



Tagungsbericht VI, 3-02. Wegscheider-Register zur statistischen Datenanalyse/
22.04.2002/ Seite: 1

Register zur statistischen Datenanalyse

Prof. Dr. Karl **Wegscheider**, Universität Hamburg/Berlin

Bericht vom 18. DGPharMed Jahreskongress, München

Der **Begriff „Register“** wird in der Epidemiologie für eine Datei verwendet, die alle Fälle einer spezifischen Krankheit oder anderen gesundheitsrelevanten Bedingung in einer definierten Population umfasst, so dass diese Fälle zu einer Ziel-Population in Relation gesetzt werden können“ (John M. Last: A Dictionary of Epidemiology)

„**Epidemiologie** kann definiert werden als die Analyse der Verteilungen von Krankheiten und Verletzungen in menschlichen Populationen. Das heißt, Epidemiologie beschäftigt sich mit dem **Ausmaß** ... von Krankheiten ... in **Gruppen** von Menschen und mit den **Faktoren**, die Einfluss auf deren Verteilung haben.“ (Mausner JS, Bahn AK: Epidemiology - an introductory text)

„Die beschreibende Epidemiologie verwendet Registerstudien mit räumlichem und zeitlichem Monitoring“ (Lehrmaterialien Epidemiologie Universität Erlangen)

Beispiele

- Krebsregister
- Spontanmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen von Arzneimitteln
- Katheterregister zum Einsatz von Betarail bei Restenosen
- Selbstkontrolle vs. Hausarztkontrolle bei der Antikoagulation

Zweckbestimmung

Das Hauptziel ist die Schätzung von Raten:

„Mit Registerinformationen können Inzidenzraten berechnet werden. Werden die Fälle regelmäßig nach verfolgt, kann man auch Informationen über Remissionen oder Verschlimmerungen erhalten“ (John M. Last: A Dictionary of Epidemiology)

Minimalanforderungen

- Repräsentativität und Vollständigkeit der Daten bzgl. Personen und Variablen (Reichhaltigkeit vs. Compliance)
- Einheitlichkeit bzgl. Maßzahlen, Messverfahren (Normierung vs. Compliance Messzeitpunkte)

Es gibt speziell für Register keine Definitionen zur Qualitätsbewertung von Datenbanken und keine „GCP“ bzw. „GEP“

Stellung unter den Studientypen

- Interventionsstudien: Meta-Analyse/Cochrane Review, - Randomized Controlled Trial
- Beobachtungsstudien: Geplante Epidemiologische Studie (Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie)
- **Registerstudie** auf individueller Basis repräsentativ und vollständig
- Ökologische Studie: aggregierte Daten zur Bevölkerungsstatistik oder Marktdaten

Wertigkeit von Registerstudien

Interventionsstudien - Meta-Analyse/Cochrane Review - Randomized Controlled Trial	EBM grading * * * * * * * *
--	-----------------------------------



Beobachtungsstudien - Geplante Epidemiologische Studie - Kohortenstudie - Fall-Kontroll-Studie	EBM grading **
Registerstudie - auf individueller Basis - repräsentativ, vollständig	Datenqualität ? Auswertungsqualität ?
Ökologische Studie aggregierte Daten zur - Bevölkerungsstatistik - Marktdaten	EBM grading *

Anwendungsbeobachtungen – Kritik

BfArM-Empfehlungen: „Ein Wirksamkeitsnachweis durch AWB ist bis auf besonders begründete Ausnahmefälle nicht möglich.“ Die Auswertung ist nur deskriptiv / explorativ. „Der Begriff ‚Statistische Signifikanz‘ ist zu vermeiden!“

Es besteht das Missverständnis, dass AWBs / Register und RCT kompetitiv seien. Tatsächlich sind Register und RCTs komplementär.

Das Zusammenwirken von Register und RCT

- Register**
- Hypothesen
 - Planungsgrundlage
 - Infrastruktur

RCT (eingebettet in Register?)

- Wirksamkeitsnachweis
- Register**
- Begleiterscheinungen/Safety
 - Qualitätskontrolle
 - volle Anwendungsbreite, Übertragbarkeit
 - „Marktperformance“

(Gesundheitsökonomie, Konkurrenzfähigkeit, Akzeptanz)

Konsequenzen für die statistische Auswertung

Die statistische Analyse lässt nur Vergleiche innerhalb von Registern zu.


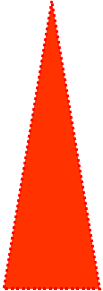
Die statistische Analyse sollte auf hohem Niveau erfolgen. Insbesondere müssen statistisch kontrolliert werden:

- a) der Zufall (Testen und Konfidenzbereiche erwünscht)
- b) mögliche Verfälschungsquellen sind: Confounder (adjustierte Analyse), Selektion (Außenvergleich) und andere Bias-Typen
- c) Zeiteffekte
- d) die Qualität des Registers

Techniken der Confounderkontrolle

Technik	Begrenzungen	Ökonomie	Anschaulichkeit
---------	--------------	----------	-----------------



Adjustieren	Linearitätsannahme		
Standardisieren	Geringe Confounderzahl		
Parallelisieren	Geringe Confounderzahl Patienten-Selektion		
Paarbildung	Geringe Confounderzahl Patienten-Selektion		

Voraussetzung ist die prospektive Festlegung der Confoundervariablen und zwar nicht ergebnisabhängig, nach sondern nach klinischen Gesichtspunkten. Die Festlegung kann während der Laufzeit des Registers erfolgen, zum Beispiel im Steering Committee. Allerdings ist eine Protokollnotiz erforderlich!

Vergleiche zwischen Registern

Diese sind sinnvoll für die Bestimmung FDR, Qualitätssicherung, Beurteilung von Selektionsverzerrungen und zur Validierung

Voraussetzungen zum Vergleich sind: Ein vergleichbarer Variablensatz (immer Basisdatenvergleich durchführen!), vergleichbare Messmethodik.

Der Zugriff auf Originaldaten (nicht aggregiert!) und die Confounderkontrolle sind zwingend erforderlich!

Poolen von Registern

Dies ist sinnvoll für: eine größere Präzision, Confounderkontrolle, Auffinden von Interaktionen (Effect Modification, Subgruppen). Dabei ist der Zugriff auf Originaldaten (Typ-I-Meta-Analyse) anzustreben.

Die methodische Lücke tritt auf bei Review-/Meta-Analyse-Techniken für Beobachtungsstudien allein und in Kombination mit RCTs (Cochrane-Vorhaben).

Umgang mit der Zeit Zeitachsen

Register sind von Natur aus dynamisch, weshalb die Einbeziehung der Zeit in die Analyse erforderlich ist. Im Register gibt es i. allg. mehrere asynchrone Zeitachsen wie z.B.: Kalenderzeit, Zentrumszeit, Patientenzeit oder Follow-up-Zeiten.

Umgang mit den Zeit Methoden

Glätten (z.B. exponentiell mit gleitenden Mittelwerten), klassische Zeitreihenanalyse, Epidemiologische Modellbildung (z.B. Age-Cohort-Modelle), Longitudinalmodelle oder den Markov-Chain-Monte-Carlo-Modellen.

Zusammenfassung

- 1) Register enthalten reichhaltige Informationen besonderer Art. Sie stehen nicht in Konkurrenz zu anderen Studientypen, sondern ergänzen diese.
- 2) Register werden zur Zeit überwiegend suboptimal ausgewertet. Insbesondere werden Confounder, Zufall und Zeit häufig nicht ausreichend kontrolliert.
- 3) Für Register steht ein reichhaltiges, wenn auch noch nicht erschöpfendes statistisches Instrumentarium zur Verfügung. Die statistische Auswertung von Registern stellt im Gegensatz zur allgemeinen Wahrnehmung (noch) höhere Anforderungen als die von RCTs.



KoLi

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Tagungsbericht VI, 3-02. Wegscheider-Register zur statistischen Datenanalyse/
22.04.2002/ Seite: 4