

## Epidemiologie

Beschreibung von Häufigkeit (Prävalenz/Inzidenz), Untersuchung der Determinanten von gesundheitsbezogenen Ereignissen und Verteilungen von Erkrankungen in definierten Bevölkerungsgruppen. Ziel ist es die Gesundheitsprobleme z.B. mit präventiven Maßnahmen zu steuern.

### Inhaltverzeichnis

Allgemeine Definition / Begrifflichkeiten .....	1
Inzidenz .....	1
Prävalenz .....	2
Infektionsepidemiologie.....	2
Studiendesigns .....	2
Ökologische Studie (Korrelationsstudie).....	4
Querschnittsstudie (Survey, Prävalenzstudie) .....	4
Fall-Kontroll-Studie .....	5
Kohortenstudie (Inzidenzstudie).....	5
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) .....	6
Registerdaten .....	6
Datenauswertung.....	6

### Allgemeine Definition / Begrifflichkeiten

Mortalität: Todesfälle / GESAMTpopulation (in einem def. Zeitraum).  
Letalität: Todesfälle / Population der Erkrankten (in einem def. Zeitraum).  
Erkrankungsrate: Erkrankte / Population unter Risiko (in einem def. Zeitraum).

Direkte Altersstandardisierung:  $MRst = \frac{\sum (Ni \times MRI)}{\sum Ni}$

- Ni : Zahl der der Personen in der Altersgruppe i der Standardbevölkerung
- MRI : Altersspezifische Mortalitätsrate der Altersgruppe i

Die direkte Altersstandardisierung kann nur zum Vergleich benutzt werden ~ rohe Mortalitätsrate

- Vergleich unterschiedlicher Länder und Zeitperioden mit unterschiedlicher Altersstruktur
- Hypothetische MR bezogen auf die Altersverteilung der Standardpopulation

Incubationszeit: Zeitspanne zwischen Infektion und Krankheitsausbruch.

Cluster: Räumliche Häufung

Suszeptibilität: Anfälligkeit

Surveillance: Krankheitsüberwachung

- Kontinuierliche Erfassung, Analisierung und Interpretation von epidemiologischen Daten zur Planung, Bewertung und Durchführung von öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen.
  - Aktive Surveillance: Datensammlung durch Institutionen (RKI)
  - Passive Surveillance: Meldung aufgrund von Gesetzen / Richtlinien (Krebsregister)

Vierfeldertafel:

- Prävalenz, Inzidenz, Risiko:  $\frac{a+c}{n}$
- Krankheitsrisiko der Exponierten:  $\frac{a}{a+b}$
- Krankheitsrisiko der NICHT-Exponierten:  $\frac{c}{c+d}$

### Inzidenz

**Inzidenz = Neuerkrankungen / in einem bestimmten Zeitraum**

- Neuerkrankungen können nur auf einen Zeitraum bezogen werden
- Maß für das Erkrankungsrisiko

Prinzip unter Risiko:  $\frac{\text{Neuerkrankungen im best. Zeitraum}}{\text{Personen mit Risiko}}$

- Wichtig: Wechsel aus Nenner in den Zähler muss möglich sein!

Kumulative Inzidenz (KI):  $\frac{\text{Neuerkrankungen im best. Zeitraum}}{\text{Personenzahl zu Beginn des Zeitraums}}$

Inzidenzdichte / -rate (ID):  $\frac{\text{Neuerkrankungen im best. Zeitraum}}{\text{Personenzeit unter Risiko}}$

### Prävalenz

Anteil der erkrankten in einer Population. **Prävalenz = Inzidenz x Krankheitsdauer**

Einflussfaktoren sind hierbei Inzidenz, Krankheitsdauer (s.o.) & Migrationseffekte, Diagnostik, Therapie

Bedingung: Existenz eines Fließgleichgewichtes mit Zuflüssen (Inzidenz) und Abflüssen (Tod, Heilung)

**Punktprävalenz = Fälle zu einem Zeitpunkt / Population**

**Periodenprävalenz = Fälle in einem Zeitraum / Population**

### Infektionsepidemiologie

Epidemie: Erhöhtes Auftreten von Erkrankungen in einem Zeitraum bei bestimmter Population.

Pandemie: Weltweite Ausbreitung einer Epidemie (z.B. Influenza).

Endemie: Ständige Präsenz einer Erkrankung innerhalb einer Region und Population.

Bevölkerungsimmunität: Resistenz einer Population durch hohen Anteil resistenter und niedrigen Anteil suszeptibler Personen.

Basisreproduktionszahl R0: Pro Indexfall auftretende Sekundärinfektion.  $R0 = C \times P \times D$

- C: Kontaktrate
- P: Wahrscheinlichkeit der Übertragung bei Kontakt
- D: Dauer der Infektion

Effektivreproduktionszahl R: Anzahl der Personen die geimpft werden müssen.  $R = R0 \times S$

- Suszeptible S:  $S = 1 - F$
- Geimpfte F:  $F = 1 - S$
- Daraus folgt:  $R = R0 \times (1 - F)$
- R > 1: Epidemie      R = 1: Endemie      R < 1: Elimination

### Studiendesigns

Beobachtungsstudien		Experimentelle Studien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallberichte</li> <li>• Ökologische Studie</li> <li>• Querschnittsstudie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fall-Kontroll-Studie</li> <li>• Kohorten-Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte Studien, Interventionstudien (RCT)</li> </ul>
Generierung von Hypothesen über Krankheitsursachen		Gezielte Überprüfung von Hypothesen über Krankheitsursachen und Quantifizierung von Einflussfaktoren

Ziel von Studiendesigns:

Suche nach Zusammenhängen von bestimmten Expositionen und definiertem Outcome, die größer als der Zufall sind.

- **Exposition:** Einflussgröße = unabhängiges Merkmal
  - Risikofaktor / vll. sogar Ursache

- Qualitativ = z.B. Frau / Raucher / Gen
- Quantitativ = z.B. Dosis eines Medikamentes / Therapie – Dauer
- **Outcome:** Ergebnisgröße = abhängiges Merkmal
  - Folge, Wirkung
    - Qualitativ = z.B. Krankheit / Heilung / Tod
    - Quantitativ = z.B. Laborwerte / Blutdruck

Validität: Testgüte, die durch hohe Sensitivität und Spezifität gegeben wird.

**Kontrolle von Confounding:**

Durch Studiendesign: Restriktion / Randomisierung / Matching  
Durch Auswertung: Standardisierung / Stratifikation/ Multivariable Analyse (statistische Modellierung, Adjustierung) / Directed Acyclic Graphs (DAG) / durch Expertenwissen

**Randomisierung:**

**Ziel** ist es, die experimentellen Gruppen hinsichtlich aller individuellen Unterschiede sowie aller studien-irrelevanten Umwelteinflüsse vergleichbar zu machen (**Strukturgleichheit**). Die Gruppen sollen sich nur hinsichtlich des zu untersuchenden Exposition/Intervention unterscheiden.

- Randomisierung ist ein wichtiges Kontrollprinzip in experimentellen Studien: einzige Methode, die alle bekannten und unbekanntes Störfaktoren kontrolliert.
- Kein garantierter Erfolg von Randomisierung: Sollte anhand von „baseline“-Variablen überprüft werden und hängt von der Teilnehmerzahl n ab (je höher n, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer gleichen Verteilung aller Merkmale auf die Gruppen)
- **Einfache Randomisierung:** Jede neu in die Studie aufgenommenen Person wird einer Studiengruppe zugeteilt. Nachteil: ungleiche Verteilung, ungleich große Gruppen
- **Stratifizierte Randomisierung:** Schichtung der Studienpopulation in homogene Untergruppen hinsichtlich wichtiger Einflussgrößen (z.B. Alter, Geschlecht), anschließend Randomisierung innerhalb der Gruppen.

**Verblindung:**

Geheimhaltung der Gruppenzuordnung (Therapie oder Kontrolle) vor Patienten, Studienärzten, Pflegepersonal oder Auswertern, die an einer Studie teilnehmen. Damit soll verhindert werden, dass durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Therapieantwort der Patienten, das Verhalten der Ärzte oder die Bewertung der Ergebnisse beeinflusst wird.

- unverblindet (offen): Teilnehmer und Untersucher kennen Therapiegruppe
- einfach-blind: Teilnehmer blind
- doppel-blind: Teilnehmer und Untersucher blind

Fehler / Probleme bei Auswahl und Durchführung von Studien:

**Confounder:** Störfaktor / systematischer Fehler

Vermischung von Exposition und Outcome durch unabhängige Assoziation mit dem Confounder. Es liegt eine nicht kontrollierte unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren vor. Confounder liegen aber in der Kausalkette nicht zwischen Exposition und Outcome

**Residual Confounding:** Trotz der Berücksichtigung eines Confounders kommt es zu Verzerrungen durch Fehlende Information / Fehlklassifikation / Inadäquate Kategorisierung

**Bias:** Systematischer Fehler

- Selektionsbias = Auswahlverzerrung bei Probandenauswahl
- Informationsbias / Recallbias = Beobachtungsverzerrung in Studiengruppen
- Interviewer- / Surveillance- / Reporting- / Publication-Bias

Zufall und Frage der Signifikanz: p-Wert

95% - Konfidenzintervall: Bereich in dem zu 95%iger Wahrscheinlichkeit der wahre Wert in der Grundgesamtheit liegt (Schmales KI = hohe Sicherheit / Breites KI = geringe Sicherheit).

**Attributables Risiko (AR):** (ARs dürfen nie addiert werden!)

Ein Risiko, das einem bestimmten Risikofaktor zugeordnet werden kann. Nicht jede Person in einer Population ist exponiert. Deswegen muss die Prävalenz der Exposition berücksichtigt werden.  
Bsp.: 80% der Lungentumoren ist auf das Rauchen zurückzuführen.

**Populationsbezogene Risiko (PAR):**

PAR ist ein Maß für den vermeidbaren Anteil an neuen Fällen eines Outcomes einer Population durch Prävention.

**Überdiagnose:**

Situation bei dem ein Screening schädlich sein kann.

Allgemein

**Stichproben:**

- Sollten viele Grundeigenschaften / Merkmale der Gesamtpopulation repräsentieren. D.h., dass nicht jede Population geeignet ist.
- Repräsentativität kann nur für einige Merkmale erreicht werden
- Es besteht immer die Möglichkeit von Fehlern, weswegen mit den Studienergebnissen auch gleich der Stichprobenfehler in Form von Konfidenzintervallen bekannt gegeben wird.

Stratifizierung: Gewichteter gemeinsamer Schätzer, Mantel-Haenszel-Formel

Effektmodifikation (Interaktion): Modifikation der Wirkung einer Exposition auf ein Outcome. Dies geschieht in Abhängigkeit der Ausprägung einer anderen Variablen mit stratifizierter Darstellung.  
Positive Interaktion: Synergismus / Negative Interaktion: Antagonismus

**Ökologische Studie (Korrelationsstudie)**

- Besonderheit: untersucht „Aggregate“ und vergleicht diese, nicht Individuen
- räumlich/zeitlich definierte Populationen (z. B. im Streudiagramm oder in Zeitreihen darzustellen)
- Datengewinnung aus Routinedaten
- häufiges Effektmaß: **Korrelationskoeffizient** (Synonym „Korrelationsstudie“)

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• schnelle und einfache Durchführung</li> <li>• Daten häufig schon vorhanden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Individualdaten *</li> <li>• eingeschränkte Aussagekraft</li> <li>• evtl. Verfälschung durch Confounding</li> <li>• evtl. Verfälschung durch „Ökologischen Trugschluss“, d.h. Personen mit Outcome haben nicht unbedingt Exposition, da *</li> </ul>

**Querschnittsstudie (Survey, Prävalenzstudie)**

- **Gleichzeitige Erhebung von Exposition und Outcome** zu einem Zeitpunkt
- Erfassung von **Individualdaten** (im Gegensatz zu ökolog. Studien)
- **Prävalenz** von Exposition und Outcome kann bestimmt werden
- Ziel: bevölkerungsrepräsentative Aussagen zur Prävalenz ausgewählter Erkrankungen, deren Risikofaktoren und Krankheitsfolgen sowie zu Aspekten der medizinischen Versorgung treffen

Vorteile	Nachteile

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schnell mit hoher Teilnehmerzahl</li> <li>• Kostengünstig</li> <li>• Eine Vielzahl von Expositionen und Outcomes kann gleichzeitig erhoben werden</li> <li>• Prävalenzen einzelner Subpopulationen können verglichen werden</li> <li>• Aussagen auf Individualniveau möglich</li> <li>• Generalisierbarkeit, externe Validität vorhanden, wenn kein Selektionsbias besteht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Rückschlüsse auf zeitlichen Zusammenhang von Exposition und Outcome möglich (geringe Kausalität!)</li> <li>• Keine Inzidenzen ermittelbar</li> <li>• Ineffizient für seltene Expositionen oder Outcomes</li> <li>• Überdurchschnittliche Erfassung von langdauernden Expositionen oder Erkrankungen</li> <li>• Selektionsbias: z.B. Studienteilnehmer sind gesundheitsbewusster</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Fall-Kontroll-Studie

**Retrospektive** Untersuchung von Expositionen mit „Erkrankten“ gegen „NICHT-Erkrankte“ als Kontrolle aus derselben Population, die möglichst vergleichbare Merkmale besitzen soll.

- Probanden werden **nach Outcome**, aber nicht nach Exposition **ausgewählt**.
- Vergleich von **Expositionen vor dem Outcome**.
- **Matching** von möglichst vielen Merkmalen um Confounding zu verhindern. Also eine Angleichung von Merkmalen von Fall- und Kontrollgruppen. !!!Vorsicht vor OVER-Matching!!!
  - Individuelles Matching = Paare, Triplets, ...
  - Häufigkeits-Matching = gleiche Verteilung
- **Odds Ratio** als Effektschätzer:  $OR = \frac{a \times d}{b \times c}$  oder  $OR = \frac{a/b}{c/d}$ 
  - bei individuellem Matching:  $OR = b/c$

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• geringer Aufwand (Vergleich zur Kohorte)</li> <li>• vergleichbare Aussagekraft</li> <li>• erfasst seltene Krankheiten (Outcomes)</li> <li>• erfasst lange Latenzzeiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Bestimmung von Inzidenz oder RR</li> <li>• Rückwärtige Ermittlung</li> <li>• Anfällig für Selection / Recall Bias</li> </ul>

#### Kohortenstudie (Inzidenzstudie)

Wiederholter (**Follow-up** Untersuchungen) Vergleich der Inzidenz zwischen Exponierten und NICHT-Exponierten.

- Probanden müssen **initial ohne Outcome** sein.
- **Auswahl** der Probanden **nach der Exposition**.
- Untersuchung synchron mit Inkubation / anterograd / prospektiv
- **Relatives Risiko** (RR) als Maßzahl für die Stärke eines Zusammenhangs zwischen Exposition und Outcome. Zusammenhang stellt nicht unbedingt Kausalität dar sondern einen beobachteten Unterschied.  $RR = \frac{a(a+b)}{c(c+d)}$
- Kohortenstudie mit Personenzahl-Ansatz:  $RR = \frac{a/b}{c/d}$

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beobachtung des Krankheitsprozesses</li> <li>• Zeitsequenz Exposition-Outcome möglich</li> <li>• Direkte Schätzung von Inzidenz/Prävalenz</li> <li>• Erfasst seltene Expositionen</li> <li>• Erfasst verschiedene Effekte einer Exposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlecht geeignet bei seltenen Krankheiten (große Population)</li> <li>• Nicht geeignet bei langer Latenz</li> <li>• Aufwendig und teuer</li> <li>• Fehlermöglichkeit: „Loss to Follow-up“</li> </ul>

#### RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

- experimentelle Studie: Der Untersucher weist den Teilnehmern die Exposition / Intervention zu.
- individuell – gemeindebezogen / präventiv – therapeutisch
- Randomisierung und Verblindung
- Goldstandard aller Studien, aber ethische Grenzen.
- Designvarianten: Faktoriell, Crossover

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz kann bestimmt werden</li> <li>• Zeitliche Abfolge von Exposition und Outcome</li> <li>• Verschiedene Outcomes messbar (einschl. Nebenwirkungen)</li> <li>• Hohe interne Validität, wenn gut durchgeführt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit- und kostenaufwendig (prospektiv)</li> <li>• Belastung der Probanden</li> <li>• Ethische Grenzen (nicht alle Fragestellungen können untersucht werden)</li> <li>• Externe Validität?</li> <li>• <b>Gefahr:</b> Studienpopulation und Studienbedingungen oft sehr selektiert / speziell, so dass die Übertragbarkeit / Generalisierbarkeit der Ergebnisse limitiert ist</li> </ul>

#### Registerdaten

##### Amtliche Todesursachenstatistik

- Ärztliche Leichenschau: Feststellung des Todes (sichere Todeszeichen!), Bestimmung der Todesursache (Kausalkette!), Ausfüllen des Leichenschauzeichens
- Gesundheitsamt: Plausibilitätsprüfung
- Statistisches Landesamt: Codierung („Signierung“) der Todesursachen, Aufbereitung zur Todesursachenstatistik
- Statistisches Bundesamt: Zusammenführen der Länderstatistik

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige und kontinuierliche Erfassung aller Todesfälle über lange Zeit</li> <li>• Internationale Vergleichbarkeit der Verfahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Validität der Todesursache bei äußerer Leichenschau</li> <li>• Bei „natürlicher Todesursache“ keine Obduktion</li> </ul>

##### ICD – Verschlüsselung

= International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems

Hierarchisch aufgebaut für Krankheiten, Unfälle, Todesursachen und Anlässe für ambulante/stationäre Versorgung. Sie ist von der WHO erstellt und von der DIMDI ins Deutsche übertragen.

#### Datenauswertung

##### Intention-to-treat-Analyse (ITT):

Eine Analyse der Probanden in der Gruppe, zu der sie ursprünglich zugeteilt wurden (ungeachtet der tatsächlichen Intervention, auch Studienabbrecher). Es wird der Behandlungserfolg unter Alltagsbedingungen (Noncompliance) bewertet und die Randomisierung bleibt erhalten.

##### On-treatment/as-treated-Analyse:

Eine Analyse berücksichtigt die Studienteilnehmer nach ihrer Therapie. Der Behandlungserfolg wird unter Idealbedingungen (Efficacy) bewertet und das Prinzip der Strukturgleichheit wird verletzt, da die Randomisierung aufgehoben ist: Verzerrung der Ergebnisse (Bias).

##### Absolute Risikoreduktion (ARR):

Die absolute Risikoreduktion bezeichnet die Differenz der Ereignisraten/Inzidenzen zwischen zwei Vergleichsgruppen. Bsp.: Risikoanteil durch Nichtbehandeln.

$$\text{ARR} = \text{Inzidenz(Kontrollgruppe)} - \text{Inzidenz(Interventionsgruppe)}$$

**Relative Risikoreduktion (RRR):**

Die relative Risikoreduktion beschreibt, um wie viel das relative Risiko durch eine Intervention im Vergleich zu einer anderen Intervention reduziert wird.

$$\text{RRR} = \frac{\text{Inzidenz(Kontrollgruppe)} - \text{Inzidenz(Interventionsgruppe)}}{\text{Inzidenz(Kontrollgruppe)}}$$

**Number needed to treat (NNT):**

Die NNT beschreibt die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches Ereignis (Krankheit, Todesfall...) im Vergleich zur Kontrollgruppe zu vermeiden. Sie reflektiert die Höhe der absoluten Risikoreduktion.

$$\text{NNT} = 1 / \text{Inzidenz(Kontrollgruppe)} - \text{Inzidenz(Interventionsgruppe)} \quad (\text{Kehrwert der ARR})$$