Formale Aspekte klinischer Studien

Dr. Dirk Hasenclever

IMISE, Leipzig

Dirk.Hasenclever@IMISE.uni-Leipzig.de

Klassifikation von Studien

- Beobachtung oder Experiment
- Retrospektiv oder Prospektiv
- Längsschnitt oder Querschnitt
- Kontrolliert oder Unkontrolliert

Beobachtung oder Experiment

Beobachtung

- Keine Intervention
- Eigenschaften werden beobachtet und dokumentiert

  (z.B. Körpergröße, Ausprägung von Symptomen)
- keine Schlussfolgerungen auf kausale Zusammen-

  hänge möglich

  (Was ist Ursache und was ist Wirkung)



Experiment/Intervention

- Intervention (z.B. neue Therapie)
- Eigenschaften werden zugewiesen

  (z.B. neue Therapie), andere Eigenschaften werden beobachtet und dokumentiert
- Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge prinzipiell möglich



Retrospektiv oder Prospektiv

Retrospektiv

=Zeitlich zurückschauend

- Daten liegen bei Beginn der Studie bereits vor
- eingeschränkte Kontrollen von möglichen Störgrößen
- wird in der Praxis (fälschlicherweise) häufig ohne Versuchsplanung durchgeführt

Prospektiv

=Zeitlich nach vorn schauend

- Daten entstehen nach Beginn der Studie
- mögliche Störgrößen können kontrolliert werden
- erfordert Versuchsplanung: Studienprotokoll

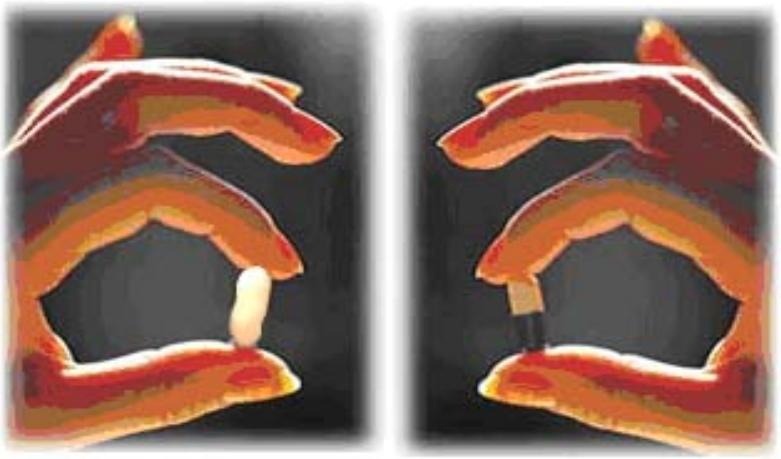




Kontrolliert oder Unkontrolliert

Kontrolliert

- Experimentell
  - Kontrollgruppe
  - In der Regel randomisiert
  - kausale Zusammenhänge



Nicht kontrolliert

- Experimentell
  - Pilotstudien zur Prüfung der Machbarkeit und Hypothesengenerierung
  - Verträglichkeits- und Kinetikstudien der Phase I
  - Schlussfolgerungen auf kausale Zusammenhänge sind nur bedingt möglich

Kontrolliert oder Unkontrolliert

Kontrolliert

- Beobachtung
  - Retrospektiv
    - Fall-Kontroll-Studie
  - Prospektiv
    - Kohortenstudie mit Kontrolle

Nicht kontrolliert

- Beobachtung
  - Fallsammlungen
  - Anwendungsbeobachtungen
- Spezialfall:
  - Registerdaten
  - Kompletterfassung

Fall-Kontroll-Studie

Retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie



- Untersucht Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankung

- Kranken werden vergleichbare Gesunde zugeordnet (matching) und retrospektiv die zu untersuchende Exposition in beiden Gruppen ermittelt.

  Beispiel: Zusammenhang Rauchen und Bronchialkarzinom (Doll u. Hill, 1950)



Fall-Kontroll-Studie

- Vorteil:
  - i.a. einfacher Zugang zu Fällen
  - Kostengünstiger
  - Lange Beobachtungszeiten entfallen

- Probleme:
  - Auswahl der Kontrollen oft schwierig
  - kein sicherer Kausalitätsnachweis
  - Viele Biasquellen möglich

Längsschnitt oder Querschnitt

Längsschnitt
Longitudinal

- Wiederholte Erfassung eines Merkmals am Individuum oder in einer Stichprobe
- Dient der Verlaufsbeschreibung



Querschnitt
Cross-sectional

- Einmalige Erfassung von Merkmalen zu einem Zeitpunkt
- Dient der Zustandsbeschreibung



Längsschnitt oder Querschnitt

Längsschnitt:

- Prospektiv:
  - Beobachtungsst. (Kohortenstudie):
    – Schätzung der Inzidenz einer Erkrankung
  - Experimentelle Studie
    – Therapie, Prävention
- Retrospektiv
  - Datenauswertung (Krankenunterlagen, Statistiken)



Querschnitt:

- Prospektiv:
  - Schätzung der Prävalenz einer Erkrankung
  - Immer Beobachtung
- Retrospektiv
  - z.B. frühere Häufigkeit einer Erkrankung an einer Klinik



Kohortenstudie

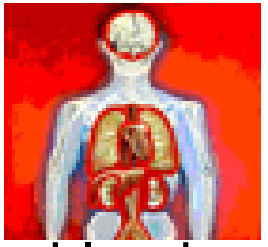
- Prospektive longitudinale Beobachtungsstudie
- Definierte Patientengruppe (Kohorte) wird über bestimmten Zeitraum beobachtet, um zu sehen, wie viele Patienten ein vorher definiertes Ereignis entwickeln (Ermittlung der Inzidenz einer Erkrankung)
- Beispiel: Framingham Heart Study (seit 1948)

  6000 Bürger der Kleinstadt Framingham (MA, USA) werden seit 1948 alle 2 Jahre untersucht

  Ziel: Ermittlung von Faktoren, die mit Entstehung von Artheriosklerose und KHK assoziiert sind

Beispiel: Prospektive Querschnittstudie

Prävalenz der schweren Sepsis und septischer Schock in Deutschland



- Stichprobe: 300 Krankenhäuser mit ITS
- Grundgesamtheit alle Krankenhäuser mit ITS in Deutschland
- Repräsentativität: Die Stichprobe wird auf der Grundlage eines Verzeichnisses aller geeigneten medizinischen Versorgungseinrichtungen, die über geeignete Intensivpflegebetten verfügen, ausgewählt
- Zeitpunkt: Zur Vermeidung von Verzerrung durch jahreszeitliche Schwankungen erfolgt Datenerhebung nicht an einem Stichtag, sondern geeignet verteilt über die Dauer eines Jahres (sog. Periodenprävalenz)

Vergleich mit historischer Kontrolle

„Historische Kontrolle“ **Retrospektive Kontrollgruppe zu Prospektiver Versuchsgruppe**

- Problem: Vergleichbarkeit fraglich wegen
  - Weiterentwicklung begleitender pflegerischer Maßnahme
  - Fortschritt der Begleittherapie (neue Medikamente)
  - Veränderungen im natürlichen Krankheitsverlauf durch geänderte kausale und Einflussfaktoren
  - Verschiebung der Krankheitsstadien / Schwergrade zwischen Klinik und Praxis

Nachweis der Kausalität

d.h. Zusammenhang zwischen Intervention und Beobachtung

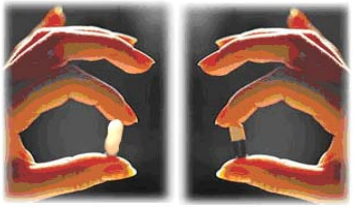
- Erfordert experimentelle Studie
  - d.h. prospektiv mit Intervention







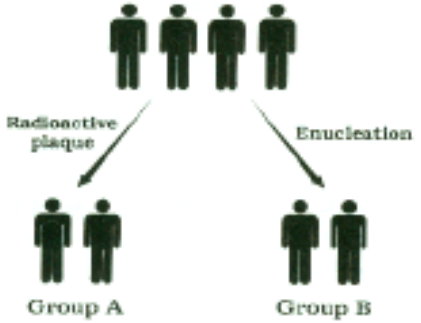
- Erfordert Kontrollgruppe
  - ohne die zu untersuchende Intervention
  - sonst gleiche Ausgangsbedingungen
  - sonst gleiche Einflussgrößen und
  - gleiche Messbedingungen



Randomisation

Zufällige Zuteilung zu einer von mehreren Behandlungsgruppen

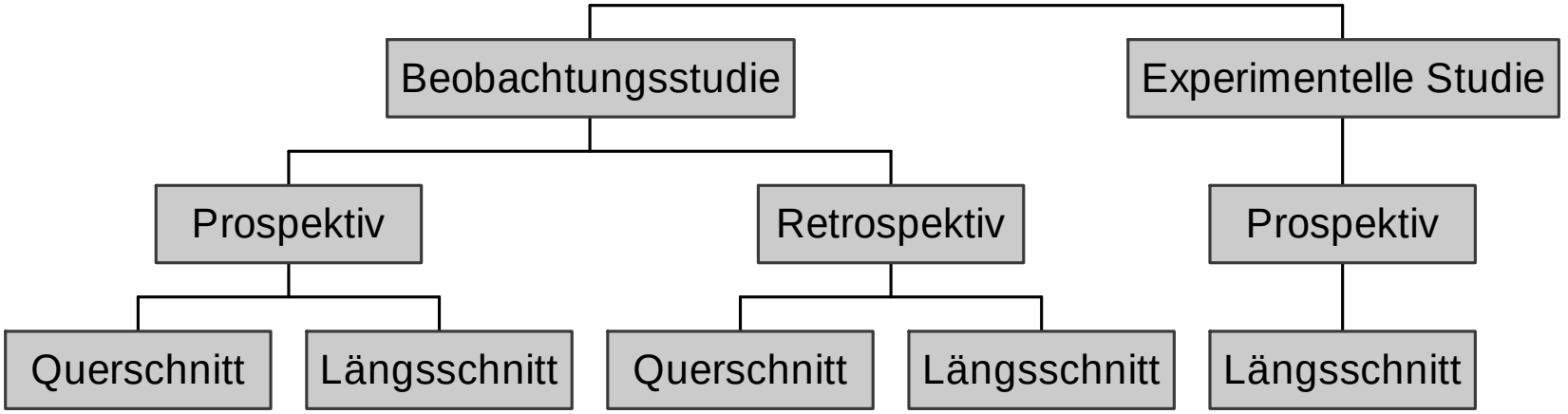
- Vorteil
  - Sicherung der Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen (demographische, anthropometrische und krankheits-bezogene Merkmale [z.B. Schweregrade], prognostische Faktoren und Störgrößen gleichmäßig verteilt)



- Wichtig:
  - Jede Beeinflussung der Zuteilung eines Patienten durch den Prüfarzt muss ausgeschlossen sein (Vermeidung von Bias)



Studientypen im Überblick



Lernziele Vorlesung 02

- Klassifizierende Begriffsbildung zur Beschreibung klinischer Studien