

2.8 Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies)

Einsatzgebiet. Untersucht wird, ob einer bestimmten Krankheit bestimmte Expositionen vorausgegangen sind. Dabei kann die Krankheit auch ohne die untersuchte Exposition auftreten. Viele Fall-Kontroll-Studien dienen der Ermittlung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Seltene Ereignisse. Eine Fall-Kontroll-Studie ist das einzige Studiendesign, mit dem sich auch extrem seltene Effekte untersuchen lassen. Seltene Ereignisse sind nur wichtig, wenn sie schwerwiegend sind. Bei seltenen Ereignissen sind Kohortenstudien oder randomisierte Studien nicht möglich, weil dafür eine extrem große Fallzahl erforderlich wäre.

Beispiel für Fall-Kontroll-Studie. Es wird vermutet, dass bei der Einnahme eines bestimmten Medikaments (= Exposition) bei etwa einem von 10 000 Menschen eine **Agranulozytose** entsteht. (Eine Agranulozytose ist eine starke Verminderung der Granulozyten, das sind bestimmte, für die Infektionsabwehr wichtige weiße Blutkörperchen.) Eine Kohortenstudie zu dieser Fragestellung müsste die unrealistisch große Fallzahl von 100 000 Personen umfassen, damit 10 Agranulozytosefälle erwartet werden können.

Fälle einer Fall-Kontroll-Studie sind die Personen, bei denen der untersuchte Defekt, die Störung oder die Erkrankung (im Beispiel die Agranulozytose) bereits eingetreten ist. Es sind viele – möglichst alle – „Fälle“ zu sammeln.

„**Kontrollen**“. Jedem „Fall“ wird eine „Kontrolle“ zugeordnet. Bei den als „Kontrollen“ bezeichneten Personen darf der untersuchte Defekt (hier im Beispiel die Agranulozytose) nicht eingetreten sein. Der Pool, aus dem die Kontrollen ausgewählt werden, sollte möglichst groß sein.

Zuordnungskriterien. Die „Fälle“ und „Kontrollen“ sollen sich – abgesehen von dem untersuchten Defekt – soweit als irgend möglich entsprechen. Deshalb ist es vorteilhaft, zu jedem „Fall“ eine „Kontrolle“ zu suchen und zuzuordnen. Die Zuordnung erfolgt nach Kriterien, die mit der untersuchten Exposition nichts zu tun haben. Häufig verwendete Zuordnungskriterien sind gleiches Geschlecht, gleiche Altersklasse, gleiche Klinik (Abteilung, Station) und gleichzeitiger Krankheitsbeginn. Die Technik, jedem einzelnen Fall nach bestimmten, vorab festgelegten Zuordnungskriterien eine Kontrollperson zuzuordnen und dann jeweils „Fall“ und „Kontrolle“ als ein statistisches Zwillingsspaar zu betrachten, heißt **matched Pairs** (Kap.1.7, S.26). Einem Fall können auch mehrere Kontrollen zugeordnet werden. Kontrollen sind leichter zu rekrutieren, aber die höhere Fallzahl und der damit verbundene kleinere Zufallsfehler in der Kontrollgruppe nützen nur ein wenig wegen der unveränderten Fallzahl in der Fallgruppe.

Retrospektive Ermittlung der Exposition. Bei jedem Fall und bei jeder Kontrolle wird gleichermaßen untersucht, ob sie exponiert war oder nicht. Die Ermittlung der Exposition erfolgt retrospektiv, deshalb werden Fall-Kontroll-Studien den retrospektiven Studien zugeordnet – auch dann, wenn die Gewinnung der Fälle und der Kontrollen prospektiv erfolgte.

Kohortenstudien versus Fall-Kontroll-Studien. Beide Studientypen untersuchen die Wirkung von Expositionen, Noxen oder prophylaktischen Maßnahmen auf das Entstehen von Krankheiten. Eine Kohortenstudie kann nur eine oder höchstens wenige Expositionen, aber viele daraus resultierende Krankheiten ermitteln. Eine Fall-Kontroll-Studie kann dagegen nur eine einzelne Krankheit, aber dafür vielerlei Ursachen untersuchen. **Box 2.4** stellt die Kohorten- und die Fall-Kontroll-Studie gegenüber und gibt an, welche Kenngrößen mit dem jeweiligen Studientyp ermittelt werden können.

Problematik. Eine Fall-Kontroll-Studie erfordert mindestens 30, besser 50 oder 100 Fälle. Hinzu kommen die Kontrollen. Ein Problem liegt in der retrospektiven Erhebung der Exposition. Oft lässt sich weder anhand der Krankenakten noch durch Befragen der Patienten ermitteln, ob die untersuchte Exposition gegeben war, ob z.B. das Medikament XYZ vom Patienten eingenommen worden ist oder nicht (**recall bias**). Ein anderes Problem ist die unverzerrte Erfassung der Fälle, d.h. die Vermeidung eines **Selektionsbias**. Werden z.B. bevorzugt Fälle für die Studie rekrutiert, bei denen die Krankheit nicht durch die interessierende Exposition entstanden ist, sondern durch andere Faktoren, dann wird das Risiko für die untersuchte Exposition unterschätzt.

Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie. Leider kann eine Fall-Kontroll-Studie weder das Risiko der Exponierten noch das Risiko der Nicht-Exponierten liefern. Die wichtigste Kenngröße, die eine Fall-Kontroll-Studie ermitteln kann, ist die **Odds Ratio** (siehe **Box 2.4**, zu Risiken siehe Kapitel 7.11, S.144). Ist die Erkrankung selten – und dies ist der Grund, anstatt einer Kohortenstudie eine Fall-Kontroll-Studie durchzuführen – so kann die Odds Ratio wie ein relatives Risiko interpretiert werden. **Beispiel:** Bei Personen, die das Medikament XYZ eingenommen haben, ist das Risiko, dass eine Agranulozytose eintritt, 7.5-mal so groß wie bei Personen, die dieses Medikament nicht eingenommen haben.

Box 2.4: Kohortenstudie versus Fall-Kontroll-Studie

Eine Fall-Kontroll-Studie ist die genaue Umkehrung einer Kohorten-Studie. Deshalb nannte ein Spaßvogel die Fall-Kontroll-Studie eine trohoc-study (cohort rückwärts gelesen).

	Kohorten Studie	Fall-Kontroll-Studie																																								
Selektion der Fälle	nach Exposition ja/nein	nach Krankheit ja/nein																																								
untersucht	1 Exposition viele Krankheiten	viele Expositionen 1 Krankheit																																								
Roh- ergebnis	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Exposition</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ja</th> <th style="text-align: center;">nein</th> <th style="text-align: center;">Summe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Krank- heit</td> <td style="text-align: center;">ja a</td> <td style="text-align: center;">nein b</td> <td style="text-align: center;">a+b</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">nein c</td> <td style="text-align: center;">d</td> <td style="text-align: center;">c+d</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Summe</td> <td style="text-align: center;">n₁</td> <td style="text-align: center;">n₂</td> <td style="text-align: center;">n₁+n₂</td> </tr> </tbody> </table> <p>n₁, n₂ sind vorgegeben und deshalb nicht auswertbar</p>		Exposition				ja	nein	Summe	Krank- heit	ja a	nein b	a+b		nein c	d	c+d	Summe	n ₁	n ₂	n ₁ +n ₂	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Exposition</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ja</th> <th style="text-align: center;">nein</th> <th style="text-align: center;">Summe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Krank- heit</td> <td style="text-align: center;">ja a</td> <td style="text-align: center;">nein b</td> <td style="text-align: center;">n₁</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">nein c</td> <td style="text-align: center;">d</td> <td style="text-align: center;">n₂</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Summe</td> <td style="text-align: center;">a+c</td> <td style="text-align: center;">b+d</td> <td style="text-align: center;">n₁+n₂</td> </tr> </tbody> </table> <p>n₁, n₂ sind vorgegeben und deshalb nicht auswertbar</p>		Exposition				ja	nein	Summe	Krank- heit	ja a	nein b	n ₁		nein c	d	n ₂	Summe	a+c	b+d	n ₁ +n ₂
	Exposition																																									
	ja	nein	Summe																																							
Krank- heit	ja a	nein b	a+b																																							
	nein c	d	c+d																																							
Summe	n ₁	n ₂	n ₁ +n ₂																																							
	Exposition																																									
	ja	nein	Summe																																							
Krank- heit	ja a	nein b	n ₁																																							
	nein c	d	n ₂																																							
Summe	a+c	b+d	n ₁ +n ₂																																							
liefert	Risiko der Exponierten $r_1 = a/n_1$ Risiko der Nicht-Exponierten $r_0 = b/n_2$ relatives Risiko $r_r = r_1/r_0$ zuschreibbares Risiko $r_2 = r_1 - r_0$ ätiologischer Anteil $= (r_r - 1) / r_r$	Odds-Ratio = ad/bc wird als Näherungswert für das relative Risiko r_r verwendet ätiologischer Anteil $= (r_r - 1) / r_r$																																								
Die Kenngrößen relatives Risiko, Odds Ratio, zuschreibbares Risiko und ätiologischer Anteil werden in Kapitel 7.11, S.144 behandelt.																																										

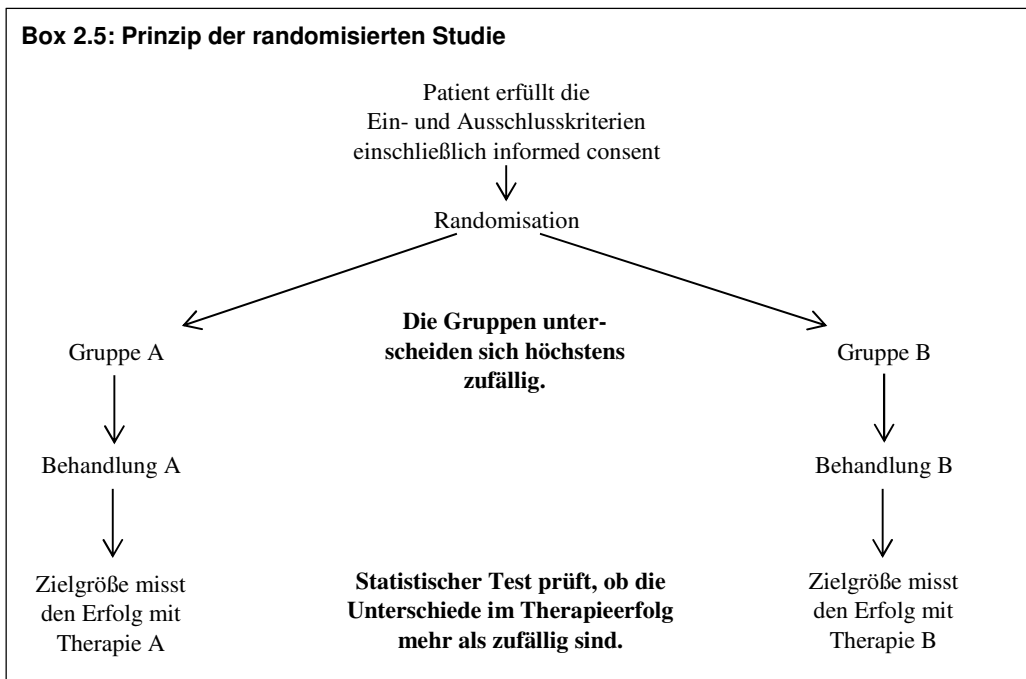
Beispiel: Risikofaktoren für Echinokokkose (Erkrankung durch den Fuchsbandwurm). Fragestellung: Wie wird der Fuchsbandwurm auf den Menschen übertragen? Welches sind die wichtigsten Risikofaktoren? Dazu wurden 40 Patienten mit Echinokokkose ermittelt und ihnen 120 Kontrollpersonen ohne Echinokokkose zugeordnet. Zuordnungskriterien waren gleiches Alter und gleicher Wohnort während der letzten 10 Jahre. Die Fälle und Kontrollen wurden in einem umfangreichen, standardisierten Interview (dabei füllt der Interviewer während des Gesprächs den Fragebogen aus) nach ihren Lebensgewohnheiten befragt. Als wichtigste Risikofaktoren wurde Tätigkeit in der Landwirtschaft (4.7-faches Risiko) und die Hundehaltung (4.2-faches Risiko) ermittelt [Lit.18].

2.9 Kontrollierte, randomisierte Studien

Studienplan. Alle Studientypen erfordern, dass vorab ein Studienplan ausgearbeitet und niedergeschrieben wird. Besonders wichtig ist der Studienplan bei einer kontrollierten und randomisierten Studie. Inhalt und Funktion des Studienplans werden in Kapitel 3.1, S.57 behandelt.

Bei **kontrollierten, gesteuerten Studien (controlled study)** sind viele Details der gesamten Behandlung und Beobachtung durch den Studienplan im Detail vorgeschrieben, d.h. der Studienplan steuert die Durchführung der Studie. Bei therapeutischen Studien werden die Patienten den Studientherapien meist durch Randomisation zugeordnet (**randomised studies**). Praktisch alle randomisierten Studien sind auch kontrolliert (**controlled randomised studies, CRTs**).

Box 2.5: Prinzip der randomisierten Studie



Nachweis der Wirksamkeit oder Überlegenheit. Alle im Kapitel 1 genannten Maßnahmen zum Erreichen der Struktur-, Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit lassen sich bei kontrollierten Studien einsetzen. Dazu gehören die Bildung einer Vergleichsgruppe, Schichtung, Randomisation, standardisiertes Behandlungsverfahren, Maskierung der Therapiegruppen und einheitliche Dokumentation bei allen Patienten. Daraus resultiert – sofern die Studie gut geplant ist und planmäßig verläuft – die bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen. Die Gruppen unterscheiden sich nur in einer einzigen Hinsicht (nämlich der Einflussgröße), hinsichtlich der Störgrößen unterscheiden sie sich nur zufällig. Somit werden vermengte Effekte vermieden. Das Prinzip einer randomisierten Studie zeigt **Box 2.5**.

Voraussetzungen. Randomisierte Studien setzen eine präzise Hypothese voraus, weil nur zwei oder wenige Therapien oder Therapievarianten in einer Studie geprüft werden können. Außerdem muss die zu prüfende Therapie so aussichtsreich sein, dass sich eine kontrollierte Studie vertreten lässt.

Beispiel für randomisierte Studie. Ein Hersteller bietet zwei Varianten einer zementlosen Hüftgelenksendoprothese an. Welche Variante ist unter bestimmten Bedingungen die „bessere“? Zur Beantwortung dieser Frage ist eine kontrollierte, randomisierte Studie geeignet. Patienten, die die vorgegebenen Bedingungen erfüllen, erhalten je nach Randomisation die eine oder andere Variante, jedoch sonst die genau gleiche Behandlung. Das Maß für den Therapieerfolg ist die freie Gehstrecke 6 Monate nach Implantation und die Lebensdauer der Prothese (zwei Zielgrößen).

Cluster-randomisierte Studien. Werden organisatorische Maßnahmen, Public-Health-Projekte, Präventionen, Schulungen und dergleichen mit randomisierte Studien untersucht, kann es zweckmäßiger sein, nicht einzelne Personen, sondern Cluster zu randomisieren (Lit.15). Cluster sind z.B. Stationen, Arztpraxen, Schulklassen, Betriebe oder Kliniken. Alle Studienteilnehmer eines Clusters werden gleich behandelt.

Bedeutung. Kontrollierte randomisierte Studien wurden in den letzten 50 Jahren entwickelt. Durch zahlreiche internationale Regelwerke haben sie ein beachtliches wissenschaftliches Niveau erreicht und sie können für die definierte Patientenschaft und die untersuchte Therapie überzeugende Ergebnisse liefern. Kontrollierte randomisierte Studien liefern die bestmögliche interne Validität (Kap.2.11, S.51). Bei der Arzneimittelprüfung sind sie heute Standard, sind jedoch aufwendig und teuer. Nicht alle Patienten sind bereit, sich dem Reglement einer kontrollierten randomisierten Studie zu unterwerfen. Deshalb kann die externe Validität (Kap.2.11, S.51) eingeschränkt sein. Kontrollierte randomisierte Studien sind aber für die Entwicklung einer evidenzbasierten Medizin unerlässlich.

2.10 Stufen der Arzneimittelentwicklung

Übersicht. Unterschieden werden vier Stufen der Arzneimittelentwicklung an Tieren und dann die Phasen I bis IV der klinischen Arzneimittelprüfung.

Beim **pharmakologischen Screening** wird an verschiedenen Tierspezies untersucht, ob eine Stoffklasse in vielen Varianten irgendeine Wirkung hervorruft. Handelt es sich jedoch um Varianten einer bereits bekannten Arzneisubstanz, so wird gezielter nach möglichen Wirkungen gesucht.

Die **pharmakologische Prüfung** untersucht an einer oder wenigen Tierspezies welche pharmakologische Wirkung eine Substanz hat und ermittelt die Dosis-Wirkungs-Beziehung. Weiterhin wird die effektive Dosis (ED) ermittelt. Als ED₅₀ wird die Dosis bezeichnet, die bei 50% der Tiere eine definierte Wirkung hervorbringt, als ED₉₀ die Dosis, bei der 90% der Tiere die Wirkung zeigen.