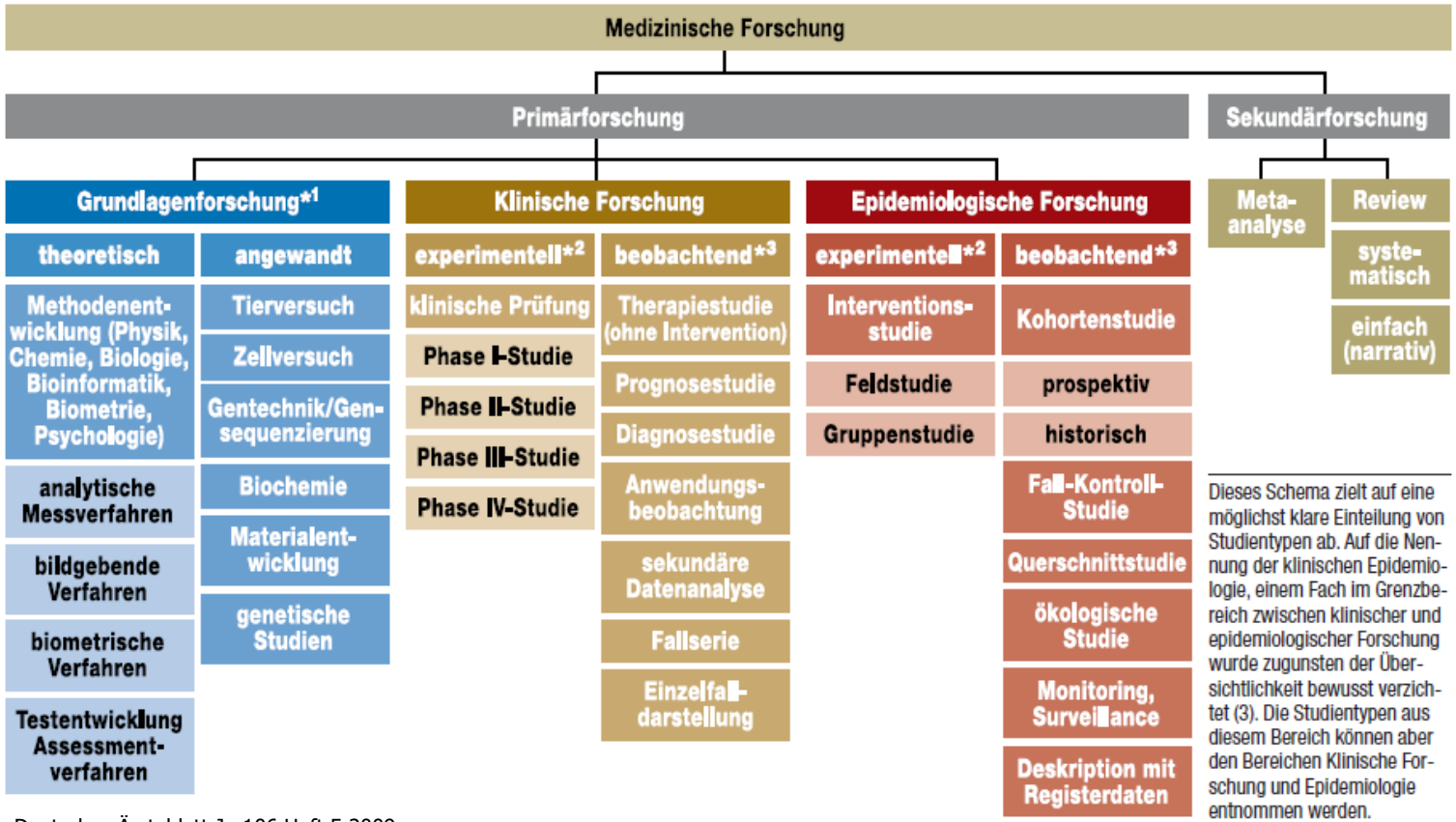
- Stratifizierte Randomisation (in Interventionsstudien)
- Selektion (Festlegung von Einschlusskriterien)

Bei der Auswertung einer Studie

- Stratifizierte Analyse
  Analyse zunächst in Strata (Schichten) eines Merkmals (Confounder), Gesamteffekt durch gewichtete Einzeleffekte
- Multivariate Regressionsmodelle

Vermischtes

Studien in der medizinischen Forschung



Dieses Schema zielt auf eine möglichst klare Einteilung von Studientypen ab. Auf die Nennung der klinischen Epidemiologie, einem Fach im Grenzbereich zwischen klinischer und epidemiologischer Forschung wurde zugunsten der Übersichtlichkeit bewusst verzichtet (3). Die Studientypen aus diesem Bereich können aber den Bereichen Klinische Forschung und Epidemiologie entnommen werden.

Deutsches Ärzteblatt Jg.106 Heft 5 2009

Evidenzbasierte Medizin

„... ist der gewissenhafte,
ausdrückliche und zielgerichtete Einsatz
der besten verfügbaren Evidenz
in der Entscheidungsfindung über die Versorgung
eines Patienten.

Dies bedeutet die Anpassung
der persönlichen ärztlichen Expertise an die
beste aus systematischer Forschung
resultierende externe Evidenz“

D. Sackett, 1997

Was ist Evidenz?

Deutsch:

"Evident" =

- augenscheinlich
- klar
- ohne weiteres einleuchtend
- offensichtlich

Evidens (Latein) synonym mit

- perspicuus = durchsichtig

Eine Evidenz ist eine **unmittelbar einleuchtende Erkenntnis, eine Einsicht ohne methodische Vermittlung**

Englisch:

"Evidence" heißt nach dem Oxford Dictionary of Current English

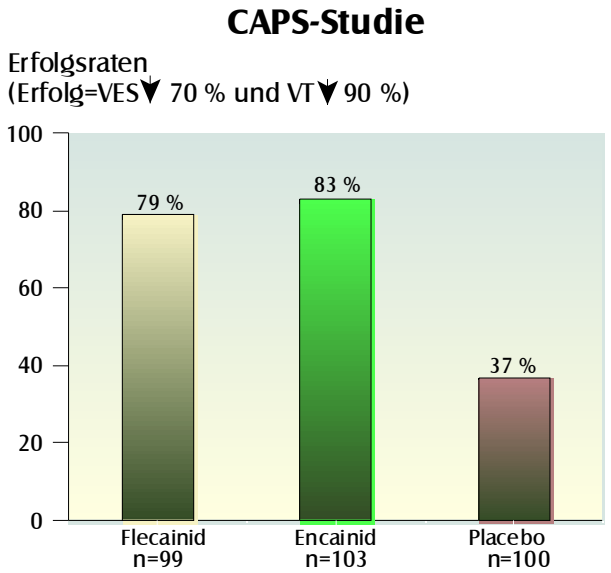
- **available facts,**
- **circumstances, etc.**
- **indicating whether or not a thing is true or valid**

Wahl des Zielkriteriums

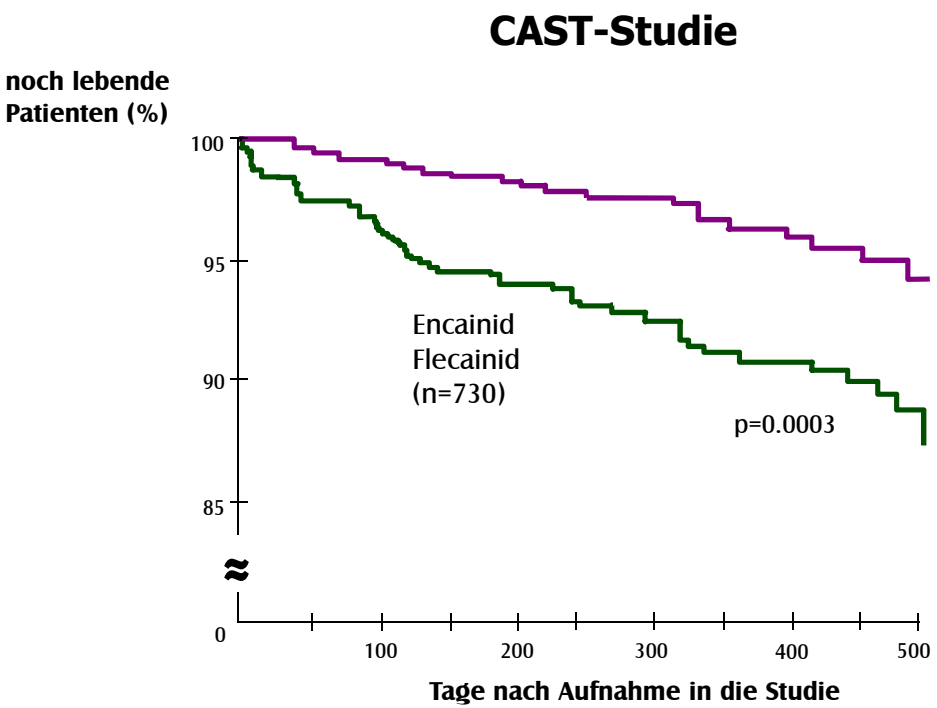
Bedeutung der sachgerechten Wahl des Zielkriteriums:

Ergebnisse der CAPS-Studie (unten: nach CAPS-Investigators, 1988 und Schäfer, 1993)

Überlebenskurven der CAST-Studie (nächstes Bild: nach CAST-Investigators, 1989)



Wahl des Zielkriteriums



Leitlinien

„**Systematisch entwickelte, evidenzbasierte** und evtl. auf Konsens beruhende Feststellungen, die **Ärzten** und **Patienten Entscheidungs-** und **Orientierungshilfen für medizinische Maßnahmen** unter **definierten charakteristischen Bedingungen** liefern sollen."

G. Antes, D. Bassler, J. Forster: „Evidenz-basierte Medizin",
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York

Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der **W**issenschaftlichen
Medizinischen **F**achgesellschaften

3-Stufen-Prozess der Leitlinienentwicklung

S1: Expertenrunde erarbeiten Empfehlungen

S2: Leitlinien werden auf der Basis wissenschaftlicher Literatur entwickelt

S3: Erweiterung der Stufe S2 durch weitere Komponenten (z.B. EBM, Entscheidungsanalysen)

Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der **W**issenschaftlichen
Medizinischen **F**achgesellschaften

- http://awmf-online.de
- Große Datenbank von Leitlinien unterschiedlicher Qualitätsstufen