

Klinische Epidemiologie und Strategien der Prävention



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

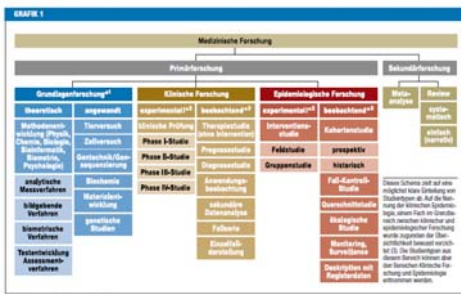
ao. Univ.-Prof. Dr. Hanno Ulmer
hanno.ulmer@i-med.ac.at

Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie, Medizinische Universität Innsbruck

Medizinische Forschung



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK



09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 2

Auswahl des Studientyps

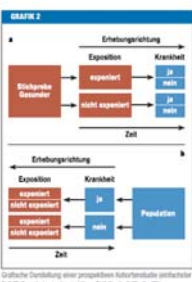


MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

TABELLE 1

Angemessener Studientyp für epidemiologische Untersuchungen (nach 13)

Ziel der Untersuchung	Studientyp
Untersuchung seltener Krankheiten wie Tumorerkrankungen	Fall-Kontroll-Studien
Untersuchung seltener Expositionen wie industrielle Chemikalien	Kohortenstudie in einer Bevölkerungsgruppe, in die die Exposition vorfindet ist
Untersuchung multipler Expositionen, wie etwa der gemeinsame Effekt von oralen Kontrazeptiva und Rauchen	Fall-Kontroll-Studien
Untersuchung multipler Endpunkte, wie des Sterblichkeitsrisiko aufgrund unterschiedlicher Ursachen	Kohortenstudien
Schätzung der Inzidenzrate in exponierten Bevölkerungen	ausschließlich Kohortenstudien
Untersuchung von Kofaktoren, die sich über die Zeit verändern	verzweigte Kohortenstudien
Schluss von Ursache auf Wirkung	Interventionsstudien



09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 3

Kohortenstudie

prospektiv

	Kranke	Gesunde	
Risikofaktor +	A	B	A + B
Risikofaktor -	C	D	C + D

Relatives Risiko = $\frac{A / A+B}{C / C+D}$

Fall-Kontroll-Studie

retrospektiv

	Kranke	Gesunde	
Risikofaktor +	A	B	A + B
Risikofaktor -	C	D	C + D

Odds Ratio = $\frac{(A / A+B) / (B / A+B)}{(C / C+D) / (D / C+D)} = \frac{A \times D}{B \times C}$

Hierarchie von Medizinischen Studien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INWÜRCK

09.02.2017 hanno.ulmer@i-med.ac.at 5

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

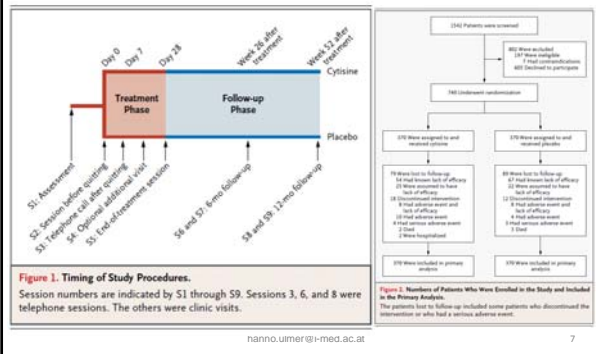
ORIGINAL ARTICLE

Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation

Robert West, Ph.D., Witold Zatonski, M.D., Magdalena Cedzynska, M.A.,
Dorota Lewandowska, Ph.D., M.D., Joanna Pazik, Ph.D., M.D.,
Paul Aveyard, Ph.D., M.D., and John Stapleton, M.Sc.

hanno.ulmer@i-med.ac.at 6

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation



hanno.uimer@i-med.ac.at

7

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation

Table 1. Characteristics of the Study Participants.^a

Characteristic	Cytisine (N = 370)	Placebo (N = 370)
Male sex — no. (%)	183 (49.5)	161 (43.5)
Age — yr	47.8±12.6	48.5±12.6
Married — no. (%)†	190 (51.4)	207 (56.1)
Employment involving manual labor — no. (%)‡	196 (54.3)	178 (50.0)
Tried to stop smoking previously — no. (%)	307 (83.0)	301 (81.4)
No. of cigarettes smoked daily	23.0±8.7	22.5±9.6
Carbon monoxide in exhaled breath — ppm	19.2±8.7	18.2±9.0
Duration of smoking — yr	28.1±11.6	28.6±11.7
FTND score§	6.3±2.1	6.1±2.2
Beck Depression Inventory score¶	10.5±7.5	10.7±7.9

8

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation

Table 2. Effect of Cytisine on Smoking Cessation.^a

Outcome	Cytisine (N = 370) percent (number)	Placebo (N = 370) percent (number)	Percentage-Point Difference (95% CI)†	Relative Rate (95% CI)‡
Primary outcome: abstinence for 12 mo	8.4 (11)	2.4 (9)	6.0 (2.7–9.2)‡	3.4 (1.7–7.1)
Abstinence for 6 mo	10.0 (37)	3.5 (13)	6.5 (2.9–10.1)‡	2.9 (1.5–5.3)
Point prevalence at 12 mo	13.2 (49)	7.3 (27)	5.9 (1.6–10.3)§	1.8 (1.2–2.8)

hanno.ulmer@i-med.ac.at

9

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

STATISTICAL ANALYSIS

With the use of previous trial data as a guide, we estimated that we would need to enroll 740 participants (370 in each group) to detect a between-group difference of 6 percentage points (6% vs. 12%) for the primary outcome, with 80% power and at an alpha level of 0.05.

The analyses of outcomes were based on the intention-to-treat principle, with treatment considered to have failed in participants who were lost to follow-up.²¹ The absolute percentage-point difference between participants who met the criteria for abstinence in the two groups was tested with the use of Fisher's exact test. The relative rate of abstinence (the percentage of patients in the cytosine group who met the abstinence criteria divided by the percentage in the placebo group) was also calculated. The 95% confidence interval was calculated for all measures. The relative rates and percentage-point differences were calculated for adverse events reported by 10 or more participants. Logistic regression was used to examine efficacy, with adjustment for baseline characteristics.

hanno.ulmer@i-med.ac.at

10

Therapiestudie, epidemiologische Studie



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

	Outcome positiv	Outcome negativ	
Exposition positiv	a	b	Rel. Risiko = $= \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d}$
Exposition negativ	c	d	Odds Ratio $= \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$
	Abs. Risiko Reduk. $= \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$	Number needed to treat (NNT) = 1/ARR	

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 11

Beispiel: Cytisine for Smoking Cessation



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

	Abstinenz 12Mo positiv	Abstinenz 12Mo negativ	
Cytisine	31 (8,4%)	339	RR = 3,4 $= \frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d}$
Placebo	9 (2,4%)	361	OR = 3,7 $= \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$
	ARR = 6% $= \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$	NNT = 16,7 NNT = 1/ARR	

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 12

Relative Risiken



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

- **Relatives Risiko (RR):** Das Verhältnis der Risiken für ein bestimmtes Ereignis (z.B. Neuropathie) in zwei Vergleichsgruppen
- **Odds ratio (OR):** «Odds» entspricht der «Chance», dass ein bestimmtes Ereignis eintritt, bezeichnet also etwas Ähnliches wie ein Risiko, wird aber (wie beim Pferderennen) als Verhältnis (z.B. 1:9) angegeben.
- **Hazard Ratio (HR):** «Hazard» bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis eintritt. Dabei wird der Zeitpunkt berücksichtigt, wann das Ereignis eintritt. Im Gegensatz zum relativen Risiko wird also mit einer «hazard ratio» nicht nur ein Ausbleiben, sondern auch ein späteres Eintreffen eines Ereignisses als Effekt erfasst.

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 13

Störgrößen (Confounder)



z.B. unterschiedliches Alter in den Therapiegruppen
Alter beeinflusst den Blutdruck und womöglich die Therapie.

Mögliche Lösung: Adjustierung für Alter
mittels multivariater Analyse

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 14

Simpson's Paradoxon

Reserpin-Beispiel

		Brustkrebs		
		ja	nein	
Reserpin	ja	32	57	32/89 = 36 %
	nein	149	351	149 / 500 = 30 %

OR = (32/57) / (149/351)
= 0,56 / 0,42 = 1,3

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 15

Alter ≤ 50

		Brustkrebs		
		ja	nein	
Reserpin	ja	2	14	2/16 = 13 %
	nein	42	221	42 / 263 = 16 %
				OR = 0,14 / 0,19 = 0,75


Alter > 50

		Brustkrebs		
		ja	nein	
Reserpin	ja	30	43	30/73 = 41 %
	nein	107	130	107 / 237 = 45 %
				OR = 0,70 / 0,82 = 0,85

29

09.02.2017 hanno.ulmer@i-med.ac.at Seite 16

Logistische Regressionsanalyse




MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

- Untersuchung / Modellierung von prognostischen Faktoren für binäre Outcomes bei gleichzeitiger Adjustierung für Störfaktoren („confounders“)
- Multivariate Erweiterung zur Kontingenztafelanalyse und Chi-Quadrat Test
- Berechnet wird das adjustierte Odds Ratio
- Cytisine for smoking cessation: Adjustment for all baseline characteristics shown in Table 1 had a negligible effect.

09.02.2017 hanno.ulmer@i-med.ac.at Seite 17

Logistische Regressionsanalyse



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Modell mit Reserpin:

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
reserpin	,280	,242	1,339	1	,247	1,323	,824	2,123

Modell mit Reserpin und Alter:

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
reserpin	-,179	,255	,491	1	,483	,836	,507	1,379
alter50	1,474	,205	51,497	1	,000	4,367	2,920	6,532

09.02.2017 hanno.ulmer@i-med.ac.at Seite 18

Interpretation von Studien



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Zufällige und systematische Fehler

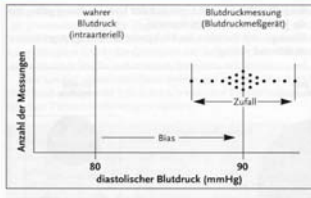


Abb. 1.2: Zusammenhang zwischen Bias und Zufall: Intraarterielle Blutdruckmessungen und Messungen mit einem herkömmlichen Blutdruckmeßgerät.

Fletcher, Fletcher & Wagner 1999

27

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 19

Systematischer Fehler (Bias)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

- Selektionsbias kann auftreten, wenn Vergleiche angestellt werden zwischen Gruppen von Individuen, die unterschiedliche Charakteristika aufweisen (außer dem der untersucht wird)
- Informationsbias kann auftreten, wenn Meß- und Erhebungsmethoden zwischen Gruppen unterschiedlich sind
- Confounding kann auftreten, wenn zwei Faktoren miteinander assoziiert sind und der Effekt des einen mit dem anderen vermengt oder durch den Effekt des anderen verzerrt wird.

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 20

Überlebenszeitanalyse (Survival Analysis)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

- Kaplan-Meier Methode

KAPLAN, E. L. and MEIER, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Statist. Assoc. 53 457-481.

- Log-Rank Test

- Cox Proportional Hazards Modelle

Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life Tables (with discussion). J. R. Statistic. Soc. 34: 187-220.

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 21

Überlebenszeitanalyse (Survival Analysis)



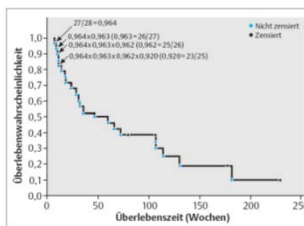
- Time-to-Event Analyse - Ereigniszeitanalyse
- Zwei Variablen:
 - Zeit
 - Ereignis: bereits eingetreten
(noch) nicht eingetreten = zensiert
- Analyse zeitabhängiger Outcomes, wie Progression, Rezidiv, Tod, ...

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 22

Kaplan-Meier Methode



Tab. 1 Überlebenszeit (Wochen) von 28 Männern mit Zungenkrebs (diploem DNA-Tumortyp) - Daten aus Seckle-Satzanalyse

Wochen	Zensiert
1	8
3	67
4	76
5	104
15	176
8	231
12	231
11	62

Abb. 1 Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit der 28 Zungenkrebspatienten mit diploem Tumor. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Wochen) überlebt.

Modul 2.02

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 23

Diagnostische Studie



Tab. 2 Vierfeldertafel zur Untersuchung des Hämoocult-Test zum Screening auf ein kolorektales Karzinom bei 7493 Personen (1)

		kolorektales Karzinom		Summe
		ja	nein	
Hämoocult-Test	+	22	418	440
	-	10	7043	7053
Summe		32	7461	7493

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 24

Diagnostische Studie



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

	Goldstandard positiv	Goldstandard negativ	
Neues Verfahren positiv	a	b	Pos. Präd. W. $= \frac{a}{a+b} * 100$
Neues Verfahren negativ	c	d	Neg. Präd. W. $= \frac{c}{c+d} * 100$
	Sensitivität $= \frac{a}{a+c} * 100$	Spezifität $= \frac{d}{b+d} * 100$	

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 25

Tab. 2 Vierfeldertafel zur Untersuchung des Hämoccult-Test zum Screening auf ein kolorektales Karzinom bei 7493 Personen (1)

	kolorektales Karzinom		Summe
	ja	nein	
Hämoccult-Test +	22	418	440
Hämoccult-Test -	10	7043	7053
Summe	32	7461	7493



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

	Goldstandard positiv	Goldstandard negativ	
Neues Verfahren positiv	22	418	PPV = 5% $= \frac{a}{a+b} * 100$
Neues Verfahren negativ	10	7043	NPV = 99,9% $= \frac{c}{c+d} * 100$
	Sensitivität 68,8% $= \frac{a}{a+c} * 100$	Spezifität 94,4% $= \frac{d}{b+d} * 100$	

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 26

Formel von Bayes



Thomas Bayes -1702 - 1761

$$PPV = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})}$$

Beispiel Mammografie: Prävalenz: 1%, Sensitivität: 90%, Spezifität: 98%

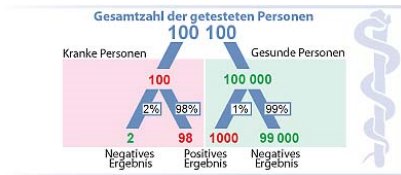
$$ppV = \frac{0.90 \cdot 0.01}{0.90 \cdot 0.01 + 0.02 \cdot 0.99} = 0.31$$

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 27

Screening/Früherkennung



Voraussetzungen, Vorteile, Nachteile

Lead Time Bias (live longer with disease),
Length Bias (slow-growing tumours),
Selection Bias (screening participation)

Trend führt zur Gesundheitsförderung - Diskussion

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 28

Literaturhinweise



Deutsches Ärzteblatt, Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen
<http://www.aerzteblatt.de/>

DMW Online Supplement Statistik <http://www.thieme.de/dmw/>

Statistics at Square One
<http://bmj.bmjournals.com/collections/statsbk/index.shtml>

Jumbo Münster
<http://medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/skripte/biomatbe/bio/bio.html>

Herkner, Müller, Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik, 3. Aufl.
Springer 2011

09.02.2017

hanno.ulmer@i-med.ac.at

Seite 29
