

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt I Grundlagen klinischer Studien

1	Klinische Epidemiologie – eine Art Einleitung	3
1.1	Der Stand der Dinge	5
1.2	Wie soll es weitergehen?	6
2	Das Studienprotokoll	7
2.1	Die Basis	7
2.1.1	Was genau ist die Fragestellung?	7
2.1.2	Ist die Fragestellung wichtig?	7
2.1.3	Ist diese Frage bereits ausreichend beantwortet?	8
2.1.4	Ist das Studiendesign oder die wissenschaftliche Methode geeignet, um diese Frage zu beantworten?	8
2.1.5	Habe ich (bzw. das Team) die Ressourcen (finanziell, technisch, räumlich, personell) und das Wissen, um die Frage zu beantworten?	8
2.2	Ein Grundgerüst für ein klinisch-medizinisches Studienprotokoll	8
2.2.1	Zum Titel	9
2.2.2	Wer ist Autor?	9
2.2.3	Die Methoden	10
2.2.4	Das Studiendesign	10
2.2.5	Studienort und -population	10
2.2.6	Studienvorgänge/Datenerhebung	11
2.3	Registrierung eines Studienprotokolls	11
3	Über Risikofaktoren und Endpunkte	13
3.1	Was ist ein Risikofaktor?	13
3.1.1	Wie werden Risikofaktoren am besten erfasst?	14
3.2	Was ist ein Endpunkt?	14
3.2.1	Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte	16
3.2.2	Kombinierte Endpunkte	17

3.3	Die Messung von Risikofaktoren und Endpunkten	17
3.4	Die Darstellung von Endpunkten	18
3.4.1	Inzidenz-Risiko (kurz Risiko)	18
3.4.2	Inzidenz-Rate (kurz Rate)	18
3.4.3	Prävalenz	19
3.5	Besondere Endpunkte	19
3.5.1	Mortalität	19
3.5.2	Morbidität	20
3.5.3	Surrogatendpunkte oder klinisch relevante Endpunkte	20
3.6	Der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Endpunkten	23
4	Fragebogen und Interview	25
4.1	Wozu Fragebögen und Interviews?	25
4.2	Der Fragebogen	26
4.2.1	Inhaltliche Regeln	27
4.2.2	Formale Regeln	27
4.2.3	Testung, Anpassung, Validierung	28
4.3	Das Interview	29
4.4	Das telefonische Interview	31
4.5	Verbesserung der Response Rate	31
4.6	Die Messung der Lebensqualität	32
4.7	Weiterführende Literatur	33
5	Die biometrische Messung	35
5.1	Allgemeines	35
5.2	Ein spezielles Beispiel (Blutdruckmessung)	36
5.2.1	Welche Methode verwende ich am besten?	36
5.3	Wiederholbarkeit einer Messung	37
5.4	Was mache ich, wenn meine Methode ungenau ist?	38
6	Was heißt eigentlich Risiko?	39
6.1	Hintergrund	39
6.2	Relatives Risiko und absolutes Risiko	40
6.2.1	Mehr zum relativen Risiko: Was sind Risk Ratio, Odds Ratio, Rate Ratio und Hazard Ratio?	41

6.2.2	Der Zusammenhang zwischen Odds Ratio, Risk Ratio, und Rate Ratio	46
6.3	Lesen Sie nur diesen Absatz	48
7	Die Freunde des Epidemiologen: Zufallsvariabilität, Bias, Confounding und Interaktion	51
7.1	Zufallsvariabilität	52
7.2	Bias	52
7.2.1	Information Bias	52
7.2.2	Selection Bias	53
7.2.3	Vermeidung von Bias	54
7.3	Confounding	54
7.3.1	Wie geht man mit Confounding um?	55
7.4	Interaktion	57
8	Verblindung und Bias	61
8.1	Wir sehen nur, was wir sehen wollen	61
8.2	Verblindung bei Fall-Kontrollstudien	62
8.3	Verblindung bei Kohortenstudien	62
8.4	Verblindung bei randomisierten, kontrollierten Studien	63
8.4.1	Verblindung vor der Randomisierung	63
8.4.2	Verblindung der Intervention	64
8.4.3	Verblindung bei der Messung des Endpunktes	65
8.4.4	Wie Verblindung auf verschiedene Ebenen wirken kann	65
8.5	Weiterführende Literatur	67
9	Zufallsvariabilität – das Wichtigste über p-Wert und Konfidenzintervall	69
9.1	Allgemeines	69
9.2	Nullhypothese und Alternativhypothese	71
9.3	Die Power	73
9.4	Konfidenzintervalle	74
9.5	p -Wert oder Konfidenzintervall?	76
9.6	Non-inferiority und Äquivalenz	76

10	Welcher statistische Test ist der richtige?	79
10.1	Die wichtigsten Tests	80
10.1.1	Der ungepaarte t-Test	80
10.1.2	Der gepaarte t-Test	81
10.1.3	Wilcoxon Rank Sum Test, Mann-Whitney U-Test und Wilcoxon Signed Rank Test	81
10.1.4	Chi Square, Fisher's Exact und McNemar Test	83
10.2	Andere Tests	83
10.2.1	Unterschiedliche Beobachtungszeiten	84
10.2.2	Regressionsmodelle	85
11	Korrelation und Regression ist nicht das Gleiche	87
11.1	Korrelation	87
11.1.1	Allgemeines zur Korrelation	87
11.1.2	Ein paar Regeln zur Korrelation	89
11.1.3	In der Praxis bedeutet das Folgendes ...	89
11.1.4	Wann ist ein Korrelationskoeffizient relevant?	90
11.1.5	Wie präsentiert man Korrelationen?	91
11.1.6	Zusammenhang ist kein Beweis für Kausalität!	91
11.2	Was ist Regression?	92
11.2.1	Allgemeines zur Regression	92
11.2.2	Einige Regeln zur Regression	93
11.3	Wann verwendet man Korrelation, wann Regression?	93
12	Mehr zum Confounding: Adjustierung durch Matching, Stratifikation und multivariate Methoden	95
12.1	Matching und Stratifikation	97
12.1.1	Matching	97
12.1.2	Stratifikation	98
12.2	Multivariate Analyse	99
12.2.1	Adjustment for baseline values	100
12.2.2	Adjustment for Confounding I	102
12.2.3	Adjustment for Confounding II	103
12.3	Wann spricht man nun von Confounding?	105
12.4	Welche Regressionsmethode wann?	105
12.5	Weiterführende Literatur	106

Abschnitt II Wichtige Studiendesigns

13 Prävalenzstudien	109
13.1 Fallbericht und Fallserie	109
13.1.1 Wozu braucht man Fallberichte und Serien?	109
13.1.2 Nachteile	110
13.2 Querschnittstudie (auch „Cross sectional“- oder Prävalenzstudie)	110
13.2.1 Wozu braucht man Querschnittstudien?	111
13.2.2 Nachteile	112
13.3 Wozu Stichproben? Stichproben und der Zufall	112
13.3.1 Wie erhebt man Zufallsstichproben?	113
13.3.2 Wie erhebt man systematische Stichproben?	114
13.3.3 Komplexe Methoden zur Stichprobenerhebung	114
13.3.4 Wann sind Stichproben in der klinischen Forschung notwendig?	115
13.3.5 Weiterführende Literatur	115
14 Fall-Kontrollstudie (Case-Control-Studie)	117
14.1 Allgemeines	117
14.2 Auswahl der Fälle	119
14.3 Auswahl der Kontrollen	120
14.3.1 Patienten mit anderen Erkrankungen	120
14.3.2 Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung	121
14.3.3 Freunde bzw. Verwandte des „Falles“	121
14.4 Wozu braucht man Fall-Kontrollstudien?	121
14.5 Nachteile und Schwachstellen der Fall-Kontrollstudie	122
14.5.1 Bias	122
14.5.2 Zeitlicher Zusammenhang zwischen Risikofaktor und Auftreten des Endpunktes	122
14.5.3 Seltene Risikofaktoren	122
14.5.4 Qualität der Daten	123
14.5.5 Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung	123
14.6 Weiterführende Literatur	123
15 Die Kohortenstudie	125
15.1 Allgemeines	125
15.2 Prospektiv oder retrospektiv?	127
15.3 Wozu braucht man Kohortenstudien?	127

15.4	Nachteile und Schwachstellen der Kohortenstudie	128
15.4.1	Seltene Endpunkte	128
15.4.2	Aufwand und Kosten	128
15.4.3	Kausalität	128
15.4.4	Bias	128
15.5	Weiterführende Literatur	129
16	Wie weist man die Wirksamkeit von medizinischen Interventionen nach?	131
16.1	Allgemeines	131
16.2	Wie erstellt man Kontrollgruppen?	132
16.2.1	Historische Kontrollen	132
16.2.2	Nicht-zufälliges Auswahlverfahren	132
16.2.3	Randomisierung	133
16.3	Macht es einen Unterschied, ob man randomisiert oder nicht?	133
16.4	Weiterführende Literatur	134
17	Wie führt man die Randomisierung durch?	135
17.1	Einfache Randomisierung	135
17.2	Blockweise Randomisierung	137
17.3	Stratifizierte Randomisierung	138
17.4	Minimisation	139
17.5	Faktorielle Randomisierung	139
17.6	Cross-over-Randomisierung	140
17.7	Cluster-Randomisierung	142
17.7.1	Individuelle Randomisierung nicht möglich	142
17.7.2	Effekt auf ganze Gruppe untersuchen	142
17.8	Weiterführende Literatur	142
18	Wie analysiert und präsentiert man randomisierte kontrollierte Studien?	143
18.1	Vergleich der Basisdaten	143
18.2	Vergleich der Endpunkte	145
18.3	Was man nicht machen sollte	147
19	Protokollverletzungen	149
19.1	Es läuft nicht immer alles so, wie wir wollen	149

19.2	Wie geht man am besten mit Protokollverletzungen um?	150
19.2.1	Patienten werden eingeschlossen, obwohl sie nicht eingeschlossen werden sollten	150
19.2.2	Patienten erhalten nach Randomisierung die „falsche“ Intervention bzw. die zugeteilte Behandlung/Intervention wurde abgebrochen	151
19.3	Wie vermeidet man Protokollverletzungen?	154
20	Wie viele Patienten braucht man für eine Studie?	157
20.1	Der Kontext	157
20.2	Wie berechnet man die Stichprobengröße?	158
20.2.1	Allgemeines	158
20.3	Die wichtigsten Formeln zur Berechnung der Stichprobengröße	160
20.4	Wie hängen Power, Typ-I-Fehler, Stichprobengröße und Effektgröße zusammen?	162
20.5	Was ist eine Sensitivitätsanalyse?	163
20.6	Aus der Praxis	164
20.6.1	Power-Analyse mit Korrelationskoeffizient als Effektgröße	164
20.6.2	Power-Analyse mit Differenz kontinuierlicher Werte als Effektgröße	164
20.7	Computerprogramme zur Fallzahlberechnung	165
20.8	Fallzahlberechnung nach der Fertigstellung einer Studie?	165
20.9	Weiterführende Literatur	165
21	Data Management	167
21.1	Das Datenformular (Case Record Form)	167
21.2	Die Datenbank	168
21.3	Die Suche nach Eingabefehlern	168
21.4	Wie geht man mit fehlerhaften Daten um?	169
21.5	Datenschutz	169
21.6	Monitoring, Audit und Inspektion	170
21.7	Weiterführende Literatur	171
22	Systematische Übersichtsarbeiten	173
22.1	Wozu braucht man systematische Übersichtsartikel?	173
22.2	Wo suchen?	175

22.3	Systematisches Suchen	178
22.4	Suchbegriffe und ihre Verwendung	179
22.5	Beurteilung der Qualität von Studien	180
22.6	Ein- und Ausschlusskriterien relevanter Studien	181
22.7	Verfassen des systematischen Übersichtsartikels	182
22.8	Was ist eine Meta-Analyse?	182
22.9	Noch ein paar Worte zur Cochrane Collaboration	183
23	Was ist eine Meta-Analyse?	185
23.1	Was ist eine Meta-Analyse?	185
23.2	Probleme der Meta-Analyse	188
23.2.1	Individuelle Studien von schlechter Qualität	189
23.2.2	Reporting Bias	190
23.2.3	Heterogenität	191
23.3	Wie macht man eine „Meta-Analyse“?	192
23.3.1	Die geeignete Methode zur quantitativen Synthese	192
23.3.2	Wie findet man Reporting Bias?	193
23.3.3	Gibt es andere Störfaktoren, die das Ergebnis beeinflussen können?	194
23.3.4	Die Präsentation von Meta-Analysen	195
23.4	Weiterführende Literatur	195
24	Diagnostische Studien	197
24.1	Allgemeines	197
24.2	Wie erfasse ich die Gültigkeit einer Methode?	198
24.2.1	Die Validierung einer kontinuierlichen Messung	199
24.2.2	Die Validierung eines klinischen Tests mit binärem Ergebnis	201
24.3	Die Anwendung eines klinischen Tests	203
24.4	Das Besondere an der Meta-Analyse diagnostischer Studien	207
24.4.1	Studiendesign diagnostischer Studien	207
24.4.2	Von einzelnen Studien zur Meta-Analyse	208
24.5	Was ist Screening?	209
24.6	Weiterführende Literatur	210

Abschnitt III Grundlagen der Präsentation

25	Nicht ohne CONSORT!	213
-----------	--------------------------------------	------------

26	Wie soll ich meine Daten präsentieren?	219
26.1	Hintergrund	219
26.2	Beschreibende Statistik oder: Wie stelle ich meine Studienpopulation dar?	220
26.2.1	Beschreibende Statistik von kontinuierlichen Variablen	220
26.2.2	Beschreibung der Variabilität von kontinuierlichen Variablen	223
26.2.3	Beschreibende Statistik von binären und kategorischen Variablen	225
26.3	Aus Beobachtungen Schlüsse ziehen oder: Wie stelle ich die Effekte meiner Studie dar?	225
26.4	Pseudogenauigkeit: Wie viele Dezimalen sind sinnvoll?	227
27	Wie sollte eine wissenschaftliche Arbeit aussehen?	229
27.1	Allgemeines	229
27.1.1	Uniform Requirements	229
27.1.2	Die Leiden der non-native Speaker	230
27.2	Struktur einer wissenschaftlichen Arbeit	230
27.2.1	Der Titel	230
27.2.2	Das Abstract	230
27.2.3	Die Methoden	231
27.2.4	Die Ergebnisse	231
27.2.5	Die Diskussion	231
27.2.6	Tabellen und Grafiken	232
27.2.7	Literaturangaben	232
27.2.8	Spezielle Situationen	232
28	Über Editoren und den Peer Review	233
28.1	Wozu Wissenschaft?	233
28.2	Wie mag's der Editor?	234
28.2.1	Der Editor als Repräsentant des Journals und der Leserschaft	234
28.2.2	Warum werden Arbeiten abgelehnt?	234
28.3	Wie finde ich das „richtige“ Journal?	236
28.4	Der Peer-Review-Prozess	236
28.4.1	Wie läuft der Peer-Review-Prozess ab?	237
28.4.2	Probleme des Peer-Review-Prozesses	237
28.4.3	Auf welche Punkte sollte ein Gutachter eingehen?	238
28.4.4	Gibt es den idealen Gutachter?	238
28.4.5	Wo findet Peer Review noch statt?	238
28.5	Scientific Misconduct oder was man besser unterlassen sollte	238

Abschnitt IV Interpretation klinischer Studien

29 Evidenz und klinische Praxis	243
29.1 Wissenschaftliche Erkenntnisse und medizinisches Handeln	243
29.2 Hierarchien der Evidenz	244
29.3 Die „Aussage“ von Studien für den einzelnen Patienten	244
29.4 Die Generalisierbarkeit von Studien	246
29.4.1 Warum sind Studienergebnisse nicht oder nur bedingt generalisierbar?	246
29.4.2 Wie kann man die Generalisierbarkeit von Studien verbessern? . . .	247
30 Wissenschaftliche Arbeiten kritisch lesen – eine Checkliste	251
30.1 Allgemeine Fragen – diese Fragen gelten für jede Studie	251
30.2 Spezielle Fragen	252
30.2.1 Fall-Kontrollstudie	252
30.2.2 Kohortenstudie	252
30.2.3 Randomisiert kontrollierte Studien	252
30.2.4 Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	253
31 EBM-Quellen	255
31.1 Die Hierarchie der EBM-Quellen	255
31.1.1 Die Basis	255
31.1.2 Der Mittelbau	255
31.1.3 Die Spitze der Pyramide	256
31.2 Einige wichtige EBM-Quellen	256
31.2.1 EBM-Journale (oder Äquivalent)	256
31.2.2 Klinische Leitlinien (Guidelines)	258
31.3 Mehr Informationen zu klinischen Leitlinien	260

Abschnitt V Klinische Forschung und gesellschaftliche Richtlinien

32 Ethik und klinische Forschung	263
32.1 Was ist Ethik?	263
32.1.1 Die vier Grundprinzipien der Medizinethik	263
32.1.2 Was macht klinische Forschung moralisch annehmbar?	265
32.1.3 Die Rolle einer Ethikkommission	265
32.1.4 Patienteninformation und Einwilligungserklärung	266

33 Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit – die drei Säulen der Arzneimittelzulassung	267
33.1 Der Zulassungsprozess	268
33.2 Die präklinische und klinische Entwicklung eines Arzneimittels	269
33.2.1 Vor der Anwendung an Menschen (die präklinische Prüfung).....	270
33.2.2 Die Prüfung am Menschen (die klinische Prüfung).....	271
33.3 Der Lebenszyklus von Arzneimitteln	275
33.4 Pharmakovigilanz	276
33.4.1 Spontanmeldungen und Sicherheitsberichte	278
33.4.2 Aktives Risikomanagement	279
33.4.3 Weitere Maßnahmen der Risikominimierung	279
33.5 Das europäische Netzwerk der Zulassungsagenturen	280
33.6 Relative Wirksamkeit	280
33.7 Medizinprodukte sind keine Medicinal Products	281

Abschnitt VI Sonstiges

34 Was können wir überhaupt wissen?	285
34.1 Von der Wahrheit	285
34.2 Die Interpretation von Beobachtungen	287
34.3 Noch ein paar Worte zur Kausalität	288
35 Andere praktische Tipps	291
35.1 Woher nehme ich Ideen für wissenschaftliche Projekte?	291
35.2 Wie finanziere ich die Durchführung meiner Studie?.....	292
35.3 Wer analysiert meine Daten?.....	293
35.4 Brauche ich ein Statistikprogramm für meinen Computer?.....	293
Epilog	295
Literatur	299
Appendix I: Studiendesign im Überblick	305
Appendix II	307
Sachverzeichnis	309