



INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Offizielles Organ
der Deutschen Gesellschaft
für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

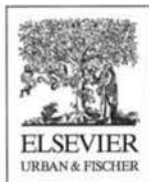
Gegründet 1969 von H. Geidel

**Persönliches Exemplar für Mitglieder
der Deutschen Gesellschaft für
Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.,
darf nicht in öffentlichen Bibliotheken
eingestellt werden.**

**Band 35
Heft 2
2004**

◆ www.elsevier.de/ibe

ISSN 0943-5581 · Inform. Biom. Epidemiol. Med. Biol. · 35(2004)2 · S. 73-136



INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

Editor-in-Chief (Hauptschriftleiter)
Wolfgang Köpcke, Münster (v. i. S. d. P.)

Editors (Schriftleiter)

Maria Blettner, Bielefeld
Klaus Kuhn, Marburg
Markus Löffler, Leipzig

Editorial Board (Beirat)

Wolfgang Ahrens, Bremen
Heiko Becher, Heidelberg
Heiner Boeing, Bergholz-Rehbrücke
Birgit Brigl, Leipzig
Jenny Chang-Claude, Heidelberg
Guido Giani, Düsseldorf
Rolf Holle, Oberschleißheim
Karl-Heinz Jöckel, Essen
Meinhard Kieser, Karlsruhe

Rüdiger Klar, Freiburg
Hildebrand Kunath, Dresden
Hildegard Lax, Essen
Walter Lehmacher, Köln
Hans-Ulrich Prokosch, Münster
Frank Puppe, Würzburg
Helmut Schäfer, Marburg
Michael Schumann, Hamburg
Martin Schumacher, Freiburg

Abstracted/Indexiert in: Biological Abstracts / Current Index to Statistics

Verlag: Elsevier GmbH, Niederlassung Jena, Postfach 100537, 07705 Jena, Deutschland.

Tel: +49(0)36 41/62 63, Fax: +49(0)36 41/62 65 00, E-Mail: journals@elsevier.com

Anzeigenabteilung: Elsevier GmbH, Niederlassung Jena, Deutschland, Ansprechpartner: Sabine Schröter, Löttergraben 14a, 07743 Jena.

Tel: +49(0)36 41/62 64 45, Fax: +49(0)36 41/62 64 21; E-Mail: s.schroeter@elsevier.com

Anzeigenpreise: Gültig ist die Preisliste vom 1. Januar 2004.

Lieferkonditionen (2004): Band 35 (1 Band mit 4 Ausgaben)

Abopreise (2004):

Land	Bandpreis	Einzelheft
D, A, CH*	236,00 EUR	71,00 EUR

*Die Preisangaben sind unverbindliche Preisempfehlungen. Preisänderungen müssen wir uns vorbehalten. Alle Preise verstehen sich inklusive Versandkosten und exklusive Umsatzsteuer. Bei der Rechnungsstellung wird Umsatzsteuer gemäß der zum Rechnungszeitraum geltenden Richtlinien erhoben. Versand per Luftpost ist möglich, Preise auf Anfrage. Kunden in den EU-Ländern werden gebeten ihre Umsatzsteuer Nummer anzugeben.

Reduzierter Preis für Mitglieder der Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie auf Anfrage.

Der Verlag behält sich das Recht vor, Zusatzbände im Abonnementzeitraum zu publizieren. Erscheinende Supplement-Bände zu einzelnen Zeitschriften sind in den genannten Preisen enthalten.

Kündigung von Abonnements: Abonnements laufen jeweils für ein Kalenderjahr und werden unbefristet bis auf Widerruf verlängert, falls nicht bis zum 31. Oktober des Jahres gekündigt wird.

Abonnements: Bitte richten Sie ihre Bestellung an Elsevier GmbH, Niederlassung Jena, Aboervice/Vertrieb, Postfach 100537, 07705 Jena, Deutschland. Tel: +49(0)36 41/62 64 47, Fax: +49(0)36 41/62 64 43, E-Mail: k.ernst@elsevier.com

Bankverbindung:

Deutsche Bank Jena, Kontonummer 390 765 600 (BLZ 820 700 00):

IBAN: DE76 8207 0000 0390 7656 00; BIC/SWIFT: DEUTDE8E

Postbank Leipzig, Kontonummer 0 149 249 903 (BLZ 860 100 90):

IBAN: DE48 8601 0090 0149 2499 03; BIC/SWIFT: PBNKDEFF

Bitte geben Sie bei der Zahlung ihre vollständigen Daten an.

Copyright: Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren. Dies beinhaltet ebenso die Digitalisierung, als auch jede andere Form der elektronischen Weiterverarbeitung, wie Speichern, Kopieren, Drucken oder elektronische Weiterleitung des digitalisierten Materials aus dieser Zeitschrift (online oder offline).

Für den allgemeinen Vertrieb von Kopien für Anzeigen- und Werbezwecke, für die Neuzusammenstellung von Sammelbänden, für den Wiederverkauf und andere Recherchen muss eine schriftliche Erlaubnis vom Verlag eingeholt werden.

Gesamtherstellung: Druckhaus „Thomas Müntzer“ GmbH, Neustädter Str. 1-4, 99947 Bad Langensalza

Hergestellt in Deutschland

Alle Rechte vorbehalten.

© Elsevier GmbH

Für weitere Informationen gehen Sie bitte auf unsere Website

<http://www.elsevier.de/ibe>

Editorial zur Sonderausgabe

„Freiburger Beiträge zur Biometrie und Klinischen Epidemiologie“

Nach der Sonderausgabe „Gesundheitsökonomie“ im Heft 2/2003 ist dieses Heft dem Themenschwerpunkt „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“ gewidmet. 40 Jahre nach der Gründung des Freiburger Instituts durch Prof. Walter hat die Abteilung für Medizinische Biometrie und Statistik eine bemerkenswerte Bilanz ihrer Forschungsprojekte und Forschungsaktivitäten zusammengestellt. Dargestellt werden allgemeine statistische Methoden, Methoden für klinische Studien, Umsetzung der Ergebnisse angewandter medizinischer Biometrie sowie die Rahmenbedingungen für die tägliche Arbeit in der Abteilung.

Der abschließende Ausblick diskutiert zukünftige Entwicklungen der Biometrie und Klinischen Epidemiologie.

Prof. Martin Schumacher und seiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zeigen mit diesem Überblick in idealer Weise die Verzahnung zwischen biometrischer Methodik und klinischer Anwendung. Die Ausführungen enthalten eine Fülle von Anregungen für die Umsetzung der neuen Approbationsordnung für Ärzte.

Schon jetzt möchte ich ankündigen, dass im nächsten Heft ein Themenschwerpunkt „Medizinische Informatik“ unter Federführung von Prof. Haux, Innsbruck erscheinen wird.

Wolfgang Köpcke, Münster
Hauptschriftleiter

Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik, Institut für Medizinische Biometrie und
Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg

Freiburger Beiträge zur Biometrie und Klinischen Epidemiologie

Freiburg contributions to Biometry and Clinical Epidemiology

Gerd Antes, Nicole Augustin, Jan Beyersmann, Angelika Caputo,
Yngve Falck-Ytter, Thomas Gerds, Angelika Gerlach, Erika Graf, Norbert Holländer,
Gabriele Ihorst, Britta Lang, Carolina Meier-Hirmer, Monica Musio,
Manfred Olschewski, Reinhard Roßner, Willi Sauerbrei, Jürgen Schlingmann,
Claudia Schmoor, Gabriele Schulgen, Jürgen Schulte Mönting,
Guido Schwarzer, Martin Schumacher

Inhalt/Contents

1. Einleitung (Martin Schumacher)	74
2. General Statistical Methodology	77
2.1 Competing risks (Jan Beyersmann)	77
2.2 Quantifying model selection uncertainty in survival data (Nicole Augustin)	79
2.3 Prediction error in survival data (Martin Schumacher)	81
2.4 Prediction error curves (Thomas Gerds)	82
3. Methods for Clinical Trials	84
3.1 Analysis of pharmacokinetic data (Norbert Holländer)	85
3.2 Multistate models for occurrence and impact of nosocomial infections (Gabriele Schulgen)	86
3.3 Combining variable selection with determination of functional relationships for continuous predictors: Modelling prognostic factors in breast cancer (Willi Sauerbrei)	88
3.4 Multi-state models for the long-term prognosis of breast cancer (Carolina Meier-Hirmer)	90
3.5 Quality of life analysis in clinical trials (Manfred Olschewski)	92
3.6 Statistical tests for the detection of bias in meta-analysis (Guido Schwarzer)	94
4. Applied Statistics	95
4.1 The problem of subsequent equivalence statements (Jürgen Schulte Mönting)	95
4.2 The use of a post-randomization variable as a predictive variable in preoperative chemotherapy (Angelika Caputo)	97

4.3 Short-term and medium-term effects of ozone on children's lung function (Gabriele Ihorst)	99
4.4 Rare adverse events: pharmacoepidemiological methods for registry data (Jürgen Schlingmann)	100
4.5 Space-modelling of the needle losses in the forest of Baden-Württemberg (Monica Musio)	102
5. Umsetzung der Ergebnisse angewandter medizinischer Statistik	105
5.1 Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom – wie Forschung nicht in die Praxis umgesetzt werden sollte (Claudia Schmoor)	105
5.2 Das Deutsche Cochrane Zentrum und seine Rolle im Wissenschaftstransfer (Gerd Antes)	108
5.3 Evidenzbasierte Medizin in der Ausbildung zum Arzt (Yngve Falck-Ytter)	110
5.4 Cochrane Collaboration und Patienteninformation (Britta Lang)	113
6. Rahmenbedingungen für die Arbeit in der Abteilung	115
6.1 Die IT-Ausstattung der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik (Reinhard Roßner)	115
6.2 Datenmanagement in klinischen Studien (Angelika Gerlach)	117
6.3 Projektstatistiker bei der Betreuung klinischer Studien am Methodischen Zentrum (Erika Graf)	119
7. Zukünftige Entwicklungen (Martin Schumacher)	121

Teile dieser Arbeit wurden in ähnlicher Form bereits in „Joachim Kunert und Götz Trenkler (Eds.): *Mathematical Statistics with Applications in Biometry*. Josef Eul Verlag, 2001; 49–70.“ veröffentlicht. Wir danken dem Josef Eul Verlag für die freundliche Erlaubnis zum Nachdruck.

1. Einleitung (Martin Schumacher)

Das Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg wurde im Jahr 1963 als eines der ersten Institute dieser Ausrichtung in Deutschland gegründet. Unter seinem ersten Direktor, Professor Edward Walter, wurden hier viel beachtete Aktivitäten sowohl in der theoretischen Weiterentwicklung statistischer Methodik als auch in der Anwendung statistischer Methoden in der medizinischen Forschung entfaltet. Mit der Einführung von einschlägigen Lehrveranstaltungen in das Studium der Humanmedizin wurde hier eines der ersten deutschsprachigen Lehrbücher (WALTER, 1975) mit einem entsprechenden Curriculum für das Fach ‚Biomathematik für Mediziner‘ herausgegeben. Das Institut ist in der Zwischenzeit erheblich gewachsen; so besteht es heute als Teil des Universitätsklinikums Freiburg aus drei Abteilungen: Neben der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik gibt es seit langen Jahren eine Abteilung Medizinische Informatik (Leiter: Professor Rüdiger Klar); vor einigen Jahren ist noch eine weitere Abteilung für Qualitätsmanagement und Sozialmedizin (Leiter: Professor Winfried Jäckel) dazugekommen.

Die Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik (Leiter: Professor Martin Schumacher) hat Kooperationen mit nahezu allen Bereichen der Medizin und darüber hinaus. Einen besonderen Schwerpunkt bildet dabei neben den Aufgaben in der Lehre und der statistischen Beratung der Bereich der Klinischen Studien. Hier werden einerseits wichtige Beiträge zur Methodik klinischer Studien geleistet (SCHUMACHER & SCHULGEN, 2002); andererseits dient das Methodische Zentrum der Abteilung als Daten- und statistisches Zentrum für eine Reihe von nationalen und internationalen multizentrischen Thera-

piestudien, hauptsächlich in der Onkologie. Hier konnten insbesondere verschiedene Studien zur Therapie des Mammakarzinoms einschließlich der dazu notwendigen Langzeitnachsbeobachtung erfolgreich abgeschlossen werden (SCHMOOR et al., 2002; JONAT et al., 2002); weitere Studien der German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) stehen derzeit zur Auswertung und Publikation an.

Seit vielen Jahren besteht eine enge und erfolgreiche Kooperation mit Wissenschaftlern aus der Mathematik, Physik, Biologie und Informatik im Rahmen des interdisziplinären Freiburger Zentrums für Datenanalyse und Modellbildung (FDM). Hier wurde von Seiten der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik ein Forschungsschwerpunkt zur Thematik „Modellierung und Analyse von longitudinalen Daten in der klinischen und epidemiologischen Forschung“ eingebracht, in dem eine Weiterentwicklung von Modellen und statistischen Methoden zur Analyse von Überlebenszeitdaten im Hinblick auf konkrete, komplexe Fragestellungen erfolgt. Besondere Schwerpunkte sind hier u.a. die Entwicklung und Validierung von Prognosemodellen (SCHUMACHER et al. 2001) und die Modellierung des Auftretens und der Auswirkungen nosokomialer Infektionen (SCHULGEN et al. 2000). Über den Bereich der Anwendungen in der Medizin hinaus werden hier Methoden für räumlich-zeitliche Daten mit variierender Auflösung entwickelt, zunächst für Fragestellungen aus der Archäologie und zurzeit für eine umfassende Auswertung von verschiedenen Datenerhebungen zu Ursachen und Folgen von Waldschäden in Baden-Württemberg.

Im Umfeld des Instituts für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik haben sich, durch umfangreiche Förderungen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt, verschiedene Arbeitsgruppen bzw. Verbände etabliert, die dem Bereich der Klinischen Epidemiologie zugeordnet werden können. Hierzu gehören das Deutsche Cochrane Zentrum, das Zentrum Klinische Studien (ZKS), der Rehabilitationswissenschaftliche Forschungsverbund sowie Kompetenznetzwerke in verschiedenen Bereichen der Medizin. Während der Rehabilitationswissenschaftliche Forschungsverbund durch die Abteilung Qualitätsmanagement und Sozialmedizin gemeinsam mit der Abteilung Rehabilitationspsychologie des Psychologischen Instituts getragen wird, konnte das in das Zentrum Klinische Studien (ZKS) eingegliederte Koordinierungszentrum für Klinische Studien weitgehend auf Vorarbeiten und die langjährige Erfahrung des Methodischen Zentrums der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik aufbauen. Hiermit konnte ein Kompetenzzentrum für klinische Studien in allen Bereichen der Medizin mit einem breiten Spektrum an Serviceleistungen und Expertise auf dem Gebiet der klinischen Pharmakologie etabliert werden.

Ein weiterer ganz entscheidender Schritt war die Etablierung des Deutschen Cochrane Zentrums als Referenzzentrum der internationalen Cochrane Collaboration für den deutschsprachigen Raum am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik. Das Deutsche Cochrane Zentrum vertritt weltweite Aktivitäten, in denen systematische Aufbereitung, Synthese und nutzungsgerechte Präsentation von Ergebnissen der patientenorientierten Forschung im Mittelpunkt stehen. Um den unbefriedigenden Transfer von klinischer Forschung in die Anwendung und Praxis zu verbessern, sind Konzeptionen nach wissenschaftlicher, arztgerechter Information notwendig, die unter dem Begriff der Evidenz-basierten Medizin (EbM) subsummiert werden (ANTES et al., 2003; KHAN et al., 2003). Um diese Forschungsaktivitäten weiter zu bündeln und zu intensivieren, hat die Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg die „Klinische Epidemiologie und evidenzbasierte Medizin“ als einen ihrer sieben Forschungsschwerpunkte definiert. In diesem Forschungsschwerpunkt spielt die Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik aufgrund ihrer vielfältigen und engen Kooperationen eine Schlüsselrolle.

Die Beiträge im Folgenden sollen die Bandbreite aktueller Forschungsprojekte und Forschungsaktivitäten der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik aufzeigen. Sie

gliedern sich in fünf Abschnitte, von denen die ersten drei in englischer Sprache verfasst sind: Behandelt werden allgemeine statistische Methoden, Methoden für klinische Studien, angewandte Statistik, Umsetzung der Ergebnisse angewandter medizinischer Statistik sowie die Rahmenbedingungen für die tägliche Arbeit in der Abteilung. Abschließend wird ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen der Biometrie und Klinischen Epidemiologie gegeben.

Literatur

- ANTES, G., BASSLER, D., FORSTER, J. (2003): Evidenz-basierte Medizin. Praxishandbuch für Verständnis und Anwendung der EBM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- JONAT, W., KAUFMANN, M., SAUERBREI, W., BLAMEY, R., CUZICK, J., NAMER, M., FOGELMAN, I., DE HAES, J. C., DE MATTEIS, A., STEWART, A., EIERMANN, W., SZAKOLCZAI, I., PALMER, M., SCHUMACHER, M., GEBERTH, M., LISBOA, B. (2002): Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J. Clin. Oncol.* **20**, 4628–4635.
- KHAN, K. S., KUNZ, R., KLEIJNEN, J., ANTES, G. (2003): Systematic reviews to support evidence-based medicine. How to review and apply findings of healthcare research. Royal Society of Medicine Press Ltd., London.
- SCHMOOR, C., OLSCHESKI, M., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (2002): Long-term follow-up of patients in four prospective studies of the German Breast Cancer Study Group (GBSG): A summary of key results. *Onkologie* **25**, 143–150.
- SCHULGEN, G., KROPEC, A., KAPPSTEIN, I., DASCHNER, F., SCHUMACHER, M. (2000): Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J. Clin. Epidemiol.* **53**, 409–417.
- SCHUMACHER, M., HOLLÄNDER, N., SCHWARZER, G., SAUERBREI, W. (2001): Prognostic Factor Studies. In: CROWLEY, J. (Ed.): *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*. Marcel Dekker, Inc., New-York – Basel, 321–378.
- SCHUMACHER, M., SCHULGEN, G. (2002): *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer Verlag, Heidelberg.
- WALTER, E. (1975): *Biometrie für Mediziner*. Teubner, Stuttgart, 1. Auflage.

2. General Statistical Methodology

This section contains contributions on competing risks (J. Beyersmann), model selection uncertainty (N. Augustin), prediction error (M. Schumacher) and prediction error curves (Th. Gerds).

2.1 Competing risks (Jan Beyersmann)

In a competing risks model one observes some marked event due to one of k distinct causes. Within a survival analytic framework competing risks can be considered as a special case of multistate models with one transient state and k absorbing states, see ANDERSEN et al. (1993).

The theory of competing risks can be traced back to Daniel Bernoulli (see for example CROWDER, 2001), who, in 1760, examined the consequences on survival, if smallpox could be erased. The threat of smallpox is no longer with us today, but Bernoulli's approach has proven useful elsewhere. Thus, SCHULGEN & SCHUMACHER (1996) proposed an estimator for prolongation of hospital stay due to infection acquired after admittance to hospital using competing risks techniques. Considering the hypothetical situation that infections might (partially) be prevented by vaccination, say, they were able to estimate the extra time spent in hospital. Their approach proved to be superior to

the traditional one of retrospectively stratifying patients into two groups with or without (so-called) nosocomial infection thus ignoring for example that patients discharged early have a lower chance of getting infected (SCHULGEN et al., 2000).

In a similar vein, SCHWARZER et al. (2001) applied competing risks techniques to analyze failure times in total joint replacements. Besides termination of study, the main reason for not observing time to implant failure is usually death of patients. SCHWARZER et al. (2001) argued that treating the latter data as censored is not adequate, since replacements not failing before the end of study are still at risk afterwards, whereas replacements of patients dying during the course of the study are not. Considering replacement failure and death before replacement failure as competing events, they were able to derive an estimator for the failure probability superior to the traditional approach, which treated death before replacement as censoring – the latter method leading to non-plausible results for fictitious data as shown by the authors.

Ongoing research work deals with the question of nosocomial transmissions (as opposed to endogenous infections).

Non- and semiparametric methods have proven an adequate technique in survival analysis, see for example HOUGAARD (2000) for a recent discussion. In particular, local asymptotic normality, usually derived under the assumption of arbitrary local (L_2 -differentiable) families of distributions, is nowadays a common viewpoint in the treatment of semiparametric models, see for example BICKEL et al. (1993). This approach can successfully be applied to competing risks models, see BEYERSMANN et al. (2003) for a recent reference.

In reliability theory competing risks data are usually modelled by considering the minimum of k independent survival times (of different components) and the status of the minimum given by its cause, see for example MANN et al. (1974). It has been debated how useful this approach is in a biometrical context, where such underlying lifetimes may often be hypothetical. In contrast, biometricians usually model competing risks via transition intensities – termed ‘cause specific hazards’ – describing the ‘force of transition’ from the initial state to one of the k absorbing states. In this context the assumption of an L_2 -differentiable family of distributions can be dealt with the isometry of RITOV & WELLNER (1988) and EFRON & JOHNSTON (1990) between L_2 -derivatives and derivatives of the hazard rate. With the use of the aforementioned isometry, BEYERSMANN et al. (2003) derived efficient procedures for competing risks data, formulated in terms of the hazard rate derivative as the (Euclidean) local quantity of interest, even if one starts from a model considering k underlying survival times.

References

- ANDERSEN, P. K., BORGAN, O., GILL, R. D., KEIDING, N. (1993): Statistical models based on counting processes. Springer-Verlag, New York.
- BEYERSMANN, J., MAYER, C.-D., JANSSEN, A. (2004): Efficient rank tests for semiparametric competing risks models. *Metrika*, to appear.
- BICKEL, P., KLAASSEN, C., RITOV, Y., WELLNER, J. (1993): Efficient and adaptive estimation for semiparametric models. John Hopkins Series in Math. Statistics, The John Hopkins Univ. Press, Baltimore.
- CROWDER, M. J. (2001): Classical competing risks. Chapman and Hall, Boca Raton.
- EFRON, B., JOHNSTON, I. (1990): Fisher's information in terms of hazard rate. *Annu. Statist.* **18**, 38–62.
- HOUGAARD, P. (2000): Analysis of multivariate survival data. Springer, New York.
- MANN N. R., SCHAFER R. E., SINGPURWALLA N. D. (1974): Methods for the statistical analysis of reliability and life data. Wiley, New York.
- SCHULGEN, G., KROPEC, A., KAPPSTEIN, I., DASCHNER, F., SCHUMACHER, M. (2000): Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J. Clin. Epidemiol.* **53**, 409–417.

- SCHULGEN, G., SCHUMACHER, M. (1996): Estimation of prolongation of hospital stay attributable to nosocomial infections: new approaches based on multistate models. *Lifetime Data Anal.* **2**, 219–240.
- SCHWARZER, G., SCHUMACHER, M., MAURER, T. B., OCHSNER, P. E. (2001): Statistical Analysis of failure times in total joint replacement. *J. Clin. Epidemiol.* **54**, 997–1003.

2.2 Quantifying model selection uncertainty in survival data (Nicole Augustin)

This is a brief introductory example on one possible approach to accounting for model selection uncertainty. The example data are survival times of 65 myeloma patients of which 17 were censored. There are 16 possible explanatory variables available, of which 6 are binary and 10 are continuous. Selecting the best model out of all possible subsets, i.e. $2^{16} = 65536$ without fitting interactions, is not an easy task. Especially since the effects of most variables are not very strong: 9 out of 16 p-values from Wald statistics in the full model are above 0.1. It appears that this is why these data were used for demonstrating model selection procedures, originally by KRALL et al. (1975) and by many others thereafter including KUK (1984).

Most of the existing literature on these data shows that there is not a clear-cut best model. The various variable selection strategies applied for selecting the best proportional hazard model all yield different best models; see for example KUK (1984). Nevertheless for making predictions, e.g. of the survival probability at a given time point t^* standard methodology uses only one model and ignores the uncertainty attached to the model selection process. We adapt an approach suggested by BUCKLAND et al. (1997) to accounting for such model selection uncertainty in prediction. BUCKLAND et al. (1997) propose to estimate the quantity of interest θ , here the predicted survival probability at t^* , over all θ_j from possible models j : $\hat{\theta} = \sum_j \hat{w}_j \theta_j$. The model weights w_j can be estimated by applying the bootstrap to model selection. Bootstrap samples are created by sampling individuals with replacement from the original data set. Then the weight w_j attached to model j is estimated by the proportion of bootstrap samples in which model j was selected.

We assume there is no prior information available leading to a smaller set of candidate variables in this example. To reduce the number of possible models we add an extra step to the procedure of BUCKLAND et al. (1997). In this additional *first step* we reduce the model space indirectly by choosing a smaller subset of explanatory variables. We apply backward elimination (BE) with a given selection level of 0.05 to bootstrap samples. The number of times each covariate is included in the model, i.e. the inclusion frequency $h(x_i)$, is recorded. Now a subset of variables is selected only containing variables with an inclusion frequency above a more or less arbitrary minimum value, here 0.3. Then we carry out BUCKLAND et al.'s (1997) procedure in the *second step*. That is we carry out another bootstrap re-sampling procedure and apply BE to the subset of variables from the *first step*. Now we record the number of times each model M_i is selected and use these inclusion frequencies $h(M_i)$ as weights w_j . The results given in Table 1 show that the model selection uncertainty is high, 189 different models were selected in the *second step*, of which inclusion frequencies are all below 5%. The 10 models with the highest frequencies include the model selected with backward elimination ($\alpha = 0.05$) as the model with the highest frequency of 4.8%.

We compare predictive performance of our approach with the predictions using the Kaplan-Meier estimate, the full Cox model, and the selected model from backward elimination. The criterion is the estimated expected prediction error, the so called Brier score, at given time points $t^* = 32$ and 66 months (GRAF et al., 1999). Table 2 shows that compared to the prediction with the Kaplan-Meier estimate the improvement is highest for

the two step model averaging approach. But the differences between methods are generally small. For details on the Brier score see Schumacher, M. "Prediction error in survival data" in this manuscript.

In Bayesian statistics there have been extensive developments in model selection uncertainty, see for example DRAPER (1995) and HOETING et al. (1999). Besides major differences in the underlying philosophy there are similarities to the approach proposed here.

Table 1: Results of the model averaging approach applied to the myeloma data set. The second column shows the inclusion frequencies of the explanatory variables $h(x_i)$. These are based on the models selected in 500 bootstrap samples with BE(0.05). The inclusion frequencies $h(M_i)$ of the first 10 selected models are shown in descending order

explan. variables	$h(x_i)$ %	10 models with the highest $h(M_i)$ out of 189									
x_{01}^*	62	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
x_{02}^*	32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{03}^*	49	×	—	—	×	×	—	×	—	×	×
x_{04}^*	30	×	—	—	—	—	—	×	—	—	—
x_{05}^*	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{06}^*	37	×	—	—	×	—	—	—	—	—	—
x_{07}^*	45	×	—	—	×	—	—	×	×	—	×
x_{08}	24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{09}	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{10}	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{11}	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{12}^*	52	×	—	—	×	×	×	×	×	—	—
x_{13}^*	64	×	—	×	×	×	×	×	×	×	×
x_{14}^*	38	—	—	—	—	—	×	—	—	×	—
x_{15}	23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
x_{16}	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$h(M_i)$ %	—	4.8	4.2	4.0	2.8	2.2	2.0	2.0	1.8	1.6	1.6

* Variables with $h(x_i) > 30\%$ and part of the subset of explanatory variables after *step one*.

Table 2: Brier score estimated for the myeloma data

	methods for prediction used		
	Kaplan Meier	BE(0.05)	two step FMA
$\hat{B}\hat{S}(t^* = 32)$	0.24	0.20	0.19
$\hat{B}\hat{S}(t^* = 66)$	0.13	0.13	0.11

References

- BUCKLAND, S., BURNHAM, K. P., AUGUSTIN, N. H. (1997): Model selection: an integral part of inference. *Biometrics*, **53**, 603–618.
- DRAPER, D. (1995): Assessment and propagation of model selection uncertainty (with discussion). *J. R. Stat. Soc., Series B*, **57**, 45–97.

- GRAF, E., SCHMOOR, C., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (1999): Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat. Med.* **18**, 2529–2545.
- HOETING, J. A., MADIGAN, D., RAFTERY, A. E., VOLINSKY, C. T. (1999): Bayesian model averaging: a tutorial (with discussion) *Stat. Sci.* **14**, 382–417.
- KRALL, J., UTHOFF, V., HARLEY, J. (1975): A step-up procedure for selecting variables associated with survival. *Biometrics* **31**, 49–57.
- KUK, A. Y. C. (1984): All subsets regression in a proportional hazards model. *Biometrika*, **71**, 587–592.

2.3 Prediction error in survival data (Martin Schumacher)

Prognostic models for survival or time-to-event data are increasingly used for predictions in routine medical care as well as in patient-orientated clinical research. Examples are ranging from cardiology, intensive care medicine, and oncology up to the prognosis of terminally ill patients. There are two key features that may characterize the inherent difficulties with the use of such predictions. First, it has to be recognized that duration of survival or time to the event of interest itself cannot adequately be predicted. Some recent investigations (e.g. CHRISTAKIS et al., 2000; MUERS et al., 1996; VIGANÓ et al., 1999) show that those prognostic estimates are mostly inaccurate or wrong and are often too optimistic. Second, there seems to be no sound and commonly agreed statistical methodology to assess the accuracy of predictions derived from a survival model or from expert opinion. Instead, ad-hoc approaches as P-values of the logrank test, the likelihood of a corresponding Cox regression model or ROC methodology borrowed from the evaluation of diagnostic tests are commonly used that do not fully capture the specific problems arising from survival or time-to-event data and are thus of only limited value.

Development of a sensible approach for assessing prediction error in survival data is done in two steps. First, prediction is performed in terms of patient-specific survival probabilities $\pi(t|x)$ of being event-free up to time t given the available information on the patient's covariates x known at $t = 0$. This is the best one can do in order to make a prediction for a particular patient based on the available covariate information. Second, prediction error has to be defined as a comparison of observed survival or event status at time t , $Y(t) = I(T > t)$, and the predicted survival probability $\pi(t|x)$ derived from a prognostic model. This yields a meaningful interpretation even if the model is wrong which is important since all prognostic models (derived by statistical methods or based on expert opinion) are bound to be misspecified to some extent. Using the quadratic loss function the expected prediction error is then defined as $E(Y(t) - \pi(t|X))^2$. This quantity is known as quadratic or Brier score which was originally developed for judging the inaccuracy of probabilistic weather forecasts (BRIER, 1950).

For the estimation of this quantity censoring that is most prominent in survival data does not permit a straight forward approach. For the incorporation of censoring, an inverse probability of censoring weighting scheme was used that allows consistent estimation of the expected prediction error both for correctly specified and misspecified models in the presence of censoring (GRAF et al. 1999). Estimated prediction error should be considered as a process in time and allows multiple interpretations (GRAF & SCHUMACHER, 1995).

As an example, the estimated prediction error of a prognostic model for patients with primary node positive breast cancer (SAUERBREI et al., 1999; SCHUMACHER et al., 2003) is displayed that has been derived by means of a Cox regression model. For comparison, the estimated prediction error of the same model but dropping the number of positive lymph nodes as the most important covariate is given yielding a considerable increase. For a benchmark comparison the naive prediction with the pooled Kaplan-Meier estimate where covariate information is completely ignored is also presented (the constant

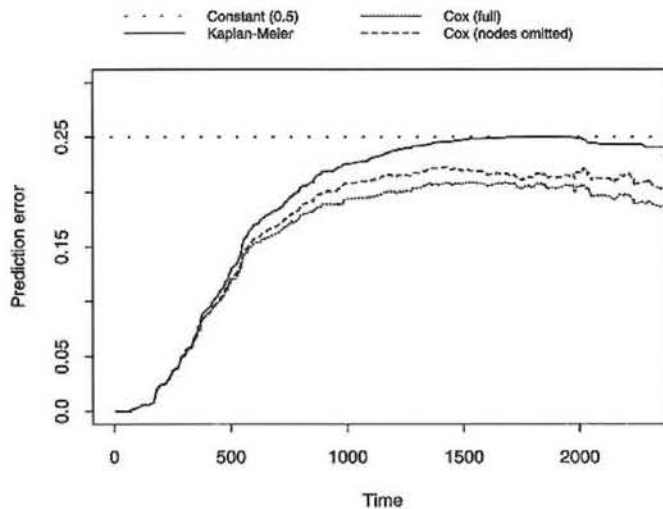


Figure 1: Prediction error for various prognostic models in node-positive breast cancer

prediction $\pi(t|x) = 0.5$ yields a Brier score of 0.25) leading to the conclusion that the predictive performance of the prognostic model calls for further improvement. Finally, it has to be noted that the problem of overoptimistic assessment when the prediction error is estimated from the same data where the prognostic model is derived from has not been mentioned here but is an additional issue of highly practical relevance.

References

- BRIER, G. W. (1950): Verification of forecasts expressed in terms of probability. *Monthly Weather Rev.* **78**, 1–3.
- CHRISTAKIS, N. A., LAMONT, E. B. (2000): Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *Br. Med. J.*, **320**, 469–473.
- GRAF, E., SCHMOOR, C., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (1999): Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat. Med.* **18**, 2529–2545.
- GRAF, E., SCHUMACHER, M. (1995): An investigation on measures of explained variation in survival analysis. *The Statistician* **44**, 497–507.
- MUERS, M. F., SHEVLIN, P., BROWN, J. on behalf of the participating members of the thoracic group of the yorkshire cancer organisation (1996): Prognosis in lung cancer: Physicians' opinions compared with outcome and a predictive model. *Thorax* **51**, 894–902.
- SAUERBREI, W., ROYSTON, P., BOJAR, H., SCHMOOR, C., SCHUMACHER, M. for the German Breast Cancer Study Group (1999): Modelling the effects of standard prognostic factors in node positive breast cancer. *Br. J. Cancer* **79**, 1752–1760.
- SCHUMACHER, M., GRAF, E., GERDS, T. (2003): How to assess prognostic factors for survival data: A case study in oncology. *Meth. Inform. Med.* (in press).
- VIGANÓ, A., DORGAN, M., BRUERA, E., SUAREZ-ALMAZOR, M. E. (1999): The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer. *Cancer* **86**, 170–176.

2.4 Prediction error curves (Thomas Gerds)

Let Y be a real outcome variable and X a p -dimensional vector of potentially predictive covariates. A traditional statistical question is: Which model or method yields the best

predictions for Y based on realizations of X ? Suppose the aim is to quantify the predictive power of a given set of conditional probabilities for Y given X . This question includes the previous question as a special case if the first moment of the conditional probabilities exists and can be interpreted as predictions for Y . Such forecast conditional probabilities could be the result of a regression model that was applied to a learn data-set. Forecast conditional probabilities could also result from a (data-intensive) model building, model selection or model averaging procedure, or, on the other hand, could be obtained in a completely 'data-free' way by using a known prognostic index. For practical purposes it is important to have independent measures of prediction error for unified assessment of any specification of the conditional distribution of Y given X . Direct comparison of competing (statistical) methods for making predictions would then be possible.

Let P be the set of all conditional probability distributions of Y given X , let α be a measurable, on P uniformly integrable function of Y . A general definition of the prediction error of a candidate forecast probability $\pi_x \in P$ is given by the integrated squared distance of $\alpha(Y)$ from the 'prediction' $\pi_x(\alpha) := \int \alpha(y) d\pi(y|x)$:

$$\int (\alpha(y) - \pi_x(\alpha))^2 dP^{Y,X}(y, x).$$

Here $P^{Y,X}(y, x)$ is the underlying joint distribution of (Y, X) . Letting $\alpha(y) = y$ shows that the well-known mean squared error of prediction (MSEP) is an instance of prediction error so defined. If B is a subset of the range of Y , then setting $\alpha(y) = 1(y \in B)$ defines the Brier-Score with respect to B . In the context of probability forecasting (see e.g. DAWID, 1986) B usually has the interpretation of an event (in time) which may or may not occur. Instead of point predictions for Y predictions for the occurrences of the event B are of interest for instance in the field of weather forecasting.

The general definition given above is motivated by examples where observation of Y is censored by some random process, and where as a consequence MSEP is typically not identifiable as a parameter in nonparametric models for the observations. For situations where Y is a right censored survival time the expected Brier-Score with respect to the event $B = (y, \infty)$ was utilized by GRAF et al. (1999) for the assessment of competing prognostic indices. Building on the ideas of Graf we define the following prediction error process on the range space of Y :

$$y \rightarrow PEC(y, \pi) := \int \{1(y, \infty) - \pi_x(y, \infty)\}^2 dP^{Y,X}(y, x).$$

We call a graph of the function a prediction error curve (PEC) for π_x . Clearly, PEC can be computed for any $\pi_x \in P$ and thus comparisons of different forecast conditional probabilities can be compared by opposing the corresponding prediction error curves. The following example illustrates that the real valued measure MSEP can be too crude in particular situations.

Assume that the linear model $Y = 5 + X + \varepsilon$ holds where Y and X are real and ε is a normally distributed random variable with expectation zero and variance one. Let π_1 and π_2 be the conditional distributions corresponding to the linear models $Y = 5 + X + \varepsilon$ and $Y = 5 + 0.1X + \varepsilon$ respectively. Figure 1 shows the points of a test data set which is drawn under the assumed model, together with fits of the two candidate predictions π_1 and π_2 . MSEP is 0.6 for π_1 and 0.4 for π_2 . This indicates better predictive performance for model π_2 opposed to π_1 . Now, integrating the Brier Score process, $\{1(y, \infty) - \pi_x(y, \infty)\}^2$, with respect to the empirical distribution of the 800 test data points yields an estimate of PEC for each model. The graphs of these empirical prediction error processes are displayed together in Figure 2. The fact that the curves cross shows that the superiority of is not uniform on the range of Y .

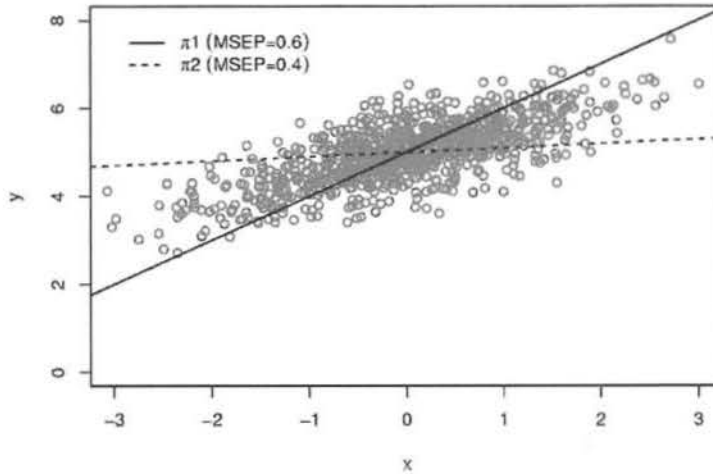


Figure 1: Simulated sample (size = 800) under the assumed model and fitted linear models π_1 and π_2 with different slopes

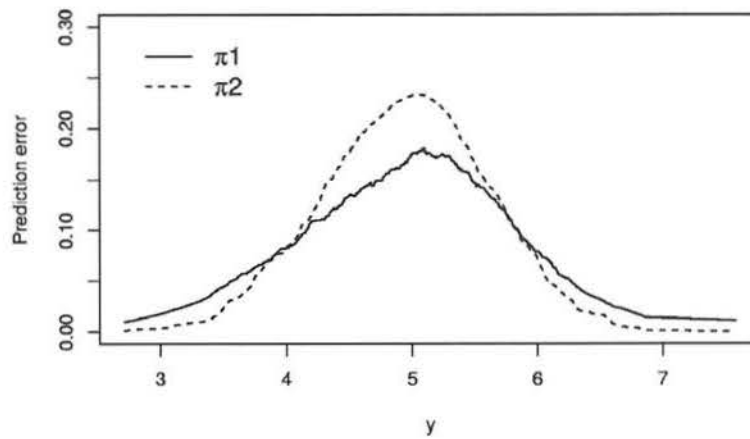


Figure 2: Prediction error curves for π_1 and π_2 showing lower Brier Score for model π_1 in the middle of the range of Y

References

DAWID, A. P. (1986): Probability forecasting. In: Encyclopedia of Statistical Sciences (9 vols. plus Supplement), 7, 210–218.
 GILL, R. D., VAN DER LAAN, M. J., ROBINS, J. M. (1995): Coarsening at random: Characterizations, conjectures and counter-examples. In: LIN, D. Y., FLEMING, T. R. (Eds.), Proceedings of the First Seattle Symposium in Biostatistics, Springer Lecture Notes in Statistics, 255–294.
 GRAF, E., SCHMOOR, C., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (1999): Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. Stat. Med. 18, 2529–2545.

3. Methods for Clinical Trials

The following contributions describe methods for pharmacokinetic data (N. Holländer), multistate models for nosocomial infections (G. Schulgen), methods for the determination of functional relationships with continuous predictors (W. Sauerbrei), multi-state models in cancer (C. Meier-Hirmer), quality of life analysis (M. Olschewski) and tests for bias detection in meta-analysis (G. Schwarzer).

3.1. Analysis of pharmacokinetic data (Norbert Holländer)

The main interest of phase I trials centers around the estimation of the maximum tolerable dose (MTD) of a drug or drug combination in order to determine recommended dose for further investigations. However, especially for new drugs aspects of clinical pharmacology are also often investigated. Typically, the pharmacokinetic behaviour is described by the area under the concentration versus time curve (AUC), the maximal concentration C_{\max} and the time t_{\max} when the maximal concentration is achieved. Further pharmacokinetic parameters are the terminal half-life $t_{1/2}$, the total body clearance CL , which may be interpreted as the rate at which the body is able to remove the drug, and the volume of distribution V_d , which relates a measured concentration to the total amount of drug in the body.

Pharmacokinetic parameters are usually determined by non-compartmental methods or by assuming a multicompartment model in order to describe the behaviour of the drug in the patient's body (GIBALDI, 1984; WAGNER & SEARLE, 1993; SEBER & WILD, 1995). Analysing the pharmacokinetic data of a phase I study on a 1-hour infusion of paclitaxel, a novel antitumor agent, we used a linear two-compartment open model (MROSS et al., 2000). Restricting to the data after the infusion's end (i.e. neglecting the constant infusion rate k_0) the resulting homogeneous system of differential equations leads to the biexponential function

$$C_p(t) = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)$$

where $C_p(t)$ denotes the plasma concentration at time t . As illustrated for a single patient in Figure 1 the plasma concentration versus time profile is described adequately by the estimated function $\hat{C}_p(t)$ (solid line). Pharmacokinetic parameters can be estimated by using the estimates of A , B , α and β . The elimination half-life is obtained by $t_{1/2,el} = \log(2)/\beta$, for example. The concentration of paclitaxel is usually determined by a high-performance liquid chromatography (HPLC), a method that is associated with higher variability with increasing concentration. Therefore, the parameters of the biexponential functions are estimated by weighted nonlinear least squares regression using weights $w = 1/C$ or $w = 1/C^2$, respectively, where C denotes the observed plasma concentration. In our study we used the former weighting scheme. Alternatively to the assumption of a multi-compartment model, the elimination half-life is often estimated by log-linear regression based on the last few observations. This approach is often referred to as model-independent method. However, the data of the paclitaxel study showed that the resulting half-lives depend strongly on the number of observations taken for the analysis. Furthermore, results obtained by the model-independent approach or by the analysis based on compartment-models also depend on the chosen weighting scheme (HOLLÄNDER et al., 1998). It should also be taken into account, that the variability of the estimated pharmacokinetic parameters can be very large.

As mentioned above the analysis of the study was based on the homogeneous model. However, especially in the case of long-term infusions, the infusion time has to be taken into account. Considering the inhomogeneous system of differential equations (i.e. using also k_0), the plasma concentration versus time profile is described by two functions, the

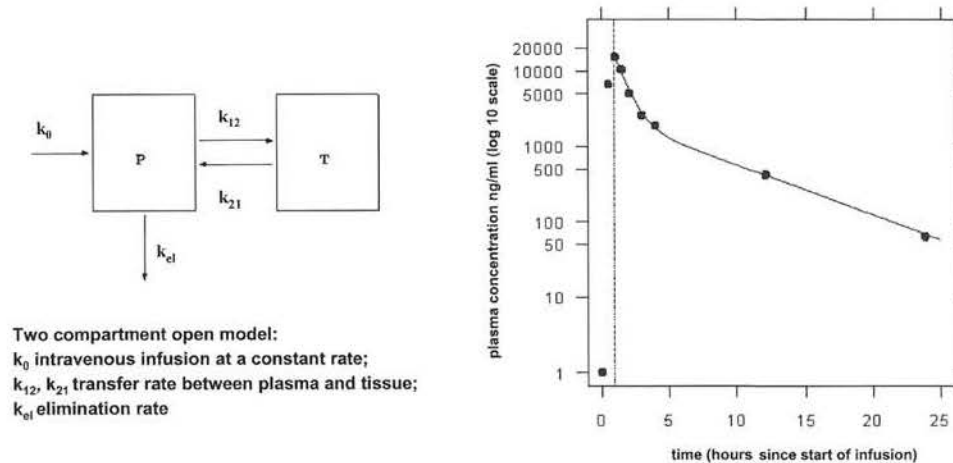


Figure 1: The two-compartment open model and plasma concentration of paclitaxel for a single patient

first for the infusion time and the second for the time after infusion (WAGNER & SEARLE, 1993). Of course there are also more complex models as for example linear three- or four-compartment models or models assuming a nonlinear kinetic. However, in most applications, there are only a few observations available and, therefore, more complex models are not suitable. In these situations one should also consider population based approaches in order to describe the kinetics of a drug (SHEINER & LUDEN, 1978). Since pharmacokinetic parameters describe the distribution and elimination of a drug in the patient's body it is worthwhile to investigate the relationship to the hepatic and biliary function (paclitaxel is metabolised in the liver) and/or hematologic and nonhematologic toxicity. The results can help to find the most appropriate application form.

References

- GIBALDI, M. (1984): Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea & Febiger, Philadelphia, 3rd edition.
- HOLLÄNDER, N., MROSS, K., SCHUMACHER, M. (1998): The influence of different weighting schemes on the calculation of pharmacokinetic parameters for paclitaxel (Taxol), FDM preprint, 50, University of Freiburg.
- MROSS, K., HOLLÄNDER, N., HAUNS, B., SCHUMACHER, M., MAIER-LENZ, H. (2000): The pharmacokinetics of a 1-h paclitaxel infusion, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **45**, 436–470.
- SEBER, G. A. F., WILD, C. J. (1995): *Nonlinear Regression*. Wiley, New York.
- SHEINER, L. B. and LUDEN, T. M. (1978): Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **32**, 185–209.
- WAGNER, J. G., SEARLE, J. G. (1993): *Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist*. Technomic Publication, Lancaster.

3.2 Multistate models for occurrence and impact of nosocomial infections (Gabriele Schulgen)

Modelling disease processes over time is an essential feature in experimental and observational medical studies. In studies designed to analyse risk factors or to compare different treatments the primary variable often is the time until occurrence of important medical

events in the patients' disease course. These medical events constitute states in the disease process and the statistical analysis aims at modelling the disease process by analysing the intensity and probability of transitions among the various states (ANDERSEN et al., 1993). By modelling the effects of covariates on the state specific transition intensities it is possible to identify factors which are influential in the patients' prognosis and to test for treatment effects. The transition probabilities allow statements about the predictive probability for occurrence of events within a given time interval for the individual patient. General multistate models describe disease processes that are characterised by one or more intermediate transient health states and/or several 'competing' absorbing outcome states. The transition intensities between two states can be modelled by proportional hazards regression models, which can be extended to incorporate time-dependent covariates. The transition probabilities can be determined from the transition intensities by product integration. In nonhomogeneous Markov processes a nonparametric estimator for the transition probabilities was proposed by Aalen and Johansen in 1978 as a product limit estimator generalising the Kaplan-Meier estimator for the two-state model (AALEN & JOHANSEN, 1978).

The general viewpoint of multistate models and the application of the respective statistical methods have proven useful in modelling the disease course of intensive care unit patients. In intensive care medicine nosocomial (hospital-acquired) infections are a major medical and economic burden. Application of multistate models enabled us to identify risk factors, construct scoring systems and to evaluate the impact of acquired infections on the duration and outcome of intensive care (e.g. KROPEC et al., 1996). The data set was collected in a cohort study on 756 patients admitted to one of two intensive care units at the University Hospital in Freiburg in 1991–1993 who were monitored daily for the occurrence of infections. The important events in the disease course, which constitute the states in the model, are nosocomial pneumonia (acquired by 16% of the patients), nosocomial sepsis (9%), death (25%) and discharge alive (75%). Based on the risk factors identified in the analysis of the state specific transition intensities scoring systems for nosocomial pneumonia and nosocomial sepsis were constructed which are applicable in clinical routine in intensive care units. Application of the scores helps to identify high-risk patients for whom special treatment is required. The properties of the model were further analysed in an independent validation sample.

The described multistate model was also used to analyse the impact that nosocomial infections have on the duration of hospitalisation (SCHULGEN & SCHUMACHER, 1996; SCHULGEN et al., 2000). The patients' extra stay in hospital attributable to an infection is in general unobservable. To estimate the extra hospital stay we developed two approaches based on the statistical methods for time-to-event data, which can adequately account for the timing of events and the heterogeneity of the patient population. Based on the estimated transition probabilities one approach compares the empirical distribution of the duration of hospitalisation of the study cohort with the hypothetical duration that would result from (partial) prevention of nosocomial infections, i.e. artificial reduction or complete elimination of the infection hazard which is an integral part of the transition probability. The other approach compares the residual hospital stay of currently infected patients with that of currently non-infected patients on the basis of the transition probabilities in the multistate model. Confidence intervals for the extra days in hospital for both approaches are derived by bootstrap resampling techniques. The estimated extra stay attributable to nosocomial pneumonia is 3.4 days (95%-confidence interval 1–6 days). In a simulation study both approaches proved to be superior to ad hoc methods used to date, which either use a simple two-group comparison or matching techniques of infected and non-infected patients. Even matching for length of hospital stay prior to infection cannot completely eliminate the bias of the ad hoc approaches resulting in overestimation of the extra stay. The adequate handling of the timing of the events by statistical methods for multistate models provides the essential basis for derivation of valid estimators for the extra hospital stay.

References

- AALLEN, O. O., JOHANSEN, S. (1978): An empirical transition matrix for non-homogeneous Markov chains based on censored observations. *Scan. J. Stat.* **5**, 141–150.
- ANDERSEN, P. K., BORGAN, O., GILL, R. D., KEIDING, N. (1993): *Statistical models based on counting processes*. Springer-Verlag, New York.
- KROPEC, A., SCHULGEN, G., JUST, H., GEIGER, K., SCHUMACHER, M., DASCHNER, F. (1996): Scoring system for nosocomial pneumonia in ICUs. *Intensive Care Med.* **22**, 1155–1161.
- SCHULGEN, G., SCHUMACHER, M. (1996): Estimation of prolongation of hospital stay attributable to nosocomial infections: new approaches based on multistate models. *Lifetime Data Anal.* **2**, 219–240.
- SCHULGEN, G., KROPEC, A., KAPPSTEIN, I., DASCHNER, F., SCHUMACHER, M. (2000): Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J. Clin. Epidemiol.* **53**, 409–417.

3.3 Combining variable selection with determination of functional relationships for continuous predictors: Modelling prognostic factors in breast cancer (Willi Sauerbrei)

In fitting regression models data analysts are often faced with many predictor variables which may have an influence on outcome. Variable selection strategies are used in order to identify the subset of 'important' predictors. Difficulties associated with the strategies such as sequential procedures (e.g. stepwise or backward procedures) or all-subset selection with different optimization criteria (e.g. Akaike (AIC) or Bayesian (BIC) information criteria) are overfitting and underfitting, biased estimates of the regression parameters of the final model and a lack of reproducibility of the regression parameters in new data (MILLER, 1990); some approaches to investigate these issues by resampling methods are discussed in SAUERBREI (1999). Although subject-matter knowledge should guide selection, some variables will inevitably be chosen mainly by statistical principles – essentially, P-values for including or excluding variables. The definition of a 'best' strategy to produce a model which has good predictive properties in new data is difficult. A model which fits the current data set well may be too much data driven to give adequate predictive accuracy in other settings. A second obstacle to model building is how to deal with non-linearity in the relationship between outcome and a continuous or ordered predictor. Traditionally, for such predictors either a linear functional relationship or a step function after grouping is assumed. The assumption of linearity may be incorrect, leading to a misspecified final model in which a relevant variable may not be included (e.g. because the true relationship with outcome is non-monotonic) or in which the assumed functional form differs substantially from the unknown true form.

Categorisation introduces problems of defining cutpoints, over-parameterization and loss of efficiency (ALTMAN et al., 1994). In any case a cutpoint model is often an inadequate way to describe a smooth relationship. An alternative approach is to keep the variable continuous and to allow some form of non-linearity. Instead of using quadratic or cubic polynomials with the wellknown limitations, a more general family of parametric models have been proposed by ROYSTON and ALTMAN (1994), that is based on so-called fractional polynomial (FP) functions. Here, one, two or more terms of the form X^p are fitted, the exponents p being chosen from a small preselected set of integer and non-integer values. Although only a small number of transformations is considered (7 for FPs of degree 1 and 36 for FPs of degree 2), FP functions provide a rich class of possible functional forms leading to a reasonable fit to the data in many situations. ROYSTON and ALTMAN (1994) dealt mainly with the case of a single predictor, but they also suggested and illustrated an algorithm for fitting FPs in multivariable models. By combining backward elimination with the search for the most suitable FP transformation for continuous predictors SAUERBREI & ROYSTON (1999) propose modifications to this multivariable FP procedure.

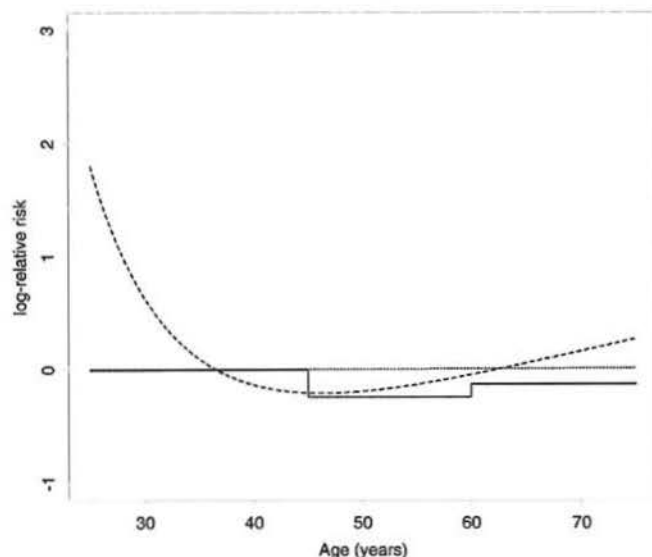


Figure 1: Estimated log relative risk function for age obtained by the FP(- - -), categorization (—) and log-linear (. . .) approach in the breast cancer study

A further extension of the multivariate FP procedure aims to reflect basic medical knowledge of the types of relationship to be expected between certain predictors and risk. SAUERBREI et al. (1999) use this approach to investigate the functional influence of seven standard prognostic factors in a prospective study on node-positive breast cancer patient. They show that the FP approach can provide clearer insight into the nature of the relationship between the values of the factors and the risk of recurrence or death than usual approaches based i) on the assumption of a linear relationship for continuous variables or ii) categorised data (Figure 1). In particular they clearly demonstrate a strong non-linear effect of age on recurrence free survival time and they discuss that the proposed functional form explains the current controversial discussion about the prognostic value of age in the literature. They argue that the controversies are caused by differences concerning the use of other prognostic factors considered in a multivariable framework and by different cutpoints used to define 'young age' for a breast cancer patient. The discussion about the prognostic effect of age is most relevant for the development of prognostic indices and the definition of risk groups that are often used as selection criteria for randomised trials to compare treatment strategies or to guide rational treatment decisions for cancer patients in routine clinical practice.

By using bootstrap resampling ROYSTON & SAUERBREI (2003) investigate the stability of the multivariable fractional polynomial approach. With log-linear models they investigate dependencies among the inclusion fractions for each predictor and among FP functions chosen. They conclude that the multivariable selection algorithm can find stable models despite of the considerable flexibility of the family of fractional polynomials and the consequent risk of overfitting when several variables are considered.

References

- ALTMAN, D. G., LAUSEN, B., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (1994): Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J. Nat. Cancer Inst.* **86**, 829–835.

- MILLER, A. J. (1990): Subset selection in regression. London: Chapman and Hall.
- ROYSTON, P., ALTMAN, D. G. (1994): Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling (with discussion). *Appl. Stat.* **43**, 429–467.
- ROYSTON, P., SAUERBREI, W. (2003): Stability of multivariable fractional polynomial models with selection of variables and transformations: a bootstrap investigation. *Stat. Med.* **22**, 639–659.
- SAUERBREI, W. (1999): The use of resampling methods to simplify regression models in medical statistics. *Appl. Stat.* **48**, 313–329.
- SAUERBREI, W., ROYSTON, P. (1999): Building multivariable prognostic and diagnostic models: Transformation of the predictors by using fractional polynomials. *J. Royal Stat. Soc., Series A*, **162**, 71–94.
- SAUERBREI, W., ROYSTON, P., BOJAR, H., SCHMOOR, C., SCHUMACHER, M. for the German Breast Cancer Study Group (1999): Modelling the effects of standard prognostic factors in node positive breast cancer. *Br. J. Cancer*, **79**, 1752–1760.

3.4 Multi-State Models for the Long-Term Prognosis of Breast Cancer (Carolina Meier-Hirmer)

A characteristic of many oncological trials is the observation of recurrence and/or death after the first diagnosed tumour has been removed. Thus, a model which allows several events should be favoured when modeling the disease development.

We use multi-state models to capture the influence of the first isolated locoregional tumour recurrence (ILRR) on disease development in breast cancer patients. More exactly the ILRR is defined as the appearance of a local or regional recurrence before the diagnosis of distant failure or death. To implement this, one possible model is the disability or illness-death model which has a state structure as shown in figure 1 with four possible states (cf. HOUGAARD, 2000). The patients are followed up after the removal of the first tumour. At the beginning, every patient is free of tumour without having experienced an ILRR (state 1).

Afterwards the patients can experience an ILRR (state 2) or they can die with or without ILRR (state 4 or state 3, respectively). There are three possible transitions: from tumour free to death (transition $(1) \rightarrow (3)$), from tumour free to ILRR (transition $(1) \rightarrow (2)$) and from ILRR to death (transition $(2) \rightarrow (4)$). $\lambda_{13}(t)$, $\lambda_{12}(t)$ and $\lambda_{24}(t)$ denote the corresponding transition hazard functions. t denotes the time from removal of the first tumour.

The prognostic significance of the ILRR of breast cancer has been subject of controversial discussions (see SCHMOOR et al., 2000). One opinion is that the ILRR would not alter the prognosis of these patients if the recurrence was successfully removed. In this case the transition hazard $\lambda_{24}(t)$ should be very high after the occurrence of the ILRR but should fastly approach the hazard function without ILRR ($\lambda_{13}(t)$). The effect of the ILRR would be transitory and has to be considered as time-dependent. Another opinion is, however, that the ILRR is a predictor of the disease development, especially for the appearance of metastases. Given this, the transition hazard $\lambda_{24}(t)$ would be permanently higher than $\lambda_{13}(t)$ after the occurrence of the ILRR. The effect of the ILRR should not vanish directly after its diagnosis.

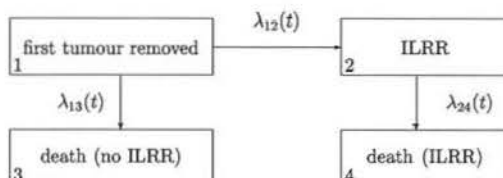


Figure 1: Disability or Illness-Death Model

We use data from four different studies which were all initiated by the German Breast Cancer Study Group (GBSG) in 1983. 2746 patients with primary, histologically proven, non-metastatic breast cancer were recruited (see SCHMOOR et al., 2002).

We use different distributional assumptions to model the transition hazards of the multi-state model, mainly the frequently used Cox model. We examine the effect of different covariates on the transition hazards and the transition probabilities. At time of the primary diagnosis the following data were recorded and categorized when needed: patient's age, menopausal status, number of positive axillary lymph nodes, tumour location, tumour size, histologic tumour grade, oestrogen and progesterone receptor. These covariates are included by estimating the transition hazards in regression models. The ILRR is modeled as time-varying covariate in order to investigate how this event changes the transition hazards. The modeling of time-varying effects are based on EEROLA (1994). To illustrate the effect of the different covariates on the transition probabilities, we plot these probabilities depending on different values of the covariate of interest. E.g. figure 2 illustrates these probabilities for the nodal status which is the most important prognostic factor in our analysis. ($P_{13}(t)$ denotes the probability of being in state 3 at time t when starting in state 1 at time 0, etc.).

It can be seen that the higher the number of positive lymph nodes is, the lower is the probability of surviving without ILRR ($P_{11}(t)$). A high number of positive lymph nodes increases the probability of dying, with or without ILRR ($P_{13}(t)$, $P_{24}(t)$). A slight increase of the probability of having experienced an ILRR at time t can be seen for $t < 7$. Afterwards the probabilities are nearly equal. In general, a high number of positive lymph nodes increases the risk of experiencing an ILRR.

In order to answer the question of the influence of ILRR, we concentrate also on the transition hazard after the ILRR ($\lambda_{24}(t)$). According to our results, the hazard has a high peak after the ILRR has occurred, decreases afterwards but rests on a slightly higher level. We conclude that none of the mentioned opinions can solely explain the underlying mechanism, but that the first approach is the most important one.

In summary, multi-state models are an extension of standard survival analysis. The results of a fitted multi-state model comprise all parameter estimates and allow to make the usual interpretations. Additionally, it is possible to focus on the entire disease development.

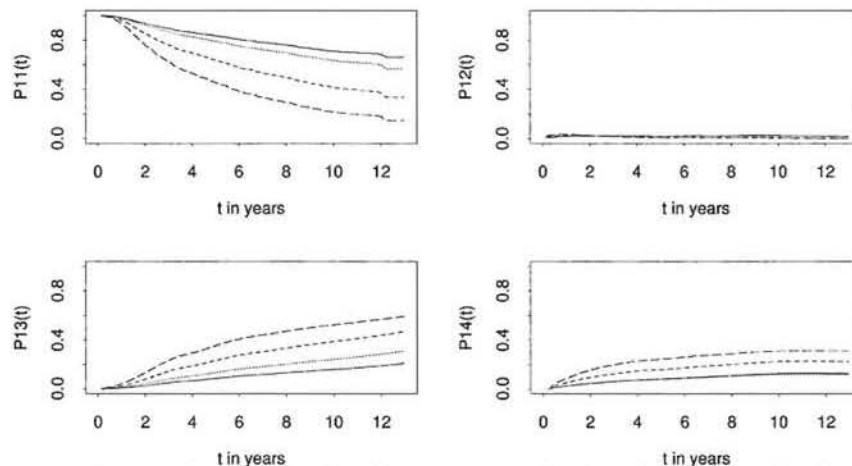


Figure 2: The estimated Stage Occupation Probabilities for different lymph node status (solid = 0, dotted = 1–3, tiny dashed = 4–9, roughly dashed ≥ 9)

References

- EEROLA, M. (1994): Probabilistic Causality in Longitudinal Studies. Springer, New York.
- HOUGAARD, P. (2000): Analysis of Multivariate Survival Data. Springer, New York.
- SCHMOOR, C., OLSCHESKI, M., SAUERBREI, W., SCHUMACHER, M. (2002): Long-term follow-up of patients in four prospective studies of the German Breast Cancer Study Group (GBSG): A summary of key results. *Onkologie* **25**, 143–150.
- SCHMOOR, C., SAUERBREI, W., BASTERT, G., SCHUMACHER, M. (2000): Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: Results of four prospective studies. *J. Clin. Oncol.* **18**, 1696–1708.

3.5 Quality of life analysis in clinical trials (Manfred Olschewski)

The subjective assessment of the impact of treatments on the individual patient using quality of life (QoL) questionnaires (OLSCHEWSKI et al., 1988; DEHAES et al., 1996) has become standard practice in clinical research (SCHUMACHER et al., 1991; OLSCHESKI et al., 1994). The adequate sampling plan for obtaining QoL data is that of a classical repeated measurement design. A suitable analysis of such data could rely on well-known statistical procedures based on linear or generalized linear models, if mortality, drop-out and/or censoring did not occur (ZEE & PATER, 1991; OLSCHESKI & SCHUMACHER, 1990). With respect to drop-out it has been observed that patients with either an extremely good or an extremely poor QoL will have a higher likelihood of refusing to respond to a QoL questionnaire. On the extreme, questionnaires not available due to mortality clearly are not missing at random. Estimation in the situation of informative missing data can be severely biased, especially when complete case analyses are applied, but also when methods assuming missing at random are used (BERNHARD & GELBER, 1998).

In this situation an integration of QoL measurements into the conventional survival analysis methodology that accounts for censoring seems sensible (OLSCHEWSKI, 1998). The most straightforward application of a combined analysis of time and quality is by definition of an additional QoL-oriented endpoint like, for example, reaching a deterioration in QoL of a certain amount. The time until this state is reached may be measured with an appropriate sampling plan and then analyzed by the classical methods of survival analysis. In this way it is possible to assess for example a patient's time spent alive with an acceptable QoL. Such an approach may be extended by defining more than one QoL state inbetween the optimal QoL state and death. Suitable stochastic processes may be defined by modelling the times spent in the different states and the transition probabilities from one state to another. Markov-type models have been proposed for comparable situations (OLSCHEWSKI & SCHUMACHER, 1990).

From the viewpoint of survival analysis it seems appealing to combine length of survival and QoL into one single endpoint described as quality-adjusted survival (QAS) time. Originally, QAS times have been introduced in the field of decision analysis where they usually are called quality-adjusted life years (QUALYs). This approach is again, but now rather implicitly, based on the stochastic process formulation of the QoL process. Different QoL states are defined only for the purpose of producing weights accompanying the time the patient spent in that state. QAS times are then defined by multiplying each period of the individual survival time with the weight corresponding to the QoL assessment the patient reported for it or a general utility assessment, and then summing up these weighted times. In this way the number of different time variables representing the transition times from one state to another, are condensed into one time variable representing a new qualityadjusted time scale. The most important application of QAS times has been introduced by GELBER et al. (1989) with their definition of Q-TWiST (Quality-adjusted-Time Without Symptoms and Toxicity). A natural approach for an analysis would be to use the QAS time of each patient instead of the conventional survival time

and then apply usual methods of survival analysis. A simple treatment comparison could be based on a comparison of the distribution functions of the QAS times for each treatment. If all QAS times were observed, this methodology would be straightforward. However, it was noted (GELBER et al., 1989) that, when censored observations occur, the use of QAS times can lead to seriously biased estimates of the corresponding QAS probabilities. They show that transforming the original survival time scale to a QAS time scale introduces informative censoring. A reason for this bias is the fact that patients with low QoL weights can only slowly accumulate their QAS time and will therefore more likely have earlier censoring than those with higher QoL weight. The inclusion of a relatively too large proportion of patients with poor QoL in the 'early' risk set leads to an underestimation of the corresponding hazard function for QAS time. Recently, ZHAO & TSIATIS (1997) proposed a consistent estimator for the distribution of QAS times applying the method of weighted estimating equations.

A different solution that avoids the bias in the estimation of the distribution of QAS times introduced by the informative censoring is by a partitioned survival analysis (GELBER et al., 1989). This is principally applicable, when QoL states can be defined such that patients may pass the QoL states only in an descending order. In this application QAS times are not calculated on an individual basis, but, instead, mean marginal transition times for each health state are calculated by integrating over the corresponding survival functions. Mean QAS times estimated for different patient groups can be used for treatment comparisons. If the choice of appropriate weights for the health states is in doubt, a threshold utility analysis provides an informative way to display how changes in the QoL weights influence trial results based on the definition of corresponding QAS times. Decisions on an overall treatment superiority might also be based on an optimality of one treatment over another for all possible weights, or at least in a markedly larger area.

In conclusion, the analysis of QoL on its own should preferably be supplemented by sensitivity analyses using the combination of length and quality of survival through QAS times.

References

- BERNHARD, J., GELBER, R. D. (EDS.) (1998): Workshop on missing data in quality of life research in cancer clinical trials: practical and methodological issues. *Stat. Med.* **17**, 511–796.
- DEHAES, J. C. J. M., OLSCHESKI, M., FAYERS, P., VISSER, M. R. M., CULL, A., HOPWOOD, P., SANDERMAN, B. (1996): Measuring the quality of life of cancer patients with the Rotterdam Symptom Checklist (RSCL). A manual. Northern Centre for Healthcare Research, NCH series 9, Groningen.
- GELBER, R. D., GELMAN, R.S., GOLDBIRSCHE, A. (1989): A quality-of-life oriented endpoint for comparing therapies. *Biometrics* **45**, 781–795.
- OLSCHESKI, M. (1998): Quality of life and survival analysis. In: ARMITAGE, P., COLTON, T. (eds): *Encyclopedia of Biostatistics*. John Wiley & Sons, Chichester, 5, 3613–3618.
- OLSCHESKI, M., SCHULGEN, G., SCHUMACHER, M., ALTMAN, D. G. (1994): Quality of life assessment in clinical cancer research. *Br. J. Cancer* **70**, 1–5.
- OLSCHESKI, M., SCHUMACHER, M., (1990): Statistical analysis of quality of life data in cancer clinical trials. *Stat. Med.*, **9**, 749–769.
- OLSCHESKI, M., VERRES, R., SCHEURLEN, H., RAUSCHECKER, H. (1988): Evaluation of psychosocial aspects in a breast preservation trial. *Recent Results Cancer Res.* **111**, 258–269.
- SCHUMACHER, M., OLSCHESKI, M., SCHULGEN, G. (1991): Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat. Med.* **10**, 1915–1930.
- ZEE, B., PATER, J. (1991): Statistical analysis of trials assessing quality of life. In: OSOBA, D. (ed). *Effect of Cancer on Quality of Life*. CRC Press, Boca Raton, pp. 113–124.
- ZHAO, H., TSIATIS, A. A. (1997): A consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time. *Biometrika* **84**, 339–348.

3.6 Statistical tests for the detection of bias in meta-analysis (Guido Schwarzer)

The use of systematic reviews including meta-analysis as a statistical method to combine individual trial results has rapidly grown in the medical field. One reason for this development is the huge number of over 2 million articles published in about 10,000 medical journals per year. The practice of evidence-based medicine (SCHWARZER et al., 2000), i.e. the integration of individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research, is not feasible without condensing this huge amount of information. Various sources of bias affecting the reliability of systematic reviews have been discussed in the literature; including publication bias as a predominating factor (BEGG & BERLIN, 1988). Other potential sources of bias in a meta-analysis include language bias (EGGER et al., 1997), i.e. the selective publication of significant results in English language journals, and the inclusion of non-randomized trials (BLETTNER et al., 1999). As bias may be prevalent in any systematic review, the analysis of bias should be an integral part in this kind of research.

A funnel plot (LIGHT & PILLEMER, 1984), i.e. a scatter plot of the estimated treatment effect and a measure of the precision of the treatment estimate, is commonly used to check informally the presence of bias in a meta-analysis. Typically, the total sample size or the inverse of the estimated variance is used as a measure of precision. For both measures, the display looks like a funnel if no bias exists showing decreasing fluttering with increasing precision. Asymmetry in the funnel plot is taken as an indication of bias in the meta-analysis. An example of a funnel plot is displayed in the upper part of Figure 1 with the inverse of the standard error as measure of precision. In this example, the visual assessment of the funnel plot seems sufficient for the detection of bias. However, in practice, bias in meta-analysis may not be as obvious and a formal analysis of bias is necessary. Statistical test procedures for the detection of bias can be utilized for this purpose.

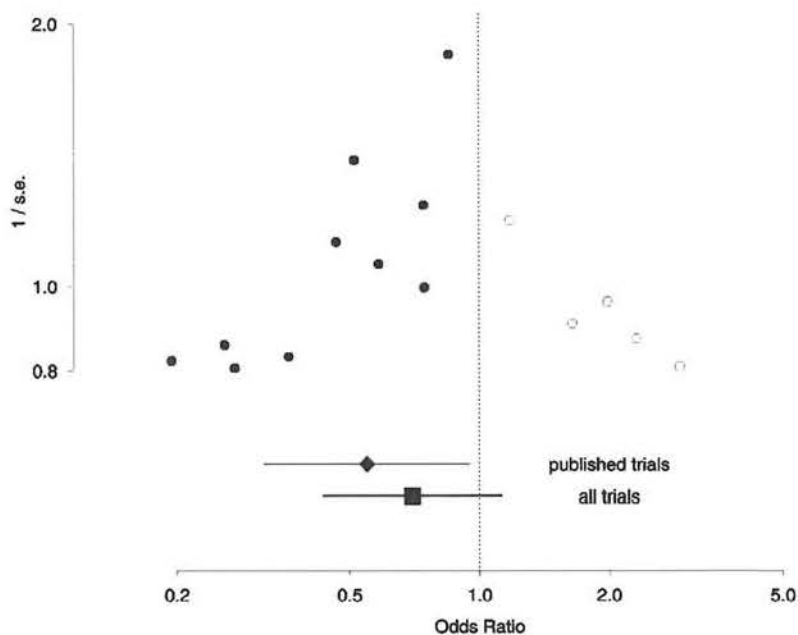


Figure 1: Funnel plot of simulated data set; published trials are indicated by filled dots; result of meta-analyses included in the lower part of the figure

Two statistical tests, published in the nineties, have been used for the detection of bias in meta-analysis in a number of medical applications: a rank correlation test (BEGG & MAZUMDAR, 1994) and a test based on a linear regression of the standard normal deviate on precision (EGGER et al., 1997). For both tests, the variance of the treatment effect in each single trial is of central importance. Binary outcomes are typically used in medical applications with the relative risk or odds ratio as measures of treatment effect. The logarithm of these relative effect measures is often taken to calculate an overall treatment effect (FLEISS, 1993). Accordingly, the asymptotic variance of the log relative risk or log odds ratio is utilized in tests of bias in meta-analysis. The statistical properties of the rank correlation and linear regression test have not been examined in a systematic manner so far (CARLIN, 2000). Especially, the usefulness of these tests in meta-analyses with binary outcomes is questionable. Results of a simulation study evaluating these tests show a tendency of anti-conservatism for both tests in meta-analysis with sparse binary data (SCHWARZER et al., 2002).

References

- BEGG, C. B., BERLIN, J. A. (1988): Publication bias: a problem in interpreting medical data. *J. Royal Stat. Soc., Series A*, **151**, 419–445.
- BEGG, C. B., MAZUMDAR, M. (1994): Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, **50**, 1088–1101.
- BLETTNER, M., SAUERBREI, W., SCHLEHOFER, B., SCHEUCHENPFLUG, T., FRIEDENREICH, C. (1999): Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.*, **28**, 19.
- CARLIN, J. B. (2000): Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting [letter]. *Stat. Med.*, **19**, 753–761.
- EGGER, M., SMITH, G. D., SCHNEIDER, M., MINDER, C. (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br. Med. J.* **315**, 629–634.
- EGGER, M., ZELLWEGER-ZAHNER, T., SCHNEIDER, M., JUNKER, C., LENGELER, C., ANTES, G. (1997): Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*, **350**, 326–329.
- FLEISS, J. L. (1993): The statistical basis of meta-analysis. *Stat. Meth. Med. Res.* **2**, 121–145.
- LIGHT, R. J., PILLEMER, D. B. (1984): *Summing up. The science of reviewing research.* Harvard University Press, London.
- SCHWARZER, G., ANTES, G., SCHUMACHER, M. (2002): Inflation of type I error rate in two statistical tests for the detection of publication bias in meta-analyses with binary outcomes. *Stat. Med.* **21**, 2465–2477.
- SCHWARZER, G., GALANDI, D., ANTES, G., SCHUMACHER, M. (2000): Meta-Analysen randomisierter klinischer Studien, Publikations-Bias und Evidence-Based Medicine (EBM). *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **31**, 1–21.

4. Applied Statistics

This section gives an overview of some applied projects of the department. There are contributions on equivalence findings in an ophthalmological study (J. Schulte Mönting), on biomarker data in breast cancer (A. Caputo), about a study of ozone effects on children's lung function (G. Ihorst), about pharmacoepidemiological methods for registry data (J. Schlingmann), and on magnesium in pine needles (Monica Musio).

4.1 The problem of subsequent equivalence statements (Jürgen Schulte Mönting)

Presumably every working statistician knows this situation: he tries to break bad news gently to a clinician that analysis of his data yielded no significant result, and the clin-

ician comforts himself with the phrase “no result is another type of result”. Again and again the statistician has to give a short course in equivalence (RÖHMEL, 1998).

However, even to an experienced biometrician it may happen that he cooperates from the beginning and plans a nice study with the standard null hypothesis of no treatment effect, but afterwards it turns out that either the authors of the study were taken in over-optimistic precursor results or, even worse, they did not consider it necessary to reveal their underhand doubts about the effect estimators.

One, admittedly a bit sophisticated, example of the latter type shall be presented in the following. The EO Study (GERLING et al., 2003) was initiated by J. Gerling and G. Kommerell (Department of Neuroophthalmology, University Hospital Freiburg). The disease under study was endocrine ophthalmopathy (EO); the therapy retrobulbar radiation in two arms with 2,4 Gy and 16 Gy, respectively. For ethical issues, no placebo arm was included; the low dose arm was thought of as a pseudo-placebo during the planning phase.

From published results of different precursor studies, the following rationale was developed. There are five measures of severity of the disease:

- subjective impairment (visual analogue scale, VAS)
- front segment of the face (VAS, two raters)
- exophthalmos (sum of both eyes)
- vertical mobility (sum of both eyes)
- volume of ocular muscles (sum of 4 Mm.rect.)

With respect to each of these five parameters, there is a certain rate of responders who experience systematic improvement, while the remainder shows only accidental fluctuation. Further, the variance within the group of responders is markedly higher than in the group of non-responders.

The primary objective of the study was to compare the two arms with respect to efficiency, the secondary objective was to prove efficacy in either arm. The latter target was of minor importance due to the lack of a placebo control. The statistical analysis plan provided Wilcoxon tests (rank sum and signed rank, respectively) for each of the five parameters on the 1% level (as an implicit Bonferroni correction). Sample size calculation was performed by means of simulations for a range of assumptions about response rates, effect size and variance inflation.

The results were as unexpected as unequivocal: significant improvement of subjective impairment in both arms, no other significant effects, no difference between the arms. In view of the missing placebo control, the question arises whether the two radiation doses are equally effective or equally ineffective. But, first and foremost: are they equivalent?

In general, there is no objection to switching from a test for differences to a test for equivalence. The three hypotheses $\{\mu_1 - \mu_2 = 0\}$, $\{\mu_1 - \mu_2 < -c\}$, $\{\mu_1 - \mu_2 > +c\}$ exclude each other and may be tested simultaneously without adjusting α . This fact is essentially used when constructing a $(1 - 2\alpha)$ confidence interval as a computationally convenient device to perform a genuine (not onesided) level α equivalence test (WESTLAKE, 1972). Unfortunately, our hypotheses cannot be reduced to this simple form. First, the Bonferroni correction has to be discarded (insufficient power is the main objection against α -adjustment). But even for one single endpoint there is no shift alternative which can be described by one single parameter.

Thus, a proper equivalence statement could not be constructed. But how to convince or, at least, persuade those clinicians who believe in their higher dose treatment? In any case, there is the possibility to disclose the power calculation and to argue that one might have seen the effect if there were a considerable one. On the other hand, the considerations presented above are a bit difficult to explain and even more difficult to be understood by the target group. Thus, we chose to perform a canonical discriminant

analysis including all available measurements (baseline, after treatment and follow-up) and to present a scatter plot of the first and second canonical variable.

This is, admittedly, a more psychological than statistical, nevertheless impressive argument: no one dares to find any group differences. We are aware that we have to be grateful for such a pronounced result and sympathize with those colleagues who are lost with some in-between effect.

References

- GERLING, J., KOMMERELL, G., HENNE, K., LAUBENBERGER, J., SCHULTE MÖNTING, J., FELLS, P. for the TAO Multicenter Study Group (2003): Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **55**, 182–189.
- RÖHMEL, J. (1998): Therapeutic equivalence investigations: statistical considerations. *Stat. Med.* **17**, 1703–1714.
- WESTLAKE, W. J. (1972): Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. *J. Pharm. Sci.* **61**, 1340–1341.

4.2 The use of a post-randomization variable as a predictive variable in preoperative chemotherapy (Angelika Caputo)

The data on hand stems from a breast cancer trial where patients were treated with four cycles of preoperative chemotherapy and were randomized to additional preoperative application of tamoxifen or not (VON MINCKWITZ et al., 2001). Surgery was performed after the completion of chemotherapy. The binary primary endpoint was pathologic complete response (pCR) of the primary breast tumor which is defined as no microscopic evidence of residual viable tumor cells in all resected specimens of the breast. Standard prognostic factors including status of hormonal receptors and axillary lymph nodes, tumor size and grading, and menopausal status have already been investigated. In the main analysis, treatment effect and predictive values of these baseline prognostic factors have appropriately been estimated within a standard logistic regression model. At the time of surgery about 9.7% of the patients had a pCR, and hormonal receptor and nodal status turned out to be the strongest baseline predictors for pCR.

In such preoperative designs, the response of tumor to therapy can be monitored by palpation or by imaging methods like ultrasound. In this study, the size of the breast tumor area was approximated before each cycle of chemotherapy by a two-dimensional palpation measurement. We go further into the question whether these measurements, especially the palpation result after two cycles which was measured shortly before application of the third cycle, can be used to identify individuals with suboptimal response to therapy. This is done by investigating the predictive value of the palpation result before the third cycle for pCR. Note, that the variable of interest was not measured at baseline but chronologically later than the other prognostic factors as illustrated in Figure 1.

A graphical chain model seemed to be adequate to cope with the situation on hand. The prognostic factors measured at randomization are pure influencing variables. The palpation result before third cycle is a so-called intermediate variable which can on the one hand be influenced by the variables measured at baseline and by the treatment arm and on the other hand can have an input on the pure response variable pCR. The dependence structure is illustrated by Figure 1. In a recursive system of logistic regression models it can be checked whether the pure influencing variables have a direct input on pCR or an indirect influence via the intermediate variable. Detailed applications of graphical chain models can be found in DIDELEZ et al. (2002) and CAPUTO et al. (2003).

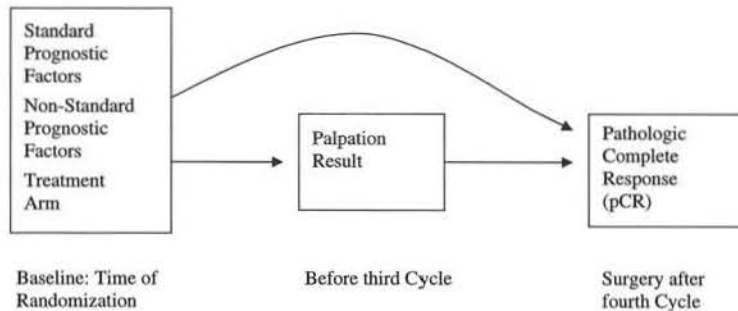


Figure 1: Dependence Chain

Another approach (HELLER, 2001) picks up the idea that an intermediate variable serves as a surrogate for measured baseline and also for unmeasured prognostic factors. It investigates whether an adjustment of treatment effect for the surrogate variable will increase efficiency of the treatment effect estimation provided that the surrogate is more strongly associated with the primary endpoint than the observed baseline prognostic factors. The surrogate is typically a function of the baseline prognostic factors and treatment assignment, i.e. part of the treatment effect is manifested through the surrogate. HELLER (2001) proposes the use of a transformation which makes the surrogate independent from treatment. Thus, a second research question in this framework could be formulated: Can the palpation result before third cycle serve as a surrogate in the sense of Heller? The graphical model approach described above was consulted to answer this question.

In the data on hand, the analysis showed that 52% of the patients responded to therapy in the sense that a reduction of the tumor area of 50% or more was detected by palpation before the third cycle. In addition to the standard prognostic factors, different predictive markers as Her2neu, KI67, P53, and BCL2 have been included into the regression model. Although response before the third cycle was noticeably associated with pCR, the variable did not capture enough information coming from standard and non-standard prognostic factors to serve as a global surrogate. Most of the prognostic factors appeared to have strong direct influence on pCR. The role of indirect influences via the potential surrogate seemed to have less importance. In a logistic regression model, only one of the predictive markers was observed to have a markable predictive value on response before third cycle.

References

- CAPUTO, A., FORAITA, R., KLASSEN, S., PIGEOT, I. (2003): Undernutrition in Benin – an analysis based on graphical models. *Soc. Sci. Med.* **56**, 1693–1703.
- DIDELEZ, V., PIGEOT, I., DEAN, K., WISTER, A. (2002): A comparative analysis of graphical interaction and logistic regression modelling: self-care and coping with a chronic illness in later life. *Biometrical J.* **44**, 410–432.
- HELLER, G. (2001): An adjustment for a post-randomization variable in the comparison of two treatments for survival. *Stat. Med.*, **20**, 3475–3485.
- MINCKWITZ VON, G., COSTA, S. D., RAAB, G., BLOHMER, J.-U., EIDTMANN, H., HILFRICH, J., MERKLE, E., JACKISCH, C., GADEMANN, G., TULUSAN, A. H., EIERMANN, W., GRAF, E., KAUFMANN, M. for the German Preoperative Adriamycin-Docetaxel and German Adjuvant Breast Cancer Study Group (2001): Dose-dense Doxorubicin, Docetaxel, and Granulocyte colonystimulating factor support with or without Tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: A randomized, controlled, open phase IIb study. *J. Clin. Oncol.* **19**, 3506–3515.

4.3 Short-term and medium-term effects of ozone on children's lung function (Gabriele Ihorst)

In the area of environmental epidemiology, interest focuses on the effects of ambient ozone on children's lung function and the development of asthma, asthmatic symptoms and allergy. The University Children's Hospital Freiburg conducted a longitudinal study, in which school children from six cities located in the Black Forest were enrolled at the age of 7 or 8 years (1st or 2nd classes) and followed for 3.5 years. An earlier, smaller study had already shown ozone effects on children's health (ULMER et al., 1997; KOPP et al., 1999). From spring 1996 until autumn 1999 1101 pupils from elementary school were examined by lung function tests (3 per year) and skin prick tests, and questionnaires that were filled by the parents. Here we describe some major aspects of the study and the statistical methods applied to derive the results.

The main question to be answered by the study was concerned with possible short-term effects of ozone, but effects of other pollutants like particulate matter (PM10) are also considered. 'Short-term' refers to a time interval of 24 hours (ozone) or 96 hours (PM10) preceding lung function measurement; exposure is then determined for each child individually as the maximum concentration measured at a fixed monitoring site.

We thus have a repeated measurement design with up to 1101 clusters (children) and up to 11 measurements per cluster. The statistical method applied is LIANG & ZEGER's (1986) generalized estimation equations, which allows a common analysis of all measurements. The key feature of this method is the assumption of a working correlation matrix which reflects the block diagonal structure of the observations and does not need to be correctly specified – but the involvement of the working correlation matrix leads to parameter estimates, where the asymptotically correct distribution can be derived. This is especially important for measurements like children's lung functions where a strong correlation (about 0.8) within each cluster may be observed.

One might argue that this kind of longitudinal design is not necessary for our purposes, but it offers advantages: seasonal aspects of air pollution effects may be investigated within the same group of children (which eliminates the mixture of cohort effects and seasonal effects which would be present if different children had been measured at different time points), and it offers the opportunity to address further questions, e.g. the investigation of longer-lasting effects of air pollution. Evaluation of such effects is more difficult than that of short-term effects since the number of confounders is increasing with the time interval between lung function measurements (cf. DOCKERY & BRUNEKREEF 1996). We chose the following approach: we calculated growth rates (differences between consecutive measurements divided by the number of days between), and analysed the impact of medium-term ozone exposure, where medium-term ozone exposure is determined as the mean value of ozone measurements in a half-year interval, or it may be described more roughly as coming from one city included in the study. Results of these analyses are published for an equivalently conducted Austrian study (FRISCHER et al., 1999) and for a common analysis of the first two years of our study and the Austrian study (KOPP et al., 2000); Figure 1 illustrates the key message of lower lung volume increase in summer (test 1 → 2 and 3 → 4) in the high ozone area and vice versa in winter (test 2 → 3). The final common analysis of both studies is ongoing.

Finally, the collection of more than 10,000 lung function measurements from children aged between 6 and 12 years allows the evaluation of reference values. Reference value equations have been published by several study groups; their intention is to provide a means for classifying a child's pulmonary health state taking height and sex into account. Of course, modelling has to be done carefully: already slight deviations will have consequences for the physician's evaluation (BAARS et al., 2001).

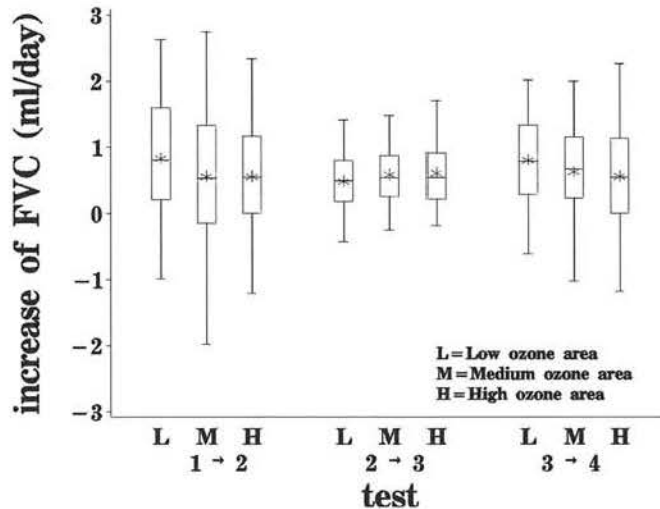


Figure 1: Increase of Forced Vital Capacity (FVC) dependent on area and season

References

- BAARS, J. C., IHORST, G., FORSTER, J., FRISCHER, T., KARMAUS, W., HENSCHEN, M., KUEHR, J. (2001): Lungenfunktionsreferenzwerte im Schulalter. *Pneumologie* **55**, 72–78.
- DOCKERY, D. W., BRUNEKREEF, B. (1996): Longitudinal studies of air pollution effects on lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154**, 250–256.
- FRISCHER, T., STUDNICKA, M., GARTNER, C., TAUBER, E., HORAK, F., VEITER, A., SPENGLER, J., KUEHR, J., URBANEK, R. (1999): Lung function growth and ambient ozone. A three-year population study in school children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 390–396.
- KOPP, M. V., BOHNET, W., FRISCHER, T., ULMER, C., STUDNICKA, M., IHORST, G., GARTNER, C., FORSTER, J., URBANEK, R., KUEHR, J. (2000): Effects of ambient ozone on lung function in children over a two-summer period. *Eur. Respir. J.* **16**, 893–900.
- KOPP, M. V., ULMER, C., IHORST, G., SEYDEWITZ, H. H., FRISCHER, T., FORSTER, J., KUEHR, J. (1999): Upper airway inflammation in children exposed to ambient ozone and potential signs of inflammation. *Eur. Respir. J.* **13**, 1391–1395.
- LIANG, K. Y., ZEGER, S. L. (1986): Longitudinal analysis using generalized linear models. *Biometrika* **73**, 13–22.
- ULMER, C., KOPP, M. V., IHORST, G., FRISCHER, T., FORSTER, J., KUEHR, J. (1997): Effects of ambient ozone exposures during the spring and summer of 1994 on pulmonary function of schoolchildren. *Pediatr. Pulmonol.* **23**, 344–353.

4.4 Rare adverse events: pharmacoepidemiological methods for registry data (Jürgen Schlingmann)

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but life-threatening disorders mainly caused by drugs. The center for documentation of severe skin reactions was established in 1990. The aim of the study is to ascertain all hospitalized cases of TEN, SJS and erythema exsudativum multiforme majus (EEMM) in the Federal Republic of Germany. The registration of all cases of severe skin reactions should allow to evaluate incidence and prevalence, as well as to document the demographic characteristics, the role of infection and drug intake in the past history of patients with TEN, SJS and EEMM. The study is structured as an intensive reporting system. The Dokumentationszentrum regularly contacts all hospitals and departments that

Table 1: Relative risk estimates (RR) of case-control and case-crossover analysis for some drugs of interest (373 cases, 1720 controls), with 95% confidence intervals (CI)

Drug	RR case-control 95%-CI		RR case-crossover 95%-CI	
Allopurinol	5.8	(3.1–10.8)	3.3	(1.0–14.9)
Sulfonamides	117	(28–489)	13	(3.9–81)
Phenytoin	20.3	(5.8–71.3)	0.7	(0.1–4.0)
Paracetamol	3.2	(2.3–4.5)	3.3	(1.8–6.4)

are thought likely to treat hospitalized patients with severe skin reactions. More than 1700 hospitals are contacted including 1300 departments of internal medicine with intensive care facilities (MOCKENHAUPT & SCHÖPF, 1997).

We included in the analysis of the International SCAR-study, a case-control study with hospital controls, as cases only patients who developed the skin reaction when not hospital inpatients, and whose reactions were validated and classified as SJS and TEN by an expert committee. Controls were patients admitted to the same hospital for an acute illness or for an elective procedure not suspected to be related to drug use. They were matched to cases by age, sex, and hospital admission. For all cases and controls an index day was estimated – i.e. the day when the skin reaction or other acute illness started. The period of previous drug intake was calculated based on this index day (ROUJEAU et al., 1995).

In 1991 MACLURE (1991) published a new version of analyzing a case series under the name case-crossover in relation to crossover studies. A case-control design involving only cases may be used when brief exposure causes a transient change in risk of a rare acute-onset disease. The design resembles a retrospective non-randomized crossover study but differs in having only a sample of the base population-time. The average incidence rate ratio for a hypothesized effect period following the exposure is estimable using the Mantel-Haenszel estimator.

The theoretical development of the case-crossover design with a frequency approach depends on the assumption of a cohort study. The patient's usual frequency of drug intake is only based on a truncated follow-up interval, i.e. just on a sample of the much longer time he would have been followed up in a prospective cohort study. Thus, the analysis of a case-crossover study may be viewed as a pooled analysis of retrospective cohort studies each with a sample size of one. Methods of rate ratio estimation appropriate for sparse follow-up data are used (VIBOUD et al., 2001).

However for drugs with a long induction period (between 7 and 63 days) like Allopurinol and Phenytoin there is not enough information in the control period in the case-crossover design and thus the risk estimates seem to be implausible (Table 1). Similar results as in the case-control design can be seen for Paracetamol, which is mainly given for short term periods.

In conclusion, the case-crossover design can be an alternative to the case-control study, particularly for the analysis of the registry data, because there is no further need to ascertain controls. This approach depends heavily on the validity of the crucial assumption of transient risk of the drug. Drug induced SJS and TEN are mainly observed for first time users of the suspected drug, and therefore this assumption does not seem to be valid. An additional disadvantage of the case-crossover design is the smaller power as compared to the classical case-control study.

References

- MOCKENHAUPT, M., SCHÖPF, E. (1997): Cutaneous drug reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr. Opin. Dermatol.* **4**, 269–275.

- MACLURE, M. (1991): The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events, *Am. J. Epidemiol.* **133**, 144–153.
- ROUJEAU, J. C., KELLY, J. P., NALDI, L., RZANY, B., STERN, R. S., ANDERSON, T., AUQUIER, A., BASTUJI-GARIN, S., CORREIA, O., LOCATI, R. (1995): Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, *N. Engl. J. Med.* **333**, 1600–1607.
- VIBOUD, C., BOELLE, P. Y., KELLY, J., AUQUIER, A., SCHLINGMANN, J., ROUJEAU, J. C., FLAHAULT, A. (2001): Comparison of the statistical efficiency of case-crossover and case-control designs: Application to severe cutaneous adverse reactions. *J. Clin. Epidemiol.* **54**, 1218–1227.

4.5 Space-modelling of the needle losses in the forest of Baden-Württemberg (Monica Musio)

Since the 1980s the forest health status has been monitored in Baden-Württemberg using different survey schemes. A number of different possible influential factors have been investigated. A justification for these monitoring programmes is the hypothesis that the current deterioration of forest health is of a chronic nature. The deterioration is meant to be caused by acidification and the washing out of essential alkaline macro nutrients in the root area which has a negative influence on forest nutrition and this finally causes the loss of needles and leaves (MINISTERIUM LÄNDLICHER RAUM BADEN-WÜRTEMBERG, 1993). The hypothesis on the order of dependence is:

soil condition → forest nutrition → crown condition.

The data analysed in this study are from the Survey of Emission Impact and Forest Nutrition carried out by the Forest Research Center Baden-Württemberg (Forstwirtschaftliche Versuchsanstalt) in 1994 in which 800 locations on a 4 × 4 km grid two random trees are sampled to check the health status of the forest. This survey is characterised by measurements of the nutrients in the needles of the trees. Sampling of forest nutrition is very time consuming and costly; surveys of this kind were only undertaken in three years since 1980. A number of other possible influential factors have been investigated. We will consider in the following 27 possible explanatory variables. The primary objective of this study will be to consider the biological processes causing tree deterioration. In particular the spatial relationships between location attributes (e.g. height, aspect of slope), soil condition, forest nutrients and crown condition will be investigated. The main aim is to find a set of *best* predictors for the defoliation assessment and to identify an appropriate statistical tool for such a model. As a consequence we will be able to give information to improve the current monitoring program and to assess the importance of the nutrients sampling. A further goal is to produce spatial predictions of the health status of the forest in areas where no sample was obtained. Maps of needle losses are needed for forest management purposes, for instance to decide which areas of the forest need some treatment. We envisage that the developed techniques are general enough to allow the application to data from other regions.

As an indicator of the state of deterioration of the forest we consider the needle losses which are recorded as a percentage estimated by eye. It is common practice in forest science to categorise trees based on the percentage of needle losses into healthy trees (less than 10%), intermediate trees (between 10 and 25%) and damaged trees (more than 25%). We define the random variable Y taking the value 0 if the tree is healthy, 1 if it is an intermediate tree and 2 if it is damaged.

Our aim is to explore the statistical relationships of the tree crown condition by means of some explanatory variables (categorical and numerical) available and in a way to take into account the spatial correlation of the data. One possible powerful tool which has the advantage to satisfy the required conditions in a flexible way is the Generalised Additive Mixed Model (GAMM, see FAHRMEIR & TUTZ, 1994; LIN & ZHANG, 1999).

Given a set of covariates, GAMMs suppose that the distribution of the response variable Y belongs to the exponential family with mean μ linked to the predictor by $\eta = h(u)$

$$\eta = \beta_1 \omega_1 + \dots + \beta_p \omega_p + f_1(x_1) + \dots + f_m(x_m) + \varphi$$

where

- β_1, \dots, β_p are parameters of linear effects of covariates or factors ($\omega_1, \dots, \omega_p$) to have this unified notation we introduce dummy variables for each factor;
- $f_1(x_1), \dots, f_m(x_m)$ are smooth functions of continuous covariates (x_1, \dots, x_m)
- φ is a spatial effect which allows to model the effect of unobserved variables correlated in space (or in time).

Model selection refers to the problem of using the data to select a model from a potential list of candidate models. Model selection is carried out using stepwise selection with *STATA*. The model retained is:

$$\eta = \beta \text{ Tree species} + f_1(\text{age of the tree}) + f_2(\text{altitude}) \\ + f_3(\text{Ca}) + f_4(\text{Mn}) + \varphi.$$

where Ca is the Calcium and Mn is the Manganese in the needles.

To do inference within the selected model we choose a Bayesian approach which furnishes an attractive inference method in Generalised linear and additive mixed models for space problems and has recently been used in forestry applications (DIAZ-AVALOS et al., 2001; FAHRMEIER & LANG, 2001).

In a Bayesian context all unknown functions and parameters are considered as random variables. If θ is the vector of such unknown quantities (in our case $\theta = (\beta, f_1(), \dots, f_4(), \varphi)$) Bayesian inference is based on the posterior distribution of θ given the data $y = (y_1, \dots, y_n)$,

$$\pi(\theta | y) = p(\theta, y) \pi(\theta) / \int p(\theta, y) \pi(\theta) d\theta,$$

where $p(\theta, y)$ is the likelihood and $\pi(\theta)$ is the prior probability which describes the belief on θ prior to the data being observed. Since the posterior is intractable analytically and numerically, inference is carried out with Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulation (see GILKS et al. (1994) for a good introduction on MCMC techniques).

For the choice of the priors and the implementation of the MCMC algorithm used in this study see AUGUSTIN et al. (2003). All computations in the Bayesian context have been carried out with the package *BayesX* available under:

<http://www.stat.uni-muenchen.de/~lang>.

Figure 1 shows posterior means with 95% credible regions estimated for the age, altitude, calcium (Ca) and Manganese (Mn) in the needles. As we expect younger trees show lower needle losses than older ones. Concerning the altitude, it seems that the number of trees damaged increases considerably above 800 meters. High values of Manganese, which may be an indication of the pollution, imply also a bigger percentage of needle losses. The impact of Calcium does not seem to be very important, because the credible region is quite large. Concerning the effect of tree type, it seems that fir are more damaged than spruce (see Table 1).

In figure 2 we have the posterior mean of the spatial random effect φ . Black colour indicates a 95% negative credible region, white indicates a positive confidence region

Table 1: Estimated effect of tree type.

tree type	post. mean	2.5% quant	97.5% quant
fir	0.535	0.261	0.796

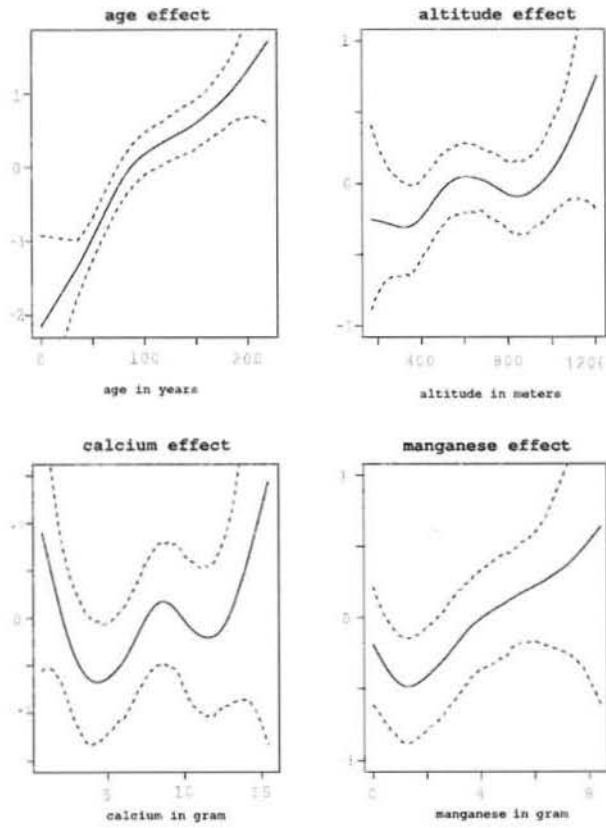


Figure 1: Posterior mean of the non linear effects with 95% credible regions



Figure 2: Posterior mean of the spatial effect: white colored (black colored) indicates strictly positive (strictly negative) 95% credible regions

for the spatial effect. The map reveals distinct patterns which indicate that in some regions (for instance in the Black Forest) the damage of the forest is not completely explained by the trend of the model.

A further goal of this study will be to produce spatial predictions of the status of the forest in unsampled areas. For spatial prediction we will use a simpler model selected by a reduced set of explanatory variables (the only ones which are available at any grid location).

References

- AUGUSTIN, N., LANG, S., MUSIO M., VON WILPERT, K. (2003): Space-modelling of the needle losses in the Baden-Württemberg forest. (Manuscript)
- DIAZ-AVALOS, D. L., PETERSON, E., ALVARADO, S., FERGUSON, A., BESAG, J. (2001): Space-time modelling of lightning-caused ignitions in the Blue Mountains, Oregon. *Cancer J. For. Res.* **31**, 1579–1593.
- FAHRMEIR L., LANG, S. (2001): Bayesian inference for generalised additive mixed models based on Markov random field priors. *Appl. Statist.* **50**, 201–220.
- FAHRMEIR, L., TUTZ, G. (1994): *Multivariate Statistical Modelling Based on Generalised Linear Models*. Springer-Verlag.
- GILKS, W. R., RICHARDSON, S., SPIEGELHALTER, D. J. (1996): *Markov Chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall, New York
- HASTIE, T., TIBSHIRANI, R. (1990): *Generalised Additive Models*. Chapman and Hall, London.
- LIN, X., ZHANG, D. (1999): Inference in generalised additive mixed models using smoothing splines. *J. Royal Stat. Soc. B*, **61**, 381–400.
- MINISTERIUM LÄNDLICHER RAUM BADEN-WÜRTTEMBERG (1993): *Dokumentation neuartiger Waldschäden in Baden-Württemberg*. Schriftenreihe der Landesforstverwaltung Baden-Württemberg, **73**, 231 S.

5. Umsetzung der Ergebnisse angewandter medizinischer Statistik

Eine wichtige und herausfordernde Aufgabe besteht neben der Entwicklung und Anwendung statistischer Methoden auch in der aktiven Beteiligung an der Diskussion mit dem medizinischen Fachpublikum und der Öffentlichkeit über die Konsequenzen, die sich aus der Durchführung klinischer Studien ergeben sollten. Der vorliegende Abschnitt gibt Aktivitäten der Abteilung und des Deutschen Cochrane Zentrums auf diesem Gebiet wieder. Der erste Beitrag diskutiert die Notwendigkeit randomisierter Studien zur hochdosierten Chemotherapie bei Brustkrebs (C. Schmoor). Drei weitere Beiträge beleuchten die Rolle des Deutschen Cochrane Zentrums und der internationalen Cochrane Collaboration im Wissenschaftstransfer (G. Antes), in der ärztlichen Ausbildung (Y. Falck-Ytter) und bei der Patienteninformation (B. Lang).

5.1 Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom – wie Forschung nicht in die Praxis umgesetzt werden sollte (Claudia Schmoor)

Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (HD-CT) beim Mammakarzinom wurde in den vergangenen 15 Jahren zunehmend eingesetzt. Bis heute ist jedoch kein Nachweis der Überlegenheit der HD-CT im Vergleich zu einer konventionell dosierten Standard-Chemotherapie (SD-CT) erbracht. Mitte der 90er Jahre war gerade beim Mammakarzinom ein enormer Anstieg in der Anwendung der HD-CT zu verzeichnen. Der Grund dafür lag darin, dass vielfach ein unkritischer Glaube in Berichte bestand, die die guten Ergebnisse von hochdosistherapierten Fallserien historischen Kontrollen gegenüberstellten, also Ergebnissen von Patienten, die in

der Vergangenheit mit konventionell dosierter Chemotherapie behandelt worden waren. Als ein Beispiel seien hier die Resultate der größten Fallsérie von der Duke University dargestellt (PETERS et al., 1997). 85 Patientinnen wurden zwischen 1987 und 1991 mit HD-CT behandelt. Dem wurden zum Vergleich Patientinnen gegenübergestellt, die in den achtziger Jahren im Rahmen von Studien der amerikanischen Studiengruppe CALGB mit SD-CT behandelt worden waren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren zeigte sich eine 5-Jahres Überlebensrate der 85 mit HD-CT behandelten Patientinnen von 73%, während die entsprechenden Raten der konventionell behandelten Patientinnen zwischen 45% und 57% lagen. Diese Resultate sehen auf den ersten Blick sehr viel versprechend aus, sind aber natürlich in keiner Weise ein Beweis dafür, dass die Hochdosistherapie der konventionell dosierten Therapie überlegen ist.

Die allgemeinen Probleme, die bei solchen nicht-randomisierten Vergleichen bestehen, sind wohl bekannt. Vergleiche mit historischen Kontrollen tendieren grundsätzlich dazu, die neue Behandlung zu favorisieren, da sich diagnostische Möglichkeiten mit der Zeit verbessern und somit Krankheiten früher erkannt werden. Bei der Bewertung der Hochdosistherapie bestehen aber noch zusätzliche Probleme. Patientinnen, die diese Therapie erhalten, sind aufgrund des toxischen Potentials der Behandlung sehr stark selektiert. Die Patientinnen müssen normalerweise in sehr gutem Allgemeinzustand sowie jünger als 60 Jahre alt sein, und Begleiterkrankungen müssen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wird in den Publikationen nur über Patientinnen berichtet, die die Therapie erfolgreich abgeschlossen haben, d. h. die per se schon eine bestimmte Zeit überlebt haben müssen. Diese Problematik wurde in mehreren Untersuchungen auch empirisch illustriert (siehe SCHMOOR & SCHUMACHER, 1999) und belegt die Notwendigkeit prospektiv randomisierter Studien.

Obwohl von wissenschaftlicher Seite in den 90er-Jahren oft betont wurde, dass die HD-CT noch im experimentellen Stadium sei, wurde sie in der öffentlichen Meinung häufig bereits als Standardtherapie angesehen. Das führte zu dem zentralen Problem, dass viele Patientinnen und auch Kliniker die Therapie befürworteten und sich an randomisierten Studien nicht beteiligten. Die Rekrutierung von Patientinnen in diese Studien war schwierig, da die Therapie auch außerhalb von Studien angeboten wurde.

Ende der 90er-Jahre wurden dann erste Ergebnisse randomisierter Studien publiziert. RODENHUIS et al. (1998) berichteten über 81 Patientinnen, die zwischen HD-CT und SD-CT randomisiert worden waren. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von vier Jahren betrug die rezidivfreie Überlebensrate in beiden Therapiearmen etwa 55%, d. h. es konnte kein Unterschied zwischen den Therapien nachgewiesen werden. Diese Studie ist jedoch sehr klein und somit nicht dafür geeignet, Unterschiede moderater Größe nachzuweisen, die jedoch durchaus von klinischer Relevanz sind. Die Studie war angelegt, um einen Unterschied in den rezidivfreien Überlebensraten nach vier Jahren von 30% im Standard-Arm zu 60% im HD-Arm nachzuweisen. Aus der Tatsache, dass hier kein Unterschied zwischen den Therapiearmen nachgewiesen werden konnte, lässt sich also lediglich folgern, dass ein Unterschied dieser Größenordnung mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vorhanden ist.

Beim Kongress der American Society for Clinical Oncology (ASCO) im Jahre 1999 wurden dann mit einem Schlag heiß erwartete Ergebnisse von drei weiteren randomisierten Studien vorgestellt. Eine der Studien zeigte eine Überlegenheit der Hochdosistherapie bei 154 Patientinnen (Bezwođa, 1999). Die beiden anderen Studien (PETERS et al., 1999; THE SCANDINAVIAN BREAST CANCER STUDY GROUP, 1999) an 783 bzw. 525 Patientinnen konnten keine Unterschiede nachweisen, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass beide Studien nicht Endresultate sondern Zwischenauswertungen zeigten. Die Nachbeobachtungsdauer war bei beiden zu kurz und die Anzahl Ereignisse zu gering, so dass auf Gleichheit der Therapien nicht geschlossen werden darf. Man kann sagen, dass zu dieser Zeit die bestehende Verwirrung zur Frage des Effekts der HD-CT beim Mammakarzi-

nom durch die Veröffentlichung dieser zum Teil zu früh durchgeführten Analysen nur größer geworden ist. So erschien im Lancet (LANCET, 1999) am Tage der ASCO Konferenz ein Editorial mit dem Titel „*Chaos surrounds high-dose chemotherapy for breast cancer*“, aus dem ein Kernsatz lautet: „*The story of high-dose chemotherapy for breast cancer is turning into a classic example of how not to turn research into practice*“.

Das „Chaos“ rund um die Hochdosistherapie nahm weiter seinen Lauf. Zu Beginn des Jahres 2000 stellte sich heraus, dass der einzige oben genannte beim ASCO-Kongress vorgetragene Bericht über einen Überlegenheitsnachweis der HD-CT gegenüber der SD-CT (BEZWODA, 1999) aufgrund einer groben Datenfälschung zustande gekommen war (WEISS et al., 2000) und somit als nicht erbracht zu werten ist.

Bis heute wurden weitere Ergebnisse randomisierter Studien veröffentlicht, die jedoch kontrovers und teilweise aufgrund kleiner Patientenzahlen oder zu kurzem Follow-Up noch nicht aussagekräftig sind. Somit ist die Frage nach der Wertigkeit der HD-CT im Vergleich zur SD-CT auch nach 15 Jahren Einsatz dieser Therapie an mehreren 10,000 Patientinnen weiterhin offen. Eine definitive Antwort wird erst mit Hilfe einer gut durchgeführten Meta-Analyse aller randomisierten Studien möglich sein.

Als Methodiker kann man hier nur das Fazit ziehen, dass es sich um ein trauriges Kapitel der Brustkrebsforschung handelt. Die Frage nach der Wertigkeit der Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom ist ein Beispiel, bei dem in der Entscheidungsfindung der Ärzte die subjektive Einschätzung vielfach stärker wog als die vorhandene Evidenz. Zunächst war die Beteiligung an randomisierten Studien behindert durch den voreiligen Glauben an die Überlegenheit der Hochdosistherapie. Später, nach Publikation von frühen Auswertungen randomisierter Studien, war die Beteiligung an randomisierten Studien behindert durch den voreiligen Glauben an die fehlende Überlegenheit der Hochdosistherapie. Die konsequente Forderung muss also sein: Solange der therapeutische Nutzen einer neuen Therapie nicht durch ausreichend große, qualitativ hochwertige randomisierte Studien belegt ist, sollten alle Patienten nur in entsprechenden Studien behandelt werden.

Literatur

- BEZWODA, W. R. (1999): Randomised, controlled trial of high dose chemotherapy (HD-CNV/p) versus standard dose (CAF) chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **17**, No. 11s, 21d.
- LANCET (1999): Chaos surrounds high-dose chemotherapy for breast cancer. *Lancet* **353**, 1633.
- PETERS, W. P., DANSEY, R., KLEIN, J., BERRY, D. (1997): High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. In: SALOMON, S. E. (Ed.). *Adjuvant Therapy of Cancer VIII*. Lippincott, Philadelphia, 117–122.
- PETERS, W., ROSNER, G., VREDENBURGH, J. et al. (1999): A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: Preliminary results of CALBG 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. *J. Clin. Oncol.* **17**, No. 11s, 21b.
- RODENHUIS, S., RICHEL, D. J., VAN DER WALL, E., SCHORNAGEL, J. H., BAARS, J. W., KONING, C. C., PETERSE, J. L., BORGER, J. H., NOOIJEN, W. J., BAKX, R., DALESIO, O., RUTGERS, E. (1998): Randomized trial of high-dose chemotherapy and haematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. *Lancet* **352**, 515–521.
- SCHMOOR, C., SCHUMACHER M. (1999): Methodological arguments for the necessity of randomized trials in high-dose chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **54**, 31–38.
- THE SCANDINAVIAN BREAST CANCER STUDY GROUP 9401 (1999): Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high dose chemotherapy with CTCb supported by autologous bone marrow stem cells versus dose escalated and tailored FEC therapy. *J. Clin. Oncol.* **17**, No. 11s, 21c.
- WEISS, R. B., RIFKIN, R. M., STEWART, F. M., THERIAULT, R. L., WILLIAMS, L. A., HERMAN, A. A., BEVERIDGE, R. A. (2000): High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* **355**, 999–1003.

5.2 Das Deutsche Cochrane Zentrum und seine Rolle im Wissenschaftstransfer (Gerd Antes)

Die Cochrane Collaboration (CC) ist ein internationales Netzwerk mit dem Ziel, die Evidenz aus kontrollierten, randomisierten klinischen Studien in systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews, SR) zusammenzufassen, diese aktuell zu halten und zu disseminieren. Da SRs eine überragende und unverzichtbare Rolle im Wissenstransfer in die medizinische Praxis spielen (ANTES et al., 1999), ist die Arbeit der CC untrennbar verbunden mit den Konzepten der Evidenzbasierten Medizin (EbM), die sich gerade den systematischen Rückgriff auf die bestverfügbare wissenschaftliche Evidenz für die Praxis auf die Fahnen geschrieben hat (SACKETT et al., 2000).

Die wesentlichen Tätigkeiten des Deutschen Cochrane Zentrums (DCZ) liegen darin, im Kontext der CC an der Aufbereitung der international vorhandenen Evidenz mitzuarbeiten und diese im deutschsprachigen Raum zugänglich zu machen (www.cochrane.de). Methodische Arbeiten, das Verfassen von SRs, Mitarbeit in medizinischen Projekten, Schulungen und Workshops sowie die systematische Verbreitung von Konzepten im EbM-Umfeld (z. B. ANTES et al., 2001) nehmen den größten Raum ein. Im Mittelpunkt steht dabei immer die internationale Einbindung, die in diesem Themengebiet unverzichtbar ist und ohne die die Entwicklung des hiesigen Cochrane Zentrums in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Das DCZ ist seit 1997 eine registrierte Entität der CC und wird gegenwärtig maßgeblich vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

Der Praxistransfer und die Anwendung von Erkenntnissen aus klinischen Studien haben in den letzten Jahren unter dem Schlagwort EbM eine enorm verstärkte Aufmerksamkeit erlangt. Darunter zeigt sich heute ein weites Spektrum an Ansätzen und Methoden, die beanspruchen, die Prozesse des Wissenstransfers zu verbessern (SACKETT et al., 2000). Aus Sicht einer wissenschaftlich orientierten Medizin ist selbsterklärend, dass den Ergebnissen valider, patientenorientierter klinischer Studien dabei eine tragende Rolle zukommt.

Aus dieser Perspektive öffnet sich ein Feld methodischer Probleme und größtenteils unbeantworteter Fragen, die weit über die methodischen Grundlagen einzelner klinischer Studien hinausgehen, diese jedoch sehr wohl widerspiegeln. Die EbM-Konzepte sind einerseits hilfreich, bekannte Methodik und Techniken in nutzgerechterer Darstellung in die Anwendung zu bringen. Andererseits – und von großer Bedeutung – bringt der Blick auf die Verzahnung von Forschung und Anwendung Schwachstellen zutage, wenn man den gesamten Bogen von der einzelnen Studie bis hin zur klinischen Entscheidung konsequent aus dieser Perspektive betrachtet. Dies hat zu einer Vielzahl an Arbeiten geführt, die sich einerseits der Verwertung medizinischen Wissens aus Studien selbst und andererseits der Methodik in den einzelnen Schritten des Transferprozesses widmen.

Um das Wissen bzw. die Evidenz über eine bestimmte Intervention nutzbar zu machen, sind die global verfügbaren Erkenntnisse, die durch Studien unterschiedlicher Designs und unterschiedlicher Qualität generiert wurden, zu identifizieren, in ihrer Validität zu bewerten und in geeigneter Weise zu synthetisieren. In allen Schritten ist eine gleichermaßen hohe Qualität gefordert, die multidisziplinär neben der Medizin und Biostatistik auch die Medizininformatik und Bibliothekswissenschaften herausfordert. Übergeordnete methodische Richtschnur ist die Minimierung potentieller Biasquellen.

Für die Datenbasis ist eine möglichst umfassende, systematische Literatursuche (elektronisch und manuell) erforderlich (LEFEBVRE et al., 2001). Die übliche Forderung nach systematischem Einschluss nichtenglischsprachiger Quellen sowie unveröffentlichter Studien ist durch jüngere Untersuchungen relativiert worden (EGGER et al. 2003). Eine allgemeine Regel ist allerdings nur schwer aufzustellen, da die Auffindbarkeit, die Studienqualität und mögliche Biasursachen in den einzelnen Fachgebieten sehr unterschiedlich

sein können und diese sich zusätzlich auch noch in diversen Kultur- und Sprachräumen sehr unterscheiden.

Wenig Einigkeit gibt es bisher über die adäquate Bewertung der Studienqualität. Eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass man nicht auf Summenscores vertrauen sollte, sondern die Komponenten einzeln betrachtet (JUNI et al., 1999), ohne dass für deren Gewichtung einheitliche Empfehlungen existieren. Weitere methodische Herausforderungen liegen in der Formalisierung von Entscheidungsregeln, um die zumeist visuellen Verfahren objektiver und nachvollziehbarer zu machen. An zentraler Stelle wäre hier eine Entscheidungsunterstützung zu nennen, wann die vorliegende Evidenz als ausreichend für die Bewertung eines Verfahrens angesehen werden kann („Abbruchregel“). Ebenso wichtig ist die Frage der Zusammenfassung von randomisiert erzeugter Information mit nichtrandomisierter Information, die vor allem in Zusammenhang mit der Kritik von randomisierten Studien immer wieder aufgeworfen wird.

Die Relevanz aller Komponenten des Syntheseprozesses über die Statistik hinaus spiegelt sich darin wider, dass sich inzwischen der Oberbegriff „systematische Übersichtsarbeit“ etabliert hat, mit einer statistischen Komponente „Metaanalyse“, die die statistische Zusammenfassung in einem gewichteten Mittel bezeichnet. Für die Review-Arbeit bleibt die zentrale Frage weiterhin unbeantwortet, wieviele Reviews nötig sind, um die relevanten Interventionen in der gesamten Medizin zu erfassen. Die Zielvorgaben der CC basieren auf pragmatischen Argumenten, hauptsächlich der Machbarkeit aufgrund des bisher erzielten Zuwachses an Reviews. Eine zuverlässigere Schätzung der erreichbaren Reviewzahl hängt sowohl von der Breite eines Reviews („splitting or lumping“), also der inneren Struktur, wie auch von äußeren Faktoren wie der akademischen Anerkennung und Finanzierung ab. Dazu kommt die Frage, wie sich die notwendige Aktualisierung aufgrund neuer Evidenz gestaltet, die von der CC als gegenwärtig einziger Organisation explizit als Ziel benannt ist.

Um die routinemäßige Nutzung von Evidenz als Kernanliegen der EbM zu verbessern, unterstützt das DCZ diesbezügliche Tätigkeiten und speziell den Aufbau von Strukturen, die für Wissensbasierung der medizinischen Versorgung notwendig sind. Kooperationen beziehen sich im Wesentlichen auf die vier Bereiche (1) Ärztliche Tätigkeit, (2) Patienten und Konsumenten von Gesundheitsinformation, (3) Institutionen und Organisationen des Gesundheitssystems, (4) Klinische Forschung. Das Arzt-Patienten-Verhältnis, Planung, Begutachtung, Erstattungsfragen, Forschungsplanung, Priorisierung von Themen, die Planung einzelner Studien sowie Voten von Ethikkommissionen sollten sich gleichermaßen auf valide, leicht zugängliche Information über die verfügbare Evidenz stützen können.

Aufgrund der praktischen Grenzen der Nutzung von Originalliteratur haben sich im vergangenen Jahrzehnt Systeme zur nutzerspezifischen Verdichtung entwickelt. Systematische Übersichtsarbeiten als Zusammenfassungen bezüglich Wirksamkeit oder Testgenauigkeit werden als HTA-Reports (Health Technology Assessment) bezeichnet, wenn sie über die innere Validität (z. B. efficacy) hinaus gesundheitsökonomische Bewertungen beinhalten und die Realisierung unter den Alltagsbedingungen des jeweiligen Gesundheitssystems betrachtet wird (PERLETH et al., 2001). Klinische Leitlinien präsentieren vorhandene Evidenz als Empfehlungen für die Entscheidungsunterstützung in der ärztlichen Tätigkeit. Einzelne Leitlinien gründen sich oft auf eine Vielzahl Reviews und sind wesentlich breiter angelegt als Reviews, um den Entscheidungssituationen gerecht zu werden (COOK, 1997). Für Patienten und Konsumenten werden in zunehmendem Maß entsprechend didaktisch geeignete Informationen angeboten (häufig im Internet), die im Kern der Aussagen ebenfalls auf die gleiche wissenschaftliche Evidenz bauen sollten, wenn sie als evidenzbasiert bezeichnet werden sollen (HAYNES et al., 2002).

Anders als in den angloamerikanischen Ländern, den Niederlanden und Skandinavien ist die Entwicklung der EbM in Deutschland noch sehr jung und hat nicht die Entstehungs-

geschichte aus der klinischen Epidemiologie heraus. Hierzulande wurde die EbM erstmals 1996 in größerem Zusammenhang thematisiert, so z. B. auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS). Die moderne Begriffsprägung erfolgte in Kanada auch erst 1992, allerdings nach einer vieljährigen Entwicklung, beginnend mit A. Cochranes bahnbrechendem Buch von 1971 (COCHRANE, 1971) und den grundlegenden Arbeiten an der McMaster Universität um schon vor 1980. Das breite Spektrum der Tätigkeiten des DCZ über den engen Fokus der CC hinaus erklärt sich aus dieser historischen Situation. Eine Konsequenz aus diesen Aktivitäten war die Gründung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (www.ebm-netzwerk.de), das dieses historisch bedingte Vakuum in Deutschland mit zu füllen sucht.

Literatur

- ANTES, G., BASSLER, D., GALANDI, D. (1999): Systematische Übersichtsarbeiten: Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Deutsches Ärzteblatt 96, Ausgabe 10. Seite A-616.
- ANTES, G., EGGER, M. (2001): Consort Statement: Neufassung will den Verlauf von Studien transparenter machen. Deutsches Ärzteblatt 98, Ausgabe 17, Seite A-1101.
- CLARKE, M., OXMAN, A. D. (eds.) Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.6. [updated January 2003]. In: The Cochrane Library, Issue 1.
- COCHRANE, A. L. (1971): Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. The Nuffield Provincial Hospitals Trust.
- COOK, D. J. (1997): The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann. Intern. Med.* 127, 210–216.
- EDWARDS, E., GLYN, E. (2001): Evidence-based Patient Choice. Inevitable or impossible? Oxford University Press, New York.
- EGGER, M., JUNI, P., BARTLETT, C., HOLENSTEIN, F. and STERNE, J. (2003): How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? *Empirical study. Health Technol. Assess.* 7.
- HAYNES, R. B., DEVERAUX, P. J., GUYATT, G. H. (2002): Physicians' and patients' choices in evidence based practice. Evidence does not make decisions, people do. *Br. Med. J.* 324, 1350.
- JUNI, P., WITSCHI, A., BLOCH, R., EGGER, M. (1999): The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 282, 1054–1060.
- LEFEBVRE, C., CLARKE, M. J. (2001). Identifying randomised trials. In: *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. Ed. Egger, M., Smith, G. D., Altman, D. G. (2001). BMJ Publishing Group, London.
- PERLETH, M., SCHWARTZ, F. W. (2001): Health Technology Assessment (HTA), evidenzbasierte Medizin (EbM). Alter Wein in neuen Schläuchen? *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 44, 857–864.
- SACKETT, D. L., STRAUS, S. E., RICHARDSON, W. S., ROSENBERG, W., HAYNES, R. B. (2000): *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2nd edit.

5.3 Evidenzbasierte Medizin in der Ausbildung zum Arzt (Yngve Falck-Ytter)

In den letzten zehn Jahren hat sich die Bedeutung der Evidenzbasierten Medizin (EbM) für das Medizinstudium immer mehr herauskristallisiert, und so ist die EbM an einigen Medizinischen Fakultäten in Deutschland zumindest fakultativer Bestandteil der Ausbildung geworden. Als Ursache für die international vergleichsweise rasche Akzeptanz der EbM können drei grundsätzliche Argumente angeführt werden:

- Ein rasantes Anwachsen des Medizinischen Wissens durch vermehrte weltweite Forschungstätigkeit in den letzten Jahrzehnten

- Verzögerte Implementierung dieser Forschungsergebnisse im klinischen Alltag (COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA, 2000)
- Wachsender Druck der Öffentlichkeit, Entscheidungsprozesse transparent zu machen

Dadurch erscheint es notwendig, dass die Methodik der EbM (SACKETT et al. 1997) sich nicht nur in der Fort- und Weiterbildung wieder findet, sondern frühzeitig im Medizinstudium verankert wird. So ist nun durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. ein Curriculum EbM zusammengestellt worden, das neben der eigentlichen Zielgruppe der schon approbierten Ärzte prinzipiell auch für den Einsatz im Medizinstudium geeignet ist (ANTES et al. 2002, www.aezq.de, www.ebm-netzwerk.de).

Der Begriff der EbM wurde erst Anfang der 90er-Jahre durch Gordon Guyatt im ACP-Journal Club (www.acpj.org, eine Zeitschrift, die Studien kritisch bewertet und zusammenfasst) geprägt. Zwar ist der systematische und dezidierte Einbezug von externer Evidenz in Entscheidungen der täglichen Praxis wesentlich älter, jedoch wurde er international in sehr unterschiedlichem Maße durchgeführt. So dominieren häufig noch pathophysiologische Theorien, die traditionell während eines Medizinstudiums gelehrt werden. Das Auffinden und Bewerten klinischer Studien sowie die Umsetzung dieses Vorgangs zur Beantwortung klinischer Fragestellungen wird hierzulande hingegen kaum vermittelt. Obwohl die Biomathematik an vielen Universitäten auf einem hohen methodischen Niveau gelehrt wird, kommt die Anwendung in der Praxis doch meist zu kurz: Bei den Studierenden bestehen häufig Defizite, wenn es um die kritische Beurteilung einer veröffentlichten Studie geht. Womöglich trägt dies auch dazu bei, dass die überwiegende Zahl an medizinischen Dissertationen nicht zur Veröffentlichung kommt (VOGEL et al. 2000).

Durch eine intensive Schulung sollten Konzepte der EbM und die notwendigen Fertigkeiten vermittelt, aber auch Haltungen der Studierenden positiv beeinflusst werden. Z.B. führt die bisherig eher dominierende Expertengläubigkeit, die mit dem Verzicht auf eigenständiges Sichten und Bewerten der zugrundeliegenden Daten wissenschaftlicher Publikationen einhergeht, zu einer oft unkritischen Haltung gegenüber den Informationen, denen Ärzte ausgesetzt sind. Wenn man bedenkt, dass z. B. niedergelassene Ärzte Informationen über neue Studienergebnisse überwiegend durch pharmazeutische Praxisvertreter erhalten, so wird deutlich, dass eine kritische Interpretation und ein tiefer greifendes Verständnis der Studienmethodik bereits im Studium konsequent vermittelt werden muss. Dass dies bisher nicht zufrieden stellend gelungen ist, zeigt sich daran, dass die Industrie es noch immer als effektiver empfindet, den Ärzten Informationen gezielt mit Hilfe zentraler Meinungsbildner („key opinion leaders“) zu präsentieren. Dieses Vorgehen ist nicht unbedingt der Industrie vorzuwerfen: So hat z. B. eine randomisierte kontrollierte Studie gezeigt, dass medizinische Forschungsergebnisse in evidenzbasierten Leitlinien selbst bei optimaler Aufarbeitung ohne eine vorangegangene EbM-Schulung nur schleppend in die Praxis umgesetzt werden (FLOTTORP et al. 2002).

Um dem Schwachpunkt der unkritischen Expertengläubigkeit in der medizinischen Ausbildung besser begegnen zu können, ist die Umsetzung der zentralen Lernziele der EbM von entscheidender Bedeutung:

- Formulierung einer such- und beantwortbaren Frage
- Effizientes Suchen in medizinischen Datenbanken (SHOJANIA & OLMSTED 2002)
- Kritische Beurteilung der gefundenen Studien (GUYATT & RENNIE 2001)
- Übertragen der Ergebnisse auf die konkrete patientenbezogene Fragestellung
- Evaluation des eigenen Vorgehens

Gerade das Auffinden und kritische Beurteilen klinischer Studien muss regelmäßig geübt werden, denn schon die qualitativen Unterschiede verschiedener Studiendesigns, wie sie

Tabelle 1: Hierarchie der Evidenz: nach unten (zunehmende Level der Evidenz) nimmt das Risiko des Vorliegens einer Verzerrung (Bias) der Studienergebnisse zu (Quelle: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Mai 2001 – http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

Level der Evidenz	Fragestellungen zur Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen
I	Randomisierte kontrollierte Studien
II	Kohortenstudien
III	Fall-Kontroll-Studien
IV	Fall-Serien
V	Expertenmeinungen

in der Hierarchie der Evidenz zu finden sind (siehe Tabelle), sind vielen Studierenden wenig bekannt. Sogenannte „Journal Clubs“ haben sich im nordamerikanischen Raum als sehr hilfreich erwiesen. Anhand klinischer Fragestellungen wird die relevante Literatur gesucht und, vor allem, kritisch beurteilt. Dadurch wird dem Studierenden unmittelbar klar, wie Forschungsergebnisse in der Praxis Anwendung finden können – vorausgesetzt die „Journal Clubs“ werden von in EbM-Konzepten vertrauten Wissenschaftlern begleitet. Noch angemessener sind auf die klinische Situation ausgerichtete EbM-Kurse, die die Integration der EbM-Methodik zeitgleich zur klinischen Ausbildung gewährleisten. An der Universität Freiburg beispielsweise bietet das Deutsche Cochrane Zentrum den Studierenden solche Kurse während des praktischen Jahres an. Dabei werden anhand von klinischen Präsentationen Fragestellungen erarbeitet, welche durch das Auffinden kritisch zu beurteilender Originalstudien oder systematischer Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen beantwortet werden sollen. Diese Kurse sind eine Fortführung der hier schon seit Jahren durchgeführten EbM-Einführungskurse im Rahmen des Ökologischen Stoffgebietes.

Generell werden zu wenige Wissenschaftler ausgebildet, um die Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands in der klinischen Forschung zu ermöglichen, wie es erst kürzlich durch die Boston Consulting aufgezeigt wurde (THE BOSTON CONSULTING GROUP, 2001). So existiert kein institutionalisiertes Ausbildungsprogramm für klinische Forscher, wenn man von den Aktivitäten im Rahmen des Aufbaustudiengangs an der Universität Witten/Herdecke absieht.

Durch die Methodik der EbM kann also entscheidend dazu beigetragen werden, Wege zum selbständigen Lösen von Problemen zu erlernen: Wenn Studierende verstehen, wie sie Informationen aus klinischen Studien besser einsetzen können, dann wird dies auch für ihre zukünftigen Patienten sicherlich von Nutzen sein.

Literatur

- ANTES, G., DONNER-BANZHOF, N., DREYKLUFT, H. R., EBERLEIN-GONSKA, M., ENGELBRECHT, J., FALCK-YTTIER, Y., GIBIS, B., Güntert, A., HERHOLZ, H., KUNZ, R., LELGEMANN, M., LEHMANN, F., PAECH, S., RASPE, H. H., RHEINBERGER, P., SÄNGER, S., SCHRAPPE, M., STEURER, J., WINDELER, J. (Mai 2002): Curriculum Evidenzbasierte Medizin. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (Bundesärztekammer/Kassenärztliche Bundesvereinigung) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin. <http://www.ebm-netzwerk.de/curriculumebm.pdf>
- COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA (2000): Crossing the Quality Chasm – An new Health System for the 21st Century. National Academic Press, Washington, D.C.
- FLOTTORP, S., OXMAN, A. D., HAVELSRUD, K., TREWEEK, S., HERRIN, J. (2002): Cluster randomised controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. *Br. Med. J.* **325**, 367–70.

- GUYATT, G. and RENNIE, D. (Eds.) (2001): *Users' Guide to the Medical Literature – A Manual for Evidence-based Clinical Practice*. American Medical Association (AMA Press), ISBN 1-57947174-9.
- SACKETT, D. L., STRAUS, S. E., RICHARDSON, W. S., ROSENBERG, W., HAYNES, R. B. (1997): *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EbM*. Churchill Livingstone, New York
- SHOJANIA, K. G. and OLMSTED, R. N. (2002): Searching the health care literature efficiently: from clinical decision-making to continuing education. *Am. J. Infect. Control.* **30**, 187–95
- THE BOSTON CONSULTING GROUP (2001): Wettbewerbsfähigkeit Deutschland als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung.
<http://www.vfa.de/download/SHOW/de/forschung/txt/bcgstandort.html/bcglong.pdf>
- VOGEL, U. and WINDELER, J. (2000): Einflussfaktoren auf die Publikationshäufigkeit klinischer Forschungsergebnisse am Beispiel medizinischer Dissertationen. *Dtsch. Med. Wschr.* **125**, 110–113.

5.4 Cochrane Collaboration und Patienteninformation (Britta Lang)

Eine effektive und ökonomisch sinnvolle Gesundheitsversorgung ist nur möglich, wenn der Patient gut über seine Erkrankung, die Evidenz bezüglich der Therapiealternativen und deren mögliche Konsequenzen informiert ist. Die individuellen Vorstellungen des Patienten und deren Einbeziehung können ganz wesentlich den Erfolg einer Behandlung bestimmen. Die methodischen Bemühungen um diese ‚evidenzbasierte Patientenentscheidung‘ werden vor allem im englischsprachigen Raum unter den Begriffen ‚evidence based patient choice‘ und ‚shared decision making‘ vorangetrieben (EDWARDS & ELWYN, 2001).

Aus der Perspektive der Erstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen hat sich auch die Cochrane Collaboration (CC) zum Prinzip gemacht, ‚Consumer‘ in ihre Arbeit einzubinden. ‚Consumer‘ sind alle Personen, die selbst von einer Krankheit betroffen sind, deren Angehörige oder Vertreter von Gruppen, die diese repräsentieren, also Nutzer von Gesundheitsinformationen im weitesten Sinne. Ihre Beiträge werden als wesentlich für die Erfüllung der Ziele der Collaboration angesehen. So tragen die Consumer direkt zur Erstellung bzw. Anpassung Systematischer Reviews bei, die dann in der Cochrane Library bereit gestellt werden.

Um Consumer zur Mitarbeit zu motivieren und diese zu koordinieren, wurde das ‚Cochrane Consumer Network‘ (CCNet) eingerichtet. Es zielt in seinen Aktivitäten darauf, ein Forum für den Informationsaustausch zu bieten, die Consumer in ihrem Engagement für die CC zu unterstützen, ihnen funktionierende Arbeitsstrukturen anzubieten, Kooperationen mit Consumer-Gruppen anzubahnen und diese zu ermutigen, sich in die Arbeit der CC einzubringen. Das CCNet hat Mitglieder aus über 50 Ländern und wird von einem gewählten Beirat vertreten, dem momentan Vertreter aus Europa, Afrika, Asien/Pazifik, Australien, Lateinamerika und den USA angehören.

In der Praxis wird dieses Konzept auf drei Ebenen umgesetzt: Webseiten bieten einen ersten Informationszugang. www.cochrane.no/consumers repräsentiert den Aufbau und die Aktivitäten des CCNet und hält einen Bereich für Consumer wie auch für die Cochrane Arbeitsgruppen („Entities“) vor, die sich um die Einbindung der Consumer bemühen. Das zweite Element ist der kostenfreie Zugang zu den ebenfalls vom Consumer Network erarbeiteten Kurzzusammenfassungen und laienverständlichen Synopsen von Cochrane Reviews (www.cochraneconsumer.com). Diese stehen bisher nur in englischer und spanischer Sprache zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit zur Subskription eines regelmäßigen elektronischen Rundbriefs mit Hinweisen auf die aktuellsten und interessantesten Neuzugänge.

Drittens schließlich binden die Review-Gruppen die Consumer in unterschiedlicher Intensität in den Erstellungsprozess von Reviews ein, indem die Prüfung der Relevanz von Fragestellung und Vorgehensweise aus Sicht der Consumer ausdrücklich gewünscht wird (KELSON, 1999). Auch über das ‚comments and criticisms‘-System in der Cochrane

Library ist konstruktive Kritik möglich (nicht nur für Consumer). Darüber hinaus sollte im wissenschaftlichen Beirat eines jeden Cochrane Zentrums ein Consumer-Repräsentant vertreten sein.

In Deutschland bemühen sich das Deutsche Cochrane Zentrum und der Fachbereich Patienteninformation des Deutschen Netzwerkes EbM e.V. um eine Umsetzung dieser Konzepte. Die Bereitstellung der Abstracts von Cochrane Reviews in deutscher Sprache ist als Projekt in Vorbereitung, ebenso eine deutsche Informationswebseite über das CCNet. Die Cochrane Review Gruppen mit Basis in Deutschland (Haematological Malignancies, Köln/ Endocrine and Metabolic Disorders, Düsseldorf) bieten Informationen für interessierte Consumer an (www.chmg.de; www.cc-endoc.info).

Die Informationsarbeit des CCNet wäre ohne das Internet undenkbar. Dieses Medium hat der Laieninformation ganz neue Möglichkeiten eröffnet. Gleichzeitig wirft es durch seine Regellosigkeit auch Probleme auf (EYSENBACH & JADAD, 2001). Zentral ist hier die Frage der Qualität, Herkunft und Transparenz der Information: Wie kann der ungeschulte Nutzer diese bewerten, worauf muss er achten? Die hier notwendige Qualitätssicherung wird in einem ersten Schritt durch eine Sensibilisierung der Informationsanbieter und -vermittler, wie z. B. Patientenberater und Selbsthilfegruppen angestrebt. An dieser Stelle setzen Bewertungsinstrumente wie das in Großbritannien entwickelte DISCERN-Handbuch (CHARNOCK, 2000) an oder die Selbstverpflichtung der Betreiber auf den Health on the Net Code (HON-Code, www.hon.ch). Auf der Grundlage von DISCERN bewertete Webseiten stellt www.Patienten-information.de bereit, ein Projekt im Rahmen einer ‚Studie zur internetbasierten Patientenberatung‘, angesiedelt am Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ, SÄNGER et al., 1998).

Große Bedeutung kommt der Kooperation mit Patientenberatungsstellen, Patientenorganisationen, Selbsthilfegruppen und Patientenvertretern zu. Eine Untersuchung in Norwegen hat gezeigt, dass die nationalen Patientenorganisationen noch nicht dazu neigen, evidenzbasierte Gesundheitsinformationen in ihrer Arbeit einzubeziehen und voranzubringen (GLENTON & OXMAN, 1998). Hier setzt, ebenfalls im Rahmen des Projektes der ÄZQ, die Erarbeitung eines Curriculums für Patientenberater ein, das seine Schwerpunkte auf Informationsrecherche, -bewertung und Kommunikation der Ergebnisse legt.

Dem Deutschen Cochrane Zentrum am Universitätsklinikum Freiburg kommt hier an der Schnittstelle zwischen der Erarbeitung methodischer Grundlagen für den professionellen Informationsvermittler und deren Umsetzung in eine qualitativ hochwertige Gesundheitsinformation für Consumer eine zentrale Bedeutung zu.

Literatur

- CHARNOCK, D. (2000): Das DISCERN-Handbuch. Qualitätskriterien für Patienteninformation über Behandlungsalternativen. W. Zuckschwerdt-Verlag (dt. von M. Lerch).
- EDWARDS, A., ELWYN, G. (2001): Evidence-Based Patient Choice, Oxford University Press.
- EYSENBACH, G., JADAD, A. (2001): Consumer health informatics in the Internet Age. In: EDWARDS, A., ELWYN, G. Evidence-Based Patient Choice, Oxford University Press, 289–307.
- GLENTON, C., OXMAN, A. (1998): The Use of Evidence by Health Care User Organisation. *Health Expectations* **1**, 14–22.
- KELSON, M. (1999): Consumer Collaboration, patient-defined outcomes and the preparation of Cochrane Reviews. *Health Expectations* **2**, 129–135.
- SÄNGER, S., NICKEL, J., HUTH, A., OLLENSCHLÄGER, G. (2002): Gut informiert über Gesundheitsfragen, aber wie? Das Deutsche Clearingverfahren für Patienteninformationen – Zielsetzung, Hintergrund und Arbeitsweise. *Gesundheitswesen* **64**, 391–7.

6. Rahmenbedingungen für die Arbeit in der Abteilung

Im Mittelpunkt der folgenden Beiträge stehen die Strukturen, die innerhalb der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Freiburg etabliert wurden, um die tägliche Arbeit zu erleichtern und effizient zu gestalten. Der erste schildert die IT-Ausstattung der Abteilung (R. Roßner), der zweite das Datenmanagementkonzept im „Methodischen Zentrum“, der Arbeitsgruppe zur Betreuung klinischer Studien (A. Gerlach), der dritte die Rolle eines Biometrikers im Methodischen Zentrum (E. Graf).

6.1 Die IT-Ausstattung der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik (Reinhard Roßner)

Die Anwendung der Informationstechnologie (IT) in wissenschaftlichen Einrichtungen im Laufe der letzten zehn Jahre ist dadurch gekennzeichnet, dass nach und nach ausnahmslos alle Arbeitsbereiche erfasst wurden: Lag zu Beginn der 90er-Jahre der Schwerpunkt auf den Arbeitsplätzen der Wissenschaftler/innen (ANTES & ROSSNER, 1992), so wurden seitdem auch Verwaltung und technische Bereiche in gleichem Maße mit einbezogen. Die Kommunikation nach innen und außen wurde weitgehend auf IT-Medien verlegt. Dies bedingte eine Erhöhung der Komplexität der gesamten Ausstattung, weil einerseits unterschiedliche Bedürfnisse bedient werden mussten und andererseits die Kompatibilität mit einer vielfältigen Außenwelt ein wichtiger Gesichtspunkt wurde.

Die vorliegende Übersicht gibt in einer Art Momentaufnahme den Stand April 2003 wieder, ohne dabei durch die Historie bedingte Entwicklungen oder für die Zukunft projektierte Migrationen zu berücksichtigen.

Zurzeit gibt es in der Abteilung fünf IT-Bereiche, die sich in ihren Funktionen und Zielsetzungen unterscheiden (Abbildung 1).

Den Kern der Installationen bildet der traditionelle Wissenschaftler-Arbeitsplatz auf Unix- und X-Windows-Basis. Die Arbeitsplätze sind teils von Unix-Workstations (Sun

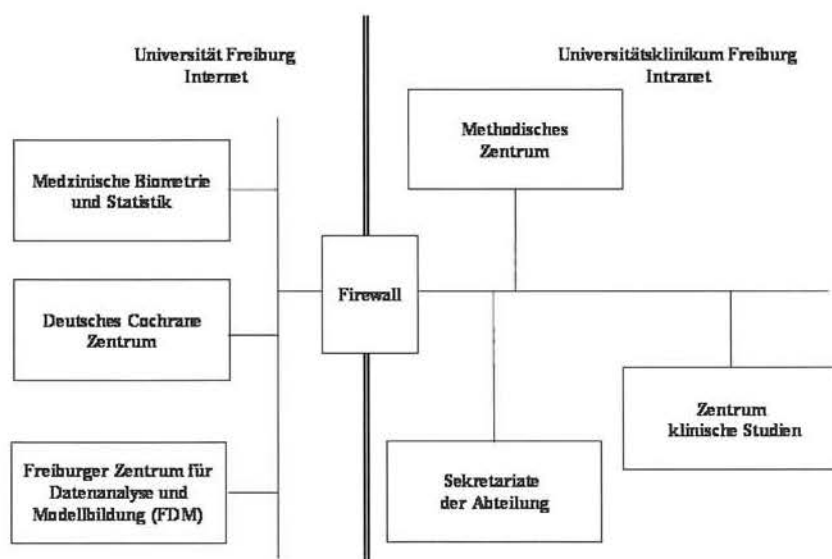


Abbildung 1: IT-Struktur der Abteilung

Microsystems) und teils von Thin Clients (SunRays) gebildet. Hierin integriert sind eine Reihe von Servern für Mail-, Web-, File- und andere Services. Dieser Bereich liegt als Teil des Universitätsnetzes im „offenen“ Internet. Umfangreiche Maßnahmen zum Schutz vor unberechtigten Zugriffen und zerstörerischen Angriffen aus dem Internet sind die logische Folge aus dieser Einbindung. Die heute unverzichtbare Kompatibilität zu den Produkten des Quasi-Monopolisten Microsoft wird durch die Nutzung von Microsoft-Windows-Terminalservern mit der Citrix-Metaframe Software gewonnen. Der Zugriff auf Microsoft-Anwendungen erfolgt dabei von den X-Windows-Desktops über den Citrix ICA-Client.

Das Deutsche Cochrane Zentrum ist Teil der Abteilung, hat als Basis die oben beschriebene Ausstattung, benötigt aber zusätzlich weitere Funktionalitäten bezüglich der IT-Ausstattung. Schwerpunkte des Deutsche Cochrane Zentrums liegen in Öffentlichkeitsarbeit, Reise- und Vortragstätigkeit und in der Entwicklung von IT-basierten Diensten im Rahmen der Cochrane Collaboration. Durch zusätzlichen Einsatz mobiler Rechner werden diese Arbeitsfelder unterstützt.

Das Freiburger Zentrum für Datenanalyse und Modellbildung (FDM) ist eines von vier interdisziplinären Zentren der Universität Freiburg und besteht aus über 30 Forschern aus unterschiedlichen Bereichen wie Mathematik, Physik, Biometrie, Informatik und Biologie. Die Biometriker gehören der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik an. Die IT-Ausstattung des FDM war ursprünglich nach dem Muster der Abteilung beschafft worden. Hier ist bereits eine Migration zu Linux weitgehend vollzogen.

Die Installationen für die verbleibenden zwei Bereiche befinden sich im Intranet des Universitätsklinikums Freiburg, dieses ist durch ein striktes Firewall-Regelwerk gegen unberechtigte Zugriffe aus dem Internet abgeschirmt.

Das Methodische Zentrum ist eine Arbeitsgruppe in der Abteilung, die sich mit Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien beschäftigt. Die speziellen Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für klinische Studien, wie etwa die Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP), bedingen u.a. auch einen erhöhten Aufwand in den IT-Strukturen. Das Methodische Zentrum arbeitet eng zusammen mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Freiburg) am Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg. Alle Serversysteme werden von beiden Einrichtungen gleichberechtigt gemeinsam genutzt. Es handelt sich um einen unter Sun Solaris betriebenen Studienserver für Datenmanagement und Auswertung klinischer Studien. Darüber hinaus steht für die Dateneingabe über das Internet (Remote Data Entry) ein Server unter Windows NT mit der Software MACRO von Inferred Ltd. London zur Verfügung (Umstellung auf Windows 2000 in Vorbereitung), wobei die Datenhaltung auf einem unter Sun Solaris betriebenen Oracle-Server geschieht. Die ca. 25 Arbeitsplätze im Methodischen Zentrum sind durchgängig mit Thin Clients des Typs SunRay versorgt. Dabei werden aus Redundanzgründen zwei Solaris-SunRay-Server betrieben. Für die Nutzung von Windowsbasierten Anwendungen werden auch hier MS-Windows-Terminal-Server genutzt, deren Verfügbarkeit ebenfalls durch zwei redundante Systeme gewährleistet ist.

Auf den Sekretariatsarbeitsplätzen ist der wichtigste Gesichtspunkt die reibungslose Kommunikation mit den Einrichtungen des Universitätsklinikums, insbesondere der Verwaltung. Deshalb ist die Systemauswahl hier durch die Standards im Klinikum vorgegeben: In den Sekretariaten werden drei PCs unter Microsoft Windows XP mit den im Klinikum empfohlenen Softwarepaketen eingesetzt.

Bei der Weiterentwicklung der IT-Ausstattung der Abteilung muss darauf geachtet werden, dass die Vielfalt der Komponenten nicht weiter ansteigt. Denn Kräfte, die bei Pflege der Systeme gebunden werden, fehlen sonst bei der ständig notwendigen Erneuerung und Fortschreibung, welche unverzichtbar ist, um leistungsfähige Werkzeuge nach dem aktuellen Stand der Technik nutzen zu können.

Auch im Sinne der IT-Installation einer so kleinen Einheit wie dieser Abteilung ist es heute und künftig unverzichtbar, die professionellen Methoden des IT-Managements z. B. HAUX (1998), PIOT & BASCHAB (2003) einzusetzen, selbstverständlich in sinnvoller Weise auf die Bedingungen und Größenordnungen im Wissenschaftsbereich übertragen.

Literatur

- ANTES, G., ROSSNER, R. (1992): Workstations unter UNIX als EDV-Umgebung in der Biometrie. *Biometrie und Informatik in Medizin und Biologie* 3, 185–210.
- HAUX, R. (1998): Management von Informationssystemen. Analyse, Bewertung, Auswahl, Bereitstellung und Einführung von Krankenhausinformationssystemen. Teubner, Stuttgart.
- PIOT J. C., BASCHAB, J. (2003): *The Executive's Guide to Information Technology*. John Wiley & Sons, New York.

6.2 Datenmanagement in klinischen Studien (Angelika Gerlach)

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die Datenmanagement-Prozesse in klinischen Studien, die im Methodischen Zentrum (MZ) betreut werden. Das MZ ist eine Arbeitsgruppe der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik am Universitätsklinikum Freiburg. Es bietet Unterstützung in der Planung und Durchführung klinischer Studien im Datenmanagement und in der Biometrie an. Das Team des MZs setzt sich aus Statistikern, Medizinischen Dokumentaren, Dateneingabekräften, Sekretariat und studentischen Hilfskräften zusammen.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Prozesse und Verantwortlichkeiten im Datenmanagement, die mit dem Eintreffen der Daten, sei es auf dem Papier oder in elektronischer Form, im MZ einsetzen. Sie beginnen bei der Aufnahme der Patienten in die Studie durch den Prüfarzt und enden mit der Aufbereitung der Daten für die statistische Analyse. Zu den Aufgaben des Datenmanagements zählen dabei die Registrierung der Patienten und der eingegangenen Daten, die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität, die Unterstützung der Studienorganisation und die Übergabe der Daten an die Biometrie. Diese Prozesse werden EDVgestützt durchgeführt. Daher gehören die Datenbankadministration und die Programmierung von Plausibilitätsabfragen, die Erstellung von Statuslisten zur Unterstützung des Monitorings vor Ort in den Prüfzentren und Datenaufbereitung ebenfalls zu den Tätigkeiten des Datenmanagements. Das Monitoring zur Kontrolle der erhobenen Daten im Prüfzentrum (Source Data Verification) und die Unterstützung des Prüfarztes bei der Durchführung der Studie vor Ort wird in den vom MZ betreuten Studien gegebenenfalls von externen Kooperationspartnern übernommen.

Die Aktivitäten des MZs zielen darauf ab, eine höchstmögliche Datenqualität zu erreichen. Daher spiegeln sich die international anerkannten Standards zur Durchführung von klinischen Studien und die Vorgaben der ‚Good Clinical Practice‘ (GCP, ICH E6, 1996) in den Standard Operating Procedures (SOPs) des MZs wider. Diese SOPs wurden 1996 erstmals implementiert (SCHMOOR et al., 1997) und beschreiben die Verantwortlichkeiten und Arbeitsweisen im MZ. Um den stetig steigenden Anforderungen an das Datenmanagement gerecht zu werden, wurde in der Folge das Datenmanagement-Konzept grundlegend überarbeitet (GÄBLER, 1999; GÄBLER et al., 2002), neu implementiert und 2002 erstmalig eingesetzt. Dabei wurden alle Prozesse gestrafft und optimiert. Da in den letzten zehn Jahren auch die Anforderungen an die ausführliche Dokumentation der Arbeitsprozesse anstieg, sind die zugehörigen, aktualisierten SOPs mittlerweile wesentlich umfassender als dies in der ersten Version der Fall war.

Die Abläufe sind im neuen Datenmanagement-Konzept wie folgt organisiert. Alle Daten, die per Case Report Form (CRF) im MZ eingehen, werden doppelt von zwei verschiedenen Datentypisten eingegeben, um bei der manuellen Dateneingabe Fehleinträge durch Tippfehler aufzudecken. Bei Freitexten wird in der Regel die Zweiteingabe ausgelassen. Stattdessen erfolgt für diese Variablen eine visuelle Überprüfung im Anschluss an die Dateneingabe. Nach einem Abgleich der Erst- und Zweiteingabe durch den verantwortlichen Datenmanager werden die Daten auf die Datenbank transferiert und anschließend per Programm auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität überprüft. Alle aus diesen Überprüfungen resultierenden Auffälligkeiten, die in der Regel eine Rückfrage (Query) an den Prüfarzt erfordern, werden in sogenannten Query-Dateien gespeichert. Diese enthalten neben den implausiblen Daten auch eine eindeutige Querynummer, Informationen auf welchem Datenstand das Query basiert und den zur jeweiligen Überprüfung gehörigen Standard-Querytext, der im Verlauf der Weiterverarbeitung nach Bedarf an die patientenspezifische Situation angepasst werden kann. Bei der Erstellung der Queries wird automatisch eine mehrfache Rückfrage zu ein und demselben Datenproblem abgefangen, d. h. bereits gestellte Queries werden bei einem erneutem Durchlauf der Plausibilitätsabfragen und unveränderter Datensituation nicht erneut in die Querydateien aufgenommen, so dass die Sichtung, ob ein Query bereits an den Prüfarzt gestellt wurde, entfallen kann. Nach einer Kontrolle durch den Datenmanager werden die Queries ausgedruckt und an den Prüfarzt geschickt, der vor Ort die Datensituation klärt und Korrekturen auf dem Queryformular notiert. Beantwortete Queries werden im MZ genauso wie die Original-CRFs doppelt eingegeben. Die korrigierten Daten werden nach dem Abgleich der Eingabedateien automatisch auf die Datenbank transferiert. Zudem werden das Datum der Korrektur, der verantwortliche Datenmanager, der vorherige und korrigierte Wert sowie der Grund der Änderung in speziellen Dateien archiviert. Damit ist der sogenannte ‚Audit Trail‘, an Hand dessen jederzeit rekapituliert werden kann, wann welche Daten durch wen verändert wurden, gewährleistet.

Dieses Ablaufschema wurde basierend auf der Software des Statistical Analysis Systems (SAS) in eine SAS/AF-Applikation umgesetzt, die zunächst auf Studien mit klassischer Datenerfassung auf Papier-CRFs ausgerichtet wurde. Darüber hinaus wird zurzeit eine Schnittstelle zu einem Remote Data Entry-System erarbeitet, das via Internet als Alternative zum Papierweg die dezentrale Dateneingabe vor Ort in den Prüfzentren ermöglicht. Weitere Hinweise und Konzeptansätze zur Durchführung des Datenmanagements in klinischen Studien findet man beispielsweise bei MCFADDEN (1998), GÄBLER (1999) und GÄBLER et al. (2002).

Literatur

- GÄBLER, I. (1999): Entwicklung eines Datenmanagement-Konzeptes am Methodischen Zentrum in Freiburg, Diplomarbeit, Studiengang Biowissenschaftliche Dokumentation, Fachhochschule Hannover.
- GÄBLER, I., GERLACH, A., KAUFMANN, M. (2002): Datenmanagement in klinischen Studien. In: SCHUMACHER, M., SCHULGEN, G. (Eds.). *Methodik klinischer Studien*. Springer, Berlin, 203–223.
- ICH E6, (1996): Good clinical practice. London. UK: International Conference on Harmonisation: Adopted by CPMP July 1996 (CPMP/ICH/135/95).
- MCFADDEN, E. (1998): *Management of data in clinical trials*. Wiley, New York.
- SCHMOOR, C., EISELE, C., GRAF, E., SAUERBREI, W., KLINGELE, B., HELLMER, A., ROSSNER, R., SCHUMACHER, M. (1997): Arbeitsweisen des Methodischen Zentrums am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg bei der biometrischen Betreuung klinischer Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, **28**, 253274.

6.3 Projektstatistiker bei der Betreuung klinischer Studien am Methodischen Zentrum (Erika Graf)

Ein Statistiker in klinischen Studien mag für den Laien die rätselhafte Aura eines Hexenmeisters haben (Was macht so jemand nur? Und wie?), oder er mag sich darunter einen bedauernswerten Menschen vorstellen, der tagaus, tagein sein Leben durch das Aufaddieren endloser Zahlenreihen fristet (Warum sollte jemand sich für eine solche Arbeit begeistern?). Tatsächlich aber kann die Arbeit als Projektstatistiker für klinische Studien im akademischen Umfeld aus einer faszinierenden Mischung unterschiedlichster Tätigkeiten bestehen (POCOCK, 1995; CHATFIELD, 2002; SCHUMACHER & SCHULGEN, 2002). Das Methodische Zentrum (MZ) der Abteilung Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Freiburg befasst sich mit der Planung und Durchführung klinischer Studien. Die Statistiker stehen dabei in Kontakt mit Medizinern, Datenmanagern, öffentlichen Förderern, Vertretern der pharmazeutischen Industrie, dem Monitoringpersonal, ihren eigenen Fachkollegen und vielen anderen. Sie sind für ihre jeweiligen Studien von der Planungsphase bis zur Auswertung verantwortlich, übernehmen Projektmanagement, Programmieraufgaben, die Mitarbeit an medizinischen Publikationen und – last but not least – sie betreiben Statistik.

Bis der erste Patient in eine klinische Studie aufgenommen werden kann, sind umfangreiche Vorbereitungen notwendig. Typischerweise kommt die Initiative von einem Mediziner oder einer Studiengruppe, und anfänglich hat man zwar eine ungefähre Vorstellung davon, was untersucht werden soll. Doch worin die konkrete, durch die Studie zu klärende Fragestellung besteht, ist häufig zunächst offen. Es bedarf mitunter eines langwierigen Klärungsprozesses herauszufinden, wie die Suche nach verbesserten Therapiemöglichkeiten in ein konkretes Studiendesign umgesetzt werden kann. Welche Zielgruppe von Patienten soll untersucht werden? Welche Behandlung stellt gegenwärtig den State-of-the-art dar? Soll eine lange mit einer verkürzten, eine Standardbehandlung mit einer neuen oder eine Standardbehandlung mit dem Standard bei zusätzlicher Gabe einer neuen Therapie verglichen werden? Bei der Suche nach einem geeigneten Studiendesign gilt es diese und viele weitere Fragen zu klären. In dieser Phase ist es Aufgabe des Statistikers, sorgfältig zuzuhören und zu prüfen, welches Design am besten geeignet ist, überzeugendes Datenmaterial für den Nachweis des erhofften Vorteils einer neuen Therapie zu erbringen.

Liegt das Studiendesign fest, muss als nächster Schritt ein Prüfplan ausgearbeitet werden. Hier ist der Statistiker vor allem bei der Berechnung des notwendigen Stichprobenumfangs, der Festlegung des Randomisationsverfahrens, der genauen Definition der Zielgröße und der Auswahl und Beschreibung der statistischen Analyseverfahren gefragt. Dabei ist sicherzustellen, dass der Prüfplan in Übereinstimmung mit internationalen Guidelines erstellt wird (ICH E6, 1996). Dokumentationsunterlagen (Case report forms, CRFs) müssen so gestaltet werden, dass alle im Prüfplan genannten Fragestellungen anhand der erhobenen Daten bearbeitet werden können. Dieser Prozess verlangt eine enge Zusammenarbeit mit dem für die Studie zuständigen Mediziner.

Während der Aufnahmephase einer Studie gilt es viele Dinge gleichzeitig zu organisieren. Der Statistiker koordiniert dabei die MZ-internen Aktivitäten im Datenmanagement sowie nach außen hin die Zusammenarbeit mit der medizinischen Studienleitung, dem klinischen Monitoring und gegebenenfalls einem Sponsor aus der pharmazeutischen Industrie. Er legt die notwendigen Vorgaben fest und holt die Informationen ein, die der Datenmanager für die Ausführung einer ganzen Reihe von Aufgaben benötigt. Teilnehmende Zentren werden registriert und mit Dokumentationsunterlagen versorgt. Randomisationslisten werden erstellt und der Randomisationsdienst für die Studie eingerichtet. Bei jedem Patienten werden vor Aufnahme die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie überprüft. Die in den teilnehmenden Zentren ausgefüllten Dokumentationsunterlagen

werden auf zeitnahen Rücklauf, Datenqualität und Übereinstimmung mit dem Prüfplan hin gesichtet. Wieder gilt es, alle Schritte in Übereinstimmung mit den ICH-Guidelines (ICH E6, 1996) und den MZ-internen Standard Operating Procedures (SOPs) auszuführen (SCHMOOR et al., 1997). Typischerweise wird mindestens ein Zwischenbericht erstellt und einem unabhängigen Data Monitoring Board vorgelegt, das Empfehlungen zur Abänderung der laufenden Studie oder gar zu ihrem vorzeitigen Abbruch aussprechen kann, etwa im Falle großer beobachteter Unterschiede in der Wirksamkeit der Therapiearme. Der Verlauf einer Studie kann neben diesen Routinetätigkeiten zusätzliche spezifische Maßnahmen erforderlich machen. So kann es vorkommen, dass etwa ein bestimmtes Einschlusskriterium besonders häufig verletzt wurde. Je nach Ursache hierfür reichen mögliche Gegenmaßnahmen von einer verstärkten Kontrolle oder verbesserten Informationsstrategie gegenüber den teilnehmenden Kliniken bis hin zu einer Änderung des Prüfplans durch ein Amendment, in dem auf ein offensichtlich zu restriktives Einschlusskriterium verzichtet wird. Amendments können auch bei zu geringer Patientenaufnahme oder mangelnder Compliance mit der im Prüfplan vorgeschriebenen Therapie resultieren. Typischerweise stellen sie eine Reaktion auf Probleme dar, die im Verlauf der jeweiligen Studie selbst auftraten. Mitunter erzwingen auch neue Forschungsergebnisse, die nicht mit der Studie direkt zusammenhängen, Änderungen an der Therapie der Studienpopulation.

In klinischen Langzeitstudien werden die Patienten oftmals über Jahre hinweg nach Ende der Aufnahmephase weiter beobachtet. In der Follow-up-Phase sind verstärkte Bemühungen notwendig um sicherzustellen, dass die beteiligten Kliniken sowohl mit den Patienten als auch mit dem Datenzentrum in Kontakt bleiben. Der Enthusiasmus für mögliche Nachfolgeprojekte, deren Aufnahmephase läuft, kann mitunter das Engagement für die Mitarbeit an Studien beeinträchtigen, die früher begonnen, jedoch noch nicht abgeschlossen wurden.

Gegen Ende der Studie werden nochmals abschließende Datenchecks durchgeführt, und die Datenbank wird geschlossen. Der Statistiker finalisiert den statistischen Analyseplan, in dem die im Prüfplan grob beschriebene Analysestrategie ausgearbeitet wurde und der auch unvorhergesehene Probleme und Besonderheiten, die im Verlauf der Studie auftraten, berücksichtigt (ICH E9, 1998). Hier gilt es, zahlreiche Details zu festzulegen – die Studienrealität erzwingt es oftmals, dass der Berechnung einer einzigen Prozentzahl eine komplexe Diskussion darüber vorausgehen muss, wer im Zähler bzw. Nenner des zu berechnenden Quotienten zu berücksichtigen ist. Auch zwischenzeitlich verfügbar gewordene, neue Forschungsergebnisse können Abweichungen von der ursprünglich geplanten Analysestrategie notwendig machen, die im Analyseplan kenntlich gemacht und begründet werden. Schließlich wird je nach Studie ein separater statistischer Abschlussbericht verfasst, oder die Ergebnisse gehen direkt in Beiträge zu wissenschaftlichen Tagungen oder Fachzeitschriften ein, die gemeinsam mit den medizinischen Partnern erarbeitet werden. Auch hier ist es wichtig, die relevanten internationalen Standards zu berücksichtigen (MOHER et al., 2001).

In einem Satz zusammengefasst ist ein Projektstatistiker in klinischen Studien ständig mit dem Unvorhersehbaren im doppelten Sinne konfrontiert. Medizinische Daten fasst er berufsgemäß als das Ergebnis eines Zufallsprozesses auf, der gewissen inneren Strukturen folgt, die Gegenstand der Studie sind. Doch auch der Gesamtverlauf einer Studie und der des zugehörigen Projektmanagements können jederzeit eine unerwartete Wendung nehmen, auf die es kompetent und flexibel zu reagieren gilt. Hieraus ergibt sich die Herausforderung, aber auch der Reiz einer Tätigkeit, die in der Öffentlichkeit kaum jemandem bekannt ist.

Literatur

- CHATFIELD, C. (2002): Confessions of a pragmatic statistician. *The Statistician* **51**, 1–20.
- ICH E6. (1996): Good clinical practice. London. UK: International Conference on Harmonisation: Adopted by CPMP July 1996 (CPMP/ICH/135/95).
- ICH E9. (1998): Statistical principles for clinical trials. *Statistical Principles for Clinical Trials*. London. UK: International Conference on Harmonisation: Adopted by CPMP March 1998 (CPMP/ICH/363/96).
- MÖHER, D., SCHULZ, K. F., ALTMAN, D. G., FOR THE CONSORT GROUP (2001): The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann. Intern. Med.* **134**, 657–662.
- POCOCK, S. J. (1995): Life as an academic medical statistician and how to survive it. *Stat. Med.*, **14**, 209–222.
- SCHMOOR, C., EISELE, C., GRAF, E., SAUERBREI, W., KLINGELE, B., HELLMER, A., ROSSNER, R., SCHUMACHER, M. (1997): Arbeitsweisen des Methodischen Zentrums am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg bei der biometrischen Betreuung klinischer Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, **28**, 253–274.
- SCHUMACHER, M., SCHULGEN, G. (2002): *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer Verlag, Heidelberg.

7. Zukünftige Entwicklungen (Martin Schumacher)

Die klinische Epidemiologie befasst sich mit Problemstellungen der klinischen Medizin, die aus der Untersuchung von Erkrankungen des Menschen entstehen. Dazu gehören Fragestellungen zur Ätiologie, zur Diagnose, Therapie und Prognose sowie zum Verlauf von Krankheiten (FLETCHER et al., 1999). Die Biometrie stellt dazu statistische Modelle und Methoden bereit, die eine zielgerichtete Erhebung von Daten in entsprechenden Studien, deren adäquate Analyse und Auswertung sowie abschließend deren sachgerechte Interpretation erlaubt. Die Entwicklung in den letzten Jahren hat dabei gezeigt, dass der Komplexitätsgrad der Fragestellungen deutlich zunimmt und dass häufig statistische Standardverfahren zu deren Beantwortung nicht ausreichen. Viele aktuelle Fragen der klinischen Epidemiologie verlangen vielmehr die Entwicklung von anspruchsvollen, genau auf die jeweilige inhaltliche Situation abgestimmten Modellen und Verfahren. PRENTICE (2001) stellt dies anhand einiger aktueller und kontrovers diskutierter Fragestellungen dar; dabei geht er in seiner zusammenfassenden Bewertung soweit, dass er methodische Entwicklungen mit einer ausgeprägten biostatistischen Komponente als einen Schlüssel für zukünftigen Fortschritt in diesem Gebiet identifiziert.

Dabei ist insbesondere die Problematik der Vermeidung bzw. Minimierung von Bias zu berücksichtigen, da viele dieser Fragestellungen in Beobachtungsstudien untersucht werden müssen, oder aber die Randomisation in einer kontrollierten klinischen Studie nicht automatisch die Unverzerrtheit der interessierenden Effektschätzer garantiert; Beispiele für solche Fragestellungen sind in den vorangehenden Beiträgen dargestellt worden. Besondere Bedeutung kommt daher der Modellbildung und Modellselektion zu, da nur durch äußerste Stringenz bei der Einhaltung der hierbei verwendeten Kriterien eine Beliebigkeit der Ergebnisse vermieden werden kann (TAUBES, 1995; BRESLOW, 2003). In zukunftsweisenden Ausblicken renommierter internationaler Kollegen (z. B. FREEDMAN, 2000; PRENTICE, 2001) wird die Einbeziehung genomischer Information in klinische und epidemiologische Studien als die Herausforderung der nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte herausgestellt, gilt es doch, die Treffsicherheit von diagnostischen Maßnahmen, die Individualisierung therapeutischer Maßnahmen sowie die Genauigkeit von Prognosen und Vorhersagen des individuellen Krankheitsverlaufs einen qualitativen Schritt voranzubringen. Hier ist es wichtig, einerseits bioinformatische Ansätze in das statistische Me-

thodenspektrum zu integrieren und andererseits statistische Prinzipien und Vorgehensweisen in die Domäne der Bioinformatik einzubringen (VINGRON, 2001). Dabei ist zu bedenken, dass es z. B. für die Entwicklung und Bewertung von (klassischen) Prognosemodellen bislang keinen allgemein akzeptierten Standard gibt, die Einbeziehung genomischer Information aber gleichzeitig diese Problematik dramatisch verstärkt.

Anders ist die Situation im Bereich der Therapiestudien, wo für alle Schritte von der Planung, der Erhebung der Daten bis hin zur Auswertung und Publikation der Ergebnisse international abgestimmte Standards und Leitlinien existieren, die unter dem Begriff „Good Clinical Practice“ zusammengefasst werden (SCHUMACHER & SCHULGEN, 2002). Dies ist, wie bereits oben für den Bereich der Prognosemodelle ausgeführt, in weiten Teilen der klinischen und epidemiologischen Forschung noch nicht der Fall. Hier ist insbesondere der Erhebung und der Dokumentation der jeweils notwendigen Patientendaten besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Nutzung von modernen Werkzeugen der Informationstechnologie und Einbeziehung von routinemäßig verfügbaren Daten aus Krankenhausinformationssystemen sollten hier für ein Mehr an Qualität, Transparenz und Effizienz sorgen, auch unter dem Gesichtspunkt, etwaigen Manipulations- und/oder Fälschungsvorwürfen mit klaren und nachvollziehbaren Belegen über die Herkunft und die weitere Bearbeitung der verwendeten Daten entgegenzutreten zu können.

Generell gilt es, zu einer positiven Wahrnehmung der Biometrie und der Klinischen Epidemiologie durch exzellente und professionelle Arbeit und deren überzeugende Darstellung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft und auch in der Öffentlichkeit beizutragen (BRESLOW, 2003). Bei der Ausbildung der Studierenden der Medizin bietet dabei die im nächsten Jahr anstehende Umsetzung der neuen Approbationsordnung für Ärzte die Gelegenheit, zukunftsweisende Konzepte für das Querschnittsfach „Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik“ zu entwickeln. Hier sollten Fragestellungen der Klinischen Epidemiologie einen besonderen Schwerpunkt bilden und insbesondere die Aufbereitung und Umsetzung von Forschungsergebnissen in die ärztliche Praxis eine ausgezeichnete Rolle spielen.

Literatur

- BRESLOW, N. E. (2003): Are statistical contributions to medicine undervalued? *Biometrics* **59**, 1–8.
- FLECHTER, R. H., FLETCHER, S. W., WAGNER, E. H. (1999): *Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendung*. Hrsg. HAERTING, J. & RINK, C. Ullstein Medical.
- FREEDMAN, L. S. (2000): The next 10 years of biostatistics. *Stat Methods Med Res* **9**, 25–30.
- PRENTICE, R. L. (2001): Methodological challenges in chronic disease population research. *Biostatistics* **2**, 365–381.
- SCHUMACHER, M., SCHULGEN, G. (2002): *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer Verlag, Heidelberg.
- TAUBES, G. (1995): Epidemiology faces its limits. *Sci* **269**, 164–169.
- VINGRON, M. (2001): Editorial: Bioinformatics needs to adopt statistical thinking. *Bioinformatics* **17**, 389–390.

Prof. Dr. Martin Schumacher, Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Stefan-Meier-Straße 26, 79104 Freiburg, ms@imbi.uni-freiburg.de

EMPFEHLUNGEN DER GMDS

Der strukturierte Qualitätsbericht der zugelassenen Krankenhäuser nach § 137 Abs. 1 Nr. 6 Sozialgesetzbuch 5. Buch

Ein Konzept der GMDS zur Ausgestaltung

Dirk Kaczmarek, Jörg Eckardt

Zugelassene Krankenhäuser müssen spätestens am 31. August 2005 rückwirkend für 2004 einen strukturierten Qualitätsbericht veröffentlichen. Auf der Seite der Betroffenen besteht Unklarheit darüber, was sie erwartet, worauf sie sich einzustellen haben. Die Rahmenbedingungen müssen frühzeitig feststehen und umgesetzt sein, damit in 2004 die Daten erhoben werden können, die für den ersten Bericht relevant sein werden. Vielen Häusern ist auch das noch zu spät. Sie möchten schon jetzt über ihre Qualität sprechen und „den“ Qualitätsbericht als Marketinginstrument im Internet einsetzen.

Die GMDS AG Medizin-Controlling hat sich bereits seit Ende 2002 mit der Thematik beschäftigt und im März 2003 einen Rahmenvorschlag im Internet und vor Fachgremien präsentiert. Inzwischen haben sich weitere Fachverbände mit dem Thema auseinandergesetzt und dabei den Entwurf der GMDS berücksichtigt oder adaptiert. Nachfolgend soll dieser Entwurf vorgestellt werden.

Hintergrund

Am 29.04.2002 war im Bundesgesetzblatt das am 23.04.2002 im Bundestag verabschiedete Fallpauschalengesetz veröffentlicht worden. Im Abschnitt zum Sozialgesetzbuch 5. Buch (SGB V) wurden die verpflichtenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung (§ 137) erweitert. Die Partner der Selbstverwaltung¹ wurden verpflichtet, Vereinbarungen zu folgenden Punkten zu treffen:

1. Mindestanforderungen an die Struktur- und Ergebnisqualität (Satz 3 Nr. 2),
2. Mindestmengen (Satz 3 Nr. 3)
3. Strukturierter Qualitätsbericht (Satz 3 Nr. 6)

¹) Spitzenverbände der Krankenkassen, Verband der privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Beteiligung der Bundesärztekammer sowie der Berufsorganisationen der Krankenpflegeberufe

Ziele des Verordnungsgebers

Die Änderungen im Sozialgesetzbuch sind in einer Reihe verschiedener Maßnahmen zu sehen, die sowohl den Wettbewerb über Qualität als auch die Verbesserung von Transparenz fördern sollen (Gesundheitsministerkonferenz 1999).

Bereits in seinem Gutachten 2000/2001 hatte der Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen einen Leistungs- und Qualitätsbericht als geeignetes Instrument dafür empfohlen, den Wettbewerb um eine gute Qualität der medizinischen und pflegerischen Versorgung zu stärken, und hatte dabei konkrete Vorschläge für die Ausgestaltung des Qualitätsberichtes formuliert.

Weitere Ziele werden in der Begründung zum Fallpauschalengesetz genannt: „Ergänzt werden diese bereits vorhandenen Regelungen durch wesentliche zusätzliche Vorgaben mit dem Ziel, potentiellen Qualitätsdefiziten bei der Anwendung des neuen Vergütungssystems begegnen zu können.“ In den nachfolgenden Passagen heißt es: „Das Krankenhaus hat über den Umfang und die Ergebnisse seiner Qualitätsbemühungen in regelmäßigen Zeitabständen einen Bericht zu veröffentlichen.“

Anforderungen an den Qualitätsbericht nach § 137 Satz 3 Nr. 6 SGB V

- Inhalt und Umfang eines strukturierten Qualitätsberichtes für zugelassene Krankenhäuser sollen durch die Partner der Selbstverwaltung vereinbart werden.
- Festlegung eines Empfängerkreises durch die Partner der Selbstverwaltung
- Veröffentlichung im Internet alle zwei Jahre durch die Landesverbände der Krankenkassen und den Verbänden der Ersatzkassen
- Verpflichtung zur Erstveröffentlichung in 2005 für 2004
- KV und GKV-Verbände können Vertragsärzte und Versicherte über die Qualitätsmerkmale der Krankenhäuser informieren und Empfehlungen aussprechen (Satz 6)
- Inhalte des Berichtes
 - Darstellung über den Stand der Qualitätssicherung unter Berücksichtigung der Maßnahmen der Qualitätssicherung nach § 135a Abs. 2 [Anm.: *externe Qualitätssicherung und einrichtungsinternes Qualitätsmanagement*].
 - Stand der Qualitätssicherung in Bezug auf die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der erbrachten Leistungen, einschließlich von Mindestanforderungen an Struktur- und Ergebnisqualität.
 - Umsetzung von Anforderungen durch einen Katalog von Mindestmengen
 - Art und Anzahl der erbrachten Leistungen.

Ziele der GMDS AG Medizin-Controlling

Gemäß dieser gesetzlichen und vertragsrechtlichen Rahmenbedingungen hat die GMDS AG Medizin-Controlling ein eigenes Konzept zur Ausgestaltung eines Qualitätsberichtes erarbeitet. Ziel war es, ein umsetzbares Konzept zu entwickeln. Umsetzbar bedeutet, keine Extrempositionen zu besetzen. Umsetzbar bedeutet auch, dass es im ersten Entwurf keinen idealtypischen Qualitätsbericht geben kann, der für viele Einrichtungen eine zu große Hürde beim Einstieg darstellen würde.

Daher sollte ein praktikabler Standard entwickelt werden, wobei neben einem Pflichtteil ein optionaler Teil auch fortgeschrittenen Einrichtungen genügend Spielraum für weiterführende Darlegungen bieten könnte.

Folgende Leitgedanken liegen dem GMDS-Konzept zu Grunde:

Der Qualitätsbericht soll im Internet veröffentlicht werden. Adressaten sind neben den Kostenträgern Verbände, evtl. auch Patientenorganisationen, die interessierte Öffentlichkeit und nicht zuletzt auch die Patienten. Aus der Vielfalt an Adressaten ergibt sich, dass es nicht den einen starren Qualitätsbericht geben kann. Ein Qualitätsbericht, der sich sprachlich und inhaltlich nur an einer Zielgruppe orientiert, würde dieser Vielschichtigkeit nicht gerecht werden. Die Bereitstellung im Internet bietet die Möglichkeit, durch eine Verschachtelung und Verlinkung eines zentralen Dokumentes, die Leserschaft sprachlich und inhaltlich gezielt anzusprechen.

Darüber hinaus sollte ein Qualitätsbericht beim Verfasser in gedruckter Form abgerufen werden können, da nicht bei jedem potentiellen Adressaten, insbesondere Patienten, ein Internetzugang vorausgesetzt werden kann.

Der Qualitätsbericht soll grundsätzlich einen Überblick über die Leistungsfähigkeit und das Leistungsspektrum des einzelnen Krankenhauses gewährleisten.

Der Qualitätsbericht soll diejenigen Aufwendungen der Krankenhäuser benennen, die zur Verbesserung der internen Strukturen und Leistungsprozesse erbracht worden sind und die damit die Ergebnisqualität positiv beeinflussen.

Der Qualitätsbericht soll im Sinne von Benchmarking gute Qualität fördern und nicht als Sanktionierungsinstrument dienen. Eine vergleichende Bewertung durch die Kassenärztliche Vereinigung oder die Kostenträger sollte diesem Prinzip folgen, insbesondere in der Einführungsphase.

Einzelne Krankenhäuser haben bereits mit großem Aufwand begonnen, ein Qualitätsmanagementsystem (QM-System) in ihrer Organisation aufzubauen. Der Qualitätsbericht muss systemunabhängig sein und darf kein QM-System und kein Zertifizierungsverfahren bevorzugen, um nicht einzelne Leistungserbringer zu benachteiligen.

QM-Systeme verfügen über spezifische Qualitätsberichtsformen. Anteile dieser Berichte sollen möglichst einfach in den Qualitätsbericht überführt werden können.

Die Erfassung der Daten, die in den Qualitätsbericht einfließen und die Erstellung des Qualitätsberichtes dürfen nicht zu einem Ausbau der schon jetzt zu hohen administrativen Belastung der Mitarbeiter führen.

Aus GMDS-Sicht, sind ausschließlich objektive und validierte Qualitätskriterien zur Ergebnisqualität geeignet, um für einen externen Vergleich herangezogen zu werden.

Matthes und Wiest weisen darauf hin, dass sich – trotz mehr als zehnjährigem Vorsprung – die externe, ergebnisorientierte Messung der Versorgungsleistung („Performance Management“) in den USA bestenfalls in einem „fortgeschrittenen Anfangsstadium“ befindet. Im Vergleich dazu befindet sich Deutschland erst am Anfang der wissenschaftlichen Evaluation. Der gesundheitspolitische Druck sollte dazu genutzt werden, auf wissenschaftlich fundierter Basis, Indikatoren für Ergebnisqualität zu entwickeln und zu erheben. Zuvor erscheint es nicht ratsam, einzelne Indikatoren aus den amerikanischen Systemen einfach zu übernehmen und als sog. „Ergebnisqualität“ zu veröffentlichen. Selbst in den USA ist die Validierung der Risikoadjustierungsmethode noch nicht abgeschlossen.

Diese Leitgedanken zugrunde legend wurde nachfolgendes Konzept entwickelt.

Grundsätzlicher Aufbau des Qualitätsberichts

Der Qualitätsbericht wird untergliedert in einen verpflichtenden Abschnitt (Pflichtteil, Basis) und einen ergänzenden optionalen Abschnitt (Kür).

Pflichtteil

In den Pflichtteil sollen im Wesentlichen solche Daten einfließen, zu deren Erhebung die Krankenhäuser bereits durch andere Rechtsverordnungen verpflichtet sind (AEB, KH-StatV o. ä.) Das verhindert einen wesentlichen Mehraufwand bei der Datenerhebung und vereinfacht die Überprüfbarkeit der Daten.

Die Anforderung an die Daten und Qualitätsindikatoren muss folgenden Kriterien genügen:

- Relevant für die zugrunde liegende Erkrankung
- Verständlich für Patienten
- Messbar mit hoher Reliabilität und Validität
- Das Ergebnis, welches den Daten zugrunde liegt, muss durch die Daten liefernden Krankenhäuser beeinflussbar sein
- Die den Daten zugrunde liegenden Referenzbereiche müssen erreichbar sein
- Repräsentativität für die Abteilung/Einrichtung

Zahlen, Daten, Fakten zur Strukturqualität, zu Leistungsmengen und zur Patientenstruktur sind zu bevorzugen, da hier nur eine geringe Problematik besteht, im Gegensatz zu den Kriterien zur Ergebnisqualität.

Die Art der Daten sollte eine hochgradig strukturierte Aufbereitung und Abbildung in IT-Instrumenten ermöglichen.

Gesamthaus, fachabteilungsübergreifende Daten

Zunächst erfolgt ein Gesamtüberblick über das berichtende Krankenhaus.

Im Zeitalter der DRGs werden zur Darstellung von Struktur und Leistungsmengen vorwiegend Kennzahlen wie Fallzahl, Case Mix, Case Mix Index und mittlere Verweildauer Anwendung finden. Die Bettenzahl als Kriterium für eine Fachabteilungsstruktur ist nicht mehr zeitgemäß, weil es durch organisatorische Veränderungen im Rahmen der DRG-Einführung in absehbarer Zeit immer schwieriger wird, das einzelne Krankenhausbett einer bestimmten Fachabteilung zuzuordnen. Auch ist es fragwürdig, ob die Fachabteilungsstrukturen in aktueller Ausprägung mittelfristig fortbestehen (1.3–1.6²).

Zur Darstellung der Strukturqualität eines Krankenhauses gehören Personaldaten aus dem Ärztlichen Dienst und dem Pflegedienst (1.7).

Da der Pflegedienst i. d. R. nicht einzelnen Kliniken zugeordnet werden kann, erfolgt eine Übersicht des Ausbildungsstandes direkt im Anschluss (1.8). Die Qualifikationen der Ärzteschaft gemäß Weiterbildungsordnung werden fachabteilungsbezogen quantifiziert (5.2).

Fachabteilungsübergreifende diagnostische (2.1) und therapeutische (2.2) Möglichkeiten werden unter Angabe der Verfügbarkeit aufgelistet.

Bereits im Basisteil sollen Angaben zum verwendeten Qualitätsmanagementsystem gemacht werden (3.1). Liegen Zertifikate vor, so können Details zu Art, Umfang, prüfender Institution und Gültigkeit ergänzt werden (3.2).

Fachabteilungen

Nach dem allgemeinen Überblick über das Gesamtkrankenhaus soll eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Fachabteilungen erfolgen. Für jede einzelne Fachabteilung sollen zunächst einleitend das medizinische Leistungsspektrum (4.1), besondere Versorgungsschwerpunkte (4.2) sowie weitere Leistungsangebote (4.3) aufgezählt werden. Zur weiteren Übersicht erfolgt eine Darstellung von Case-Mix-Index (CMI), Fallzahl und

²) Die Ziffern beziehen sich auf die Nummerierung eines Formularentwurfes in der Anlage.

durchschnittlicher Verweildauer (VWD) (4.4) sowie der 10 häufigsten Basis-DRGs gemessen an der absoluten Fallzahl (4.5).

Analog dazu sollen Angaben zu stationersetzenden Maßnahmen gemacht werden (4.6). Die Angaben erfolgen gemäß der EBM-Symbolnummer für den leitenden Eingriff. Zum Schluss folgt in diesem Kapitel eine Gesamt-Altersverteilung der stationär behandelten Patienten, gruppiert nach Altersgruppen wie sie in der L4-Statistik Verwendung finden (4.7).

Es folgt eine Übersicht aller in der jeweiligen Fachabteilung vorgehaltenen Qualifikationen. Maßgebend ist die Weiterbildungsordnung für Ärzte der Landesärztekammer, in deren Zuständigkeit sich das Krankenhaus befindet (5.2).

Abschließend wird über die Teilnahme an der einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung berichtet, wobei zunächst die Anzahl der gelieferten Datensätze aufgeführt wird (6).

Nach Weiterentwicklung der Auswertungen durch die BQS können an dieser Stelle in einer späteren Version des Qualitätsberichtes Qualitätsindikatoren ergänzt werden.

Optionalen Ergänzungsteil

Hier sollen die Qualitätsberichte der unterschiedlichen QM-Systeme eingestellt werden können. Diese systemspezifischen Qualitätsberichte sind immanenter Bestandteil des jeweiligen QM-Systems und unterliegen damit i. d. R. einer externen Validierung.

Für Krankenhäuser ohne QM-System kann ein grober Rahmen vorgegeben werden, der sich aus der vertraglichen Vereinbarung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 SGB V zwischen den Selbstverwaltungspartnern ergibt.

Der freiwillige Ergänzungsteil soll im Gegensatz zum Basisteil nicht so hochgradig standardisiert sein, um den Krankenhäusern einen größtmöglichen Freiraum zu bieten.

Tabelle 1 listet exemplarisch Themenkomplexe auf, die im Ergänzungsteil Berücksichtigung finden könnten.

Folgt man der in Tabelle 1 genannten Einteilung, lassen sich viele Punkte aus Audit- und Managementberichten entnehmen und für den Qualitätsbericht weiterverwenden. Diese Darstellung folgt mehr einem hierarchischen Aufbau eines QM-Systems.

Alternativ oder auch ergänzend könnte man akzentuiert besondere Ergebnisse des internen Qualitätsmanagements darstellen. Mit aktuellem Bezug werden in Tabelle 2 einige Beispielprojekte vorgeschlagen.

Die alleinige Auflistung von Absolutzahlen ist nicht zielführend. Um dem Adressaten eine Interpretation von Zahlen zu erlauben, bieten sich folgende Möglichkeiten an:

- Darstellung in Form von Zeitreihen
- Angabe von Vergleichswerten
- Grad der Zielerreichung unter Angabe von selbstgesteckten Qualitätszielen.

Tabelle 1: Hierarchische Themensammlung für den Ergänzungsteil des Qualitätsberichts

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Qualitätspolitik • Qualitätsziele • Qualitätsplanung • Qualitätslenkung • Qualitätssicherung • Qualitätsverbesserung • Ergebnis interner Audits/ Selbstbewertung • Ergebnis externer Audits/ Fremdbewertung |
|--|

vgl. DIN EN ISO 9000:2000, Nr. 3.2 und 3.9

Tabelle 2: Darstellung von Ergebnissen und Projekten der internen Qualitätsarbeit

- Erstellung und Implementierung von Patientenbehandlungspfaden mit Darstellung des zugehörigen Schnittstellenmanagements.
- Qualifizierungsmaßnahmen des Klinikpersonals.
- Projektmanagement im Rahmen des kontinuierlichen Verbesserungsprozesses (optional mit Kalkulation von Aufwand- und möglicher Ersparniswirkungen)
- Teilnahme an nicht gesetzlich vorgeschriebenen Qualitätssicherungsmaßnahmen, wie Tumorregister
- Teilnahme und Ergebnisse aus Benchmarking-Projekten (z. B. QMK)
- Veröffentlichung von Kennzahlen
- Erprobung, Einführung und Umsetzung innovativer Diagnostik- und Behandlungsmethoden
- Darstellung und Bewertung von Kooperationen (z. B. i. S. von Lieferantenaudit)
- Erprobung, Einführung und Umsetzung von Richtlinien, Leitlinien, Evidenzbasierter Medizin
- Bezugnahme auf die Gesellschaftliche Verantwortung (vgl. EFQM)
- Umfrageergebnisse zu
- Patientenzufriedenheit
- Mitarbeiterzufriedenheit
- Einweiserzufriedenheit
- Öko-Audit

Fazit und Ausblick

Das hier vorgestellte Konzept soll als pragmatischer Ansatz für einen Beginn ab 2005 verstanden werden. Bislang vertraglich nicht geregelte Anforderungen aus dem § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2–5 SGB V können und sollen gegenwärtig nicht Bestandteil eines strukturierten Qualitätsberichts werden. Die Bandbreite der möglichen QM-Systeme, die auch durch die Vereinbarung gem. § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 SGB V ermöglicht wird, bleibt erhalten.

Die im Basisteil geforderten Angaben können prinzipiell von jedem Krankenhaus ohne sehr großen Aufwand gemacht werden, unabhängig davon, wie weit die Entwicklung eines eigenen QM-Systems vorangeschritten ist. Dieser Teil muss höchstgradig standardisiert sein, um sicherzustellen, dass man gleiche Informationen an identischen Stellen wieder findet. Erfolge der eigenen QM-Maßnahmen können im Ergänzungsstück kommuniziert werden.

Die Erarbeitung und Evaluation von Qualitätsindikatoren und ergänzender Informationen zur Risikoadjustierung sind erforderlich. Deren Verwendung in einer flächendeckenden Qualitätsberichterstattung kann dazu beitragen unser Gesundheitssystem weiterzuentwickeln.

Das Konzept entstand unter Mitwirkung von: Dr. Karl Blum; Robert Färber; Christian Juhra; Dr. Christian Karl; Dr. med. Claudia Müggenburg; Dirk Schmedding; Manfred Sosna; Michael Wagner; Julia Weber; Dr. med. Ursula Winter

Anlage

- SGB V § 137 Qualitätssicherung bei zugelassenen Krankenhäusern, Synopsis Stand 29.04.2003
- GMDs AG Medizin-Controlling, Muster für den Basisteil des Qualitätsberichts nach § 137 SGB V

Literatur

- Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 20.08.2001, Begründung zum Fallpauschalengesetz
Gesundheitsministerkonferenz (GMK) 1999, Ziele für eine einheitlichen Qualitätsstrategie im Gesundheitswesen, Beschluss der 72. Gesundheitsministerkonferenz am 9./10. Juni 1999 in Trier
Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Gutachten 2000/2001, Kurzfassung
Sens, B., Fischer, B.: Begriffe und Konzepte des Qualitätsmanagements. Inform. Biom. Epidemiol. Med. Biol. 34, 2003, 1–64
Fallpauschalengesetz, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2002 Teil I Nr. 27, ausgegeben zu Bonn am 29.04.2002, S. 1412–1437
SGB V § 135a, § 137
Blum, K., Müller, U.: Dokumentationsaufwand im Ärztlichen Dienst der Krankenhäuser. Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft, 2003
<http://www.ECQMed.de> > GMDS AG MedCo > Qualitätsbericht § 137 SGB V > „Hintergrundinformationen zum Vorschlag eines Qualitätsberichtes nach § 137 SGB V“
DIN EN ISO 9000:2000
Matthes, N., Wiest, A.: Leistungsmessung in den USA, Krankenhausakkreditierung, Core Measures und Fehler in der Medizin. Gesundh ökon Qualmanag 2003; 8: 221–224

Abkürzungen

- Abs. – Absatz
- AG – Arbeitsgemeinschaft
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit
- BQS – Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
- CMI – Case-Mix-Index; durchschnittliches Fallgewicht
- d. h. – das heißt
- DRG – Diagnosis Related Group; diagnosenbezogene Fallgruppe
- EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab
- EFQM – European Foundation for Quality Management
- GMK – Gesundheitsministerkonferenz
- i. d. R. – in der Regel
- Nr. – Nummer
- QM – Qualitätsmanagement
- QMK – Qualitätsmodell Krankenhaus
- QMS – Qualitätsmanagementsystem
- QS – Qualitätssicherung
- SGB – Sozialgesetzbuch
- z. B. – zum Beispiel

Dr. med. Dirk Kaczmarek, GMDS AG Medizin-Controlling, Sankt Marien-Hospital Buer gGmbH, Mühlenstr. 5–9, 45894 Gelsenkirchen
dirk.kaczmarek@marienhospital-buer.de

Dr. med. Jörg Eckardt, GMDS AG Medizin-Controlling, Vorsitz, Maria Hilf GmbH, Katharina-Kasper-Str. 12, 56428 Dernbach
medco@Joerg-Eckardt.de, www.ECQMed.de

AG Medizin-Controlling
(Vorsitz Dr. Jörg Eckardt)

Qualitätsbericht nach § 137 SGB V

Stand 07.03.2003

(Federführung Dr. Dirk Kaczmarek, unter Mitwirkung des AK QM NDS)

I. Basisteil

1. Allgemeines

- 1.1 Name/ Institutionskennzeichen (IK-Nr.); Anschrift
- 1.2 Krankenhausträger, -verbund
- 1.3 Gesamtzahl der im Berichtsjahr stationär behandelten Patienten gem. Aufstellung Erträge und Budget (AEB)
- 1.4 Fachabteilungen

Schlüssel nach § 301	Name der Klinik	Fallzahl	Hauptabt./ Belegabt.	Poliklinik/ Ambulanz
0100	Innere	1875	HA	J
1500	Chirurgie	3245	HA	J
	HNO.	400	BA	n

- 1.5 Casemix-Index und durchschnittliche Verweildauer (durchschn. VWD) für das Gesamt-Krankenhaus
- 1.6 Top-50 DRG (nach absoluter Fallzahl) des Gesamt-Krankenhaus (Gesamt-KH) im Berichtsjahr

Rang	DRG	Text	Fallzahl	durchschn. VWD
1				
2				
3				

1.7 Personalarbeitstellung im Krankenhaus im Berichtsjahr (gem. Landesamtstatistik (SA))

Dienststart	Anzahl Vollkräfte
Ärztlicher Dienst	
Pflegedienst	

1.8 Ausbildungsstand des in der Pflege eingesetzten Personals Gesamt-KH

Ausbildung	Anteil in %
3 Jahre + Fachweiterbildung	
3 Jahre	
1 Jahr / Pflegehelfer/ in	
Schüler/innen	
Keine inkl. Zivis	

2. Apparative Ausstattung (Grossgeräte)

- 2.1 Diagnostische Möglichkeiten mit Angabe der Verfügbarkeit (Regeldienst/Bereitschaftsdienst; im Haus/ausser Haus (mit Standortangabe/Entfernung)/konsiliarisch) *CT, MRT, Angiographie, Herzkatheterlabor im Haus, Szintigraphie 5 km am 2. Standort der Krankenhausbetriebsstätte*
- 2.2 Therapeutische Möglichkeiten (Regeldienst/Bereitschaftsdienst; im Haus/ausser Haus (mit Standortangabe/Entfernung)/konsiliarisch) *Nuklearmedizin, Strahlentherapie, Physiotherapie, Dialyse, etc.*

3. Qualitätsmanagement

- 3.1 Angewandtes System; Jahr der Einführung *ISO 9001:2000, EFQM, gem. Vereinbarung der Selbstverwaltung, etc.*
- 3.2 Zertifikate
prüfende Institution, erstmals erteilt, letztes Zertifikat gültig bis

4. Fachabteilungsbezogene Merkmale *Beispiel: Innere Medizin*

- 4.1 Medizinisches Leistungsspektrum der Fachabteilung *Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie*
- 4.2 Besondere Versorgungsschwerpunkte *HIV, Isolierstation*
- 4.3 Weitere Leistungsangebote *Diabetes-Schulung, Asthma-Schulung*
- 4.4 Casemix-Index und durchschnittliche Verweildauer für die einzelnen Fachabteilungen

Schlüssel nach § 301	Name der Klinik	CMI	Fallzahl	durchschn. VWD
0100	Innere	1,1	1875	8,1

4.5 Top-10 DRG (nach absoluter Fallzahl) nach Fachabteilung im Berichtsjahr

Rang	DRG	Text	Fallzahl	durchschn. VWD
1				
2				
3				

4.6 Ambulante Operationen nach § 115b SGB V

4.6.1 Gesamtzahl im Berichtsjahr je Fachabteilung

4.6.2 Top-5 EBM (nach absoluter Fallzahl) nach Fachabteilung im Berichtsjahr

Innere Medizin

Rang	EBM	Text	Fallzahl
1		SM-Implantation	
2			
3			

4.7 Altersstatistik pro Fachabteilung gem. L4

5. Personal

5.1 Prozentualer Anteil Ärzte mit Facharztstatus fachabteilungsbezogen

5.2 Fachabteilungsbezogene Qualifikationen Ärztlicher Dienst

Innere Medizin

Qualifikation	Anzahl vorhanden	Anzahl in Ausbildung
Gebiet		
Innere Medizin	6	2
Schwerpunkte		
Nephrologie	2	1
Kardiologie	1	1
Pulmologie	1	
Zusatzbezeichnungen		
Diabetologie	1	
Fachkunden		
Zulassungen		
KV nach § 116 SGB V	1	
D-Arztverfahren der BG	1	

6. Externe Qualitätssicherung nach § 137 SGB V

Modul	Text	Anzahl
09/1	SM-Implantation	137

Dr. Dirk Kaczmarek, Marienhospital-Buer, Mühlenstr. 5–9, D-45894 Gelsenkirchen
dirk.kaczmarek@marienhospital-buer.de

Robert Färber, Krankenhausgesellschaft Nordrhein-Westfalen, Kaiserswerter Str. 282,
D-40474 Düsseldorf
RFaerber@kgnw.de

Dr. Jörg Eckardt, Maria-Hilf-GmbH, Katharina-Kasper-Str. 12, D-56428 Dernbach
medco@joerg-eckardt.de

BUCHBESPRECHUNGEN / BOOKREVIEWS

Paul M. Selzer, Richard J. Marhöfer, Andreas Rohwer
Angewandte Bioinformatik. Eine Einführung.
Broschiert, 282 Seiten
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003
ISBN: 354000758X
Preis: 24,95 Euro

Mit diesem 282 Seiten umfassenden Buch haben es die drei Autoren Priv.-Doz. Dr. Paul M. Selzer, Dipl.-Ing. Richard J. Marhöfer und Dr. Andreas Rohwer geschafft, einen Einstieg und einen Überblick über das gerade zurzeit aktuelle Forschungsgebiet der Bioinformatik zu geben. Die Autoren schreiben in einem an der Praxis orientierten Stil über ein Gebiet, welches von Ihnen als Mitarbeiter dreier deutscher Gesellschaften der Bioinformatik auch beruflich abgedeckt wird. In acht Kapiteln vermitteln sie die biologischen Grundlagen, die Werkzeuge der Bioinformatik, ihre Verfügbarkeit, den Ort ihrer Verfügbarkeit und ihre Handhabung. Das Buch ist ein einfacher und gut lesbarer Einstieg in die „Angewandte Bioinformatik“, welches eine komplexe wissenschaftliche Thematik strukturiert. Es richtet sich nicht nur an Biologiestudenten im Hauptstudium, sondern eher grundsätzlich an Anfänger im Gebiet der Bioinformatik, sowie auch an Personen mit soliden Grundkenntnissen in diesem Fachgebiet.

Im ersten Kapitel werden die Grundlagen von Computern, Betriebssystemen und dem Internet erläutert. Neben der Anbindung an das Internet, den ausgesuchten Diensten FTP, WWW, E-Mail und News, wird auch auf die Nutzung von Unix eingegangen. Die vermittelten Inhalte sind für bereits Vorgebildete verzichtbar, aber wahrscheinlich auch deswegen bewusst kurz gehalten. Neulinge, auf der anderen Seite, haben hier eine erste Orientierung, die ihnen den Einstieg zur weiteren Beschäftigung mit einem Computer an sich erleichtert. Das zweite Kapitel legt nun die nötigen Grundlagen der Biologie dar. Hierbei werden zuerst die Nukleinsäuren und die Speicherung der genetischen Informationen und danach die Proteine und ihre Strukturen auf 14 Seiten kurz besprochen. Die Vorstellung und auch Handhabung der wichtigen biologischen Datenbanken sind Thema des dritten, Sequenzvergleiche und sequenzbasierte Datenbanksuchen Thema des vierten Kapitels. Im fünften Kapitel geht es um eukaryotische Genome mit einem interessanten kleinen Schwerpunkt auf die genetischen Ursachen für individuelle Unterschiede. Das sechste Kapitel behandelt kurz Proteinaufbau, Signalpeptide, Transmembranproteine, Proteinstrukturanalysen und Structure-Based-Rational-Drug-Design. Die funktionelle Analyse von Genomen, speziell die Identifizierung der zellulären Funktionen von Genprodukten, wird im nächsten Kapitel geschildert, während das letzte Kapitel vergleichende Genomanalysen zum Inhalt hat. Dies umfasst auch Wirkstoffforschung am Zielprotein und vergleichende Stoffwechselanalysen. Am Ende des Buches findet man zudem (neben den auch vorhandenen Inhalts- und Stichwortverzeichnissen) ein ausführliches und nicht nur für den Bioinformatik-Einsteiger hilfreiches Glossar.

Vor allem die Darstellung der Angebote unterschiedlicher, wichtiger Datenbanken im Internet, deren Funktion und Handhabung, sowie die Auswertung der erlangten Daten, und Verfahren, Einsatzgebiete und Anwendungsmöglichkeiten der Bioinformatik, werden gut vermittelt. Viele farbige Abbildungen verdeutlichen komplexere Zusammenhänge. Die Qualität der im Text an den richtigen Stellen platzierten Abbildungen und das generelle Druckbild sind gut. Ebenfalls ist das Preis-Leistungsverhältnis ansprechend. Am Ende eines jeden Kapitels kann durch (insgesamt etwa 100) Übungsbeispiele verschiedener Schwierigkeitsstufen (mit Lösungen) das neu erlangte Wissen selbst überprüft werden. Als Hilfe dienen auch zahlreiche Internet- und Literaturverweise auf weiterführende Informationen. Alles in allem liest sich das Buch entspannt und dennoch konnten in einigen Kapiteln umfassende Details eingearbeitet werden.

Dr. med. Frank Ückert
Universitätsklinikum Münster

BUCHBESPRECHUNGEN / BOOKREVIEWS

David G. Kleinbaum

ActivEpi CD ROM und begleitendes Textbuch

Springer Verlag, 2003. ISBN 0-387-14257-6 (CD-ROM) und ISBN 0-387-95574-7 (Textbuch)

Preis: 42,75 Euro

ActivEpi ist eine neu entwickelte, englischsprachige Lernsoftware zur Einführung in die Epidemiologie. In 15 aufeinander aufbauenden, gut und logisch strukturierten Abschnitten werden die grundlegenden Konzepte der Epidemiologie dargestellt. Inhalt und Umfang entsprechen den einschlägigen klassischen Lehrbüchern. Im Gegensatz zu diesen gelegentlich ‚trockenen‘ Lehrwerken versucht *ActivEpi*, die Lerninhalte mit einer Vielzahl multimedialer und interaktiver Präsentationsformen vielseitig zu vermitteln. Der Aufbau innerhalb der einzelnen Abschnitte und die Verwendung verschiedener Elemente ist dabei konsistent: Theoretische Konzepte werden mit vielfarbigen Animationen in angemessenem Tempo dargestellt und parallel von einer angenehmen, sonoren Stimme erklärt. Innerhalb dieser Darstellungen kann der Nutzer sein Verständnis anhand von kurzen Zwischenfragen überprüfen. Die theoretischen Konzepte werden mit realen Beispielen, etwa aus der Framingham Heart Study oder der Rotterdam Study, illustriert. Anschließend kann das neu Erlernte in Form von Multiple-Choice-Übungen angewendet und überprüft werden, wobei richtige Antworten mit fröhlichem Gepfeife oder lautstarkem Applaus belohnt werden. Zu den meisten Themen lassen sich weiterführende Darstellungen und zusätzliche Beispiele über ein Sternchensymbol anklicken. Dabei ist es didaktisch etwas unbefriedigend, dass viele Begriffe, wie z. B. Randomisierung, erst im Rahmen dieser zusätzlichen Darstellungen hinlänglich behandelt werden. Zwar wird in der Einführung darauf hingewiesen, dass diese Hintergrundseiten immer angeklickt werden sollten, da sie essentielle Informationen enthalten, in der Praxis wird der Nutzer aber dazu verleitet, diese Punkte zu überspringen. Recht komfortabel hingegen ist, dass sich Literaturhinweise unmittelbar zu jedem Thema aufrufen lassen. Eine mitgelieferte Version der Software Data Desk ermöglicht die praktische Datenanalyse anhand von Beispieldatensätzen oder eigenen Daten. Ein gelungenes Glossar und ein ausführlicher Index runden die Lernsoftware ab. Angesichts der Fülle des enthaltenen Materials erscheint es fast überflüssig zu erwähnen, dass der Nutzer eine Vielzahl von Gestaltungs- und Anpassungsmöglichkeiten hat, beispielsweise beim Seitenlayout oder beim Ein- und Ausblenden von Animationen.

Das separat erhältliche Textbuch ist im Prinzip eine gedruckte Version der Software und enthält keine zusätzlichen Informationen. Lediglich die Gliederung, z. B. Antworten zu den Fragen erst am Ende, ist geringfügig anders. Leider ist das Layout etwas lieblos und unübersichtlich geworden. Eine notwendige Ergänzung zur Software ist das Buch nicht.

Insgesamt ist dem renommierten Epidemiologen und Statistiker Kleinbaum mit *ActivEpi* eine Bereicherung der epidemiologischen Lehrwerke gelungen. *ActivEpi* eignet sich insbesondere zum Selbst- oder Fernstudium, aber auch als Unterrichtsmaterial im Rahmen des klassischen Unterrichtes durch einen Dozenten. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Fülle von Animationen und multimedialen Spielereien das Werk etwas unübersichtlich macht und gelegentlich von den eigentlichen Inhalten ablenkt. Wen dies nicht stört, der findet in *ActivEpi* eine gute Ergänzung zu herkömmlichen Lehrbüchern.

Dr. Jan Heidrich
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
Universität Münster



INFORMATIK BIOMETRIE und EPIDEMIOLOGIE

IN MEDIZIN UND BIOLOGIE

ISSN 0943-5581

The screenshot shows a web browser window displaying the Elsevier website. The page features a navigation menu with links for 'Wir über uns', 'Pressemeldungen', 'Informatik/Medizin', 'Informationsdienste', 'Kontakt/Service', 'Newsletter', 'Erweiterte Suche', 'Warenkorb/AGBs', and 'Impressum'. A search bar is located at the top right. The main content area includes a sidebar with a list of disciplines such as 'Komplementäre und Integrative Medizin', 'Medizin', 'Medizinstudium', 'Med. Fachberufe', 'Psychologie', 'Zahnmedizin', 'Pflege', 'Astronomie', 'Biologie', 'Chemie', 'Geowissenschaften und Geographie', 'Informatik', 'Mathematik', 'Physik', 'Naturwissenschaften allgemein', 'Journale/Fachzeitschriften', and 'Kurse/Seminare'. The central part of the page displays the journal's title, ISSN, founding year (1969), founder (Hans Geidel), language (German), volume information (2004: Band 32, 4 issues per year), and format (170 mm x 240 mm). Below this, there are sections for 'Charakteristik' (describing the journal's focus on theoretical and applied work) and 'Interessenten' (listing the journal's audience: informaticians, biometricians, epidemiologists, biologists, and statisticians in medicine). The 'Herausgeber' (Editor-in-Chief) section identifies Prof. Dr. Wolfgang Köpcke at the University of Münster. A 'ToC-Alert' button is highlighted with a red arrow.

Register for our **free of charge** ToC Alert Service:
You will get the actual ToC automatically to your
e-mail as soon as it is available.

So you will be always up-to-date with the contents
and know when a new issue is published.

Register at:
www.elsevier.de/ibe

Additional information about the journal you will find at:

www.elsevier.de/ibe

Inhalt nach Rubriken

Brief des Präsidenten	Seite	1
Geburtstage	Seite	2
Personalia	Seite	4
Mitteilungen der Arbeits-, Projektgruppen u. Arbeitskreise	Seite	5
KIS – Tagung 2004 in Mannheim.....	Seite	5
Buchbesprechung.....	Seite	7
IMIA Yearbook 2004.....	Seite	8
Sonderheft „Qualitätsmanagement“.....	Seite	8
Aus-, Fort- und Weiterbildung.....	Seite	9
Veranstaltungshinweise, Ankündigungen,	Seite	13
Neuaufnahmen	Seite	14
gmds-Intranet.....	Seite	15
gmds-Funktionsträger	Seite	16

BRIEF DES PRÄSIDENTEN, 2. QUARTAL 2004 Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann

Liebe GMDS-Mitglieder,

hiermit möchte ich Sie über die Entwicklungen der letzten Monate auf dem laufenden halten:

Silberfisch zukünftig elektronisch

Das Präsidium hat beschlossen, dass unsere Zeitschrift ab 2005 elektronisch unter dem Namen „Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie“ bei German Medical Science (GMS www.egms.de) erscheinen wird. Der Vertrag mit dem bisherigen Verlag (Urban & Fischer) ist gekündigt. Mindestens bis Januar 2007 wird die online Version bei GMS kostenfrei sein. Die Druckversion wird um ein vielfaches günstiger sein als bisher. Jedes GMDS-Mitglied, das es wünscht, wird zusätzlich zur elektronischen Version die Druckversion erhalten. Neben den günstigeren Kosten erhoffen wir, dass der kostenfreie Zugang für Andere das Interesse am Silberfisch insgesamt erhöht. An dieser Stelle sei Prof. Köpke, Prof. Lehmacher und Frau Sträter für die erfolgreichen Verhandlungen mit GMS vielmals gedankt.

DAE – eigenständig oder nicht?

Am 18.3.04 fand in Heidelberg die Mitgliederversammlung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) statt, in der darüber diskutiert wurde, ob die DAE zukünftig eine eigene Fachgesellschaft werden oder wie bisher unter dem Dach der Trägergesellschaften (GMDS, DGSMP, Biometrische Gesellschaft) bleiben soll. Ich hatte Sie vorab darüber unterrichtet und bedanke mich für die Rückmeldungen, die ich in die Diskussion eingebracht habe. Die Versammlung lief sehr sachbezogen ab, wobei erwartungsgemäß zahlreiche Argumente für den jeweils favorisierten Weg vorgebracht wurden. Interessanterweise betonten

die meisten Diskussionsredner, dass die enge Abstimmung zwischen den Partnern, die in Deutschland die Epidemiologie vertreten, letztlich wichtiger ist als die Organisationsform. Es wurde beschlossen, dass unter den DAE-Mitgliedern eine schriftliche Umfrage durchgeführt wird. Diese Mitgliederbefragung wird dann als Votum für die Eigenständigkeit gewertet, wenn 2/3 der abgegebenen Stimmen dafür eintreten. Andernfalls bleibt es automatisch bei der bisherigen Regelung. **Ich darf die GMDS-Mitglieder, die gleichzeitig der DAE angehören, herzlich bitten, an dieser Abstimmung teilzunehmen, denn an einer so wichtigen Entscheidung müssen einfach möglichst viele mitwirken.**

Tagungen

Die Vorbereitungen zur diesjährigen GMDS-Jahrestagung (vom 26.-30.09.2004) in Innsbruck laufen auf vollen Touren, und Prof. Haux und seine Mitarbeiter sind dabei, eine interessante Veranstaltung mit attraktivem Rahmenprogramm zusammenzustellen. Bitte nutzen Sie die günstigeren Teilnahmegebühren für Frühmelder!

Prof. Klar wird die nächste Jahrestagung (12. – 15.9.2005) in Freiburg organisieren. Erfreulicherweise wird dies eine gemeinsame Tagung mit der DAE werden. Seitens der DAE ist Prof. Weiland (Ulm) für die Organisation verantwortlich.

Erwähnen möchte ich die abgelaufenen Frühjahrstagungen der KIS (in Mannheim), der Biometrischen Gesellschaft/ DAE (in Heidelberg) und der DVMD (in Ulm), die allesamt gut besucht waren.

GMDS-Wahlen

In Kürze werden Sie die Wahlunterlagen für die Wahl der Beisitzer im GMDS-Präsidium sowie der Fachausschüsse erhalten. Auch hier würde ich mich über eine hohe Wahlbeteiligung sehr freuen.

Ich wünsche Ihnen nach dem langen, kalten Winter ein ebenso langes, warmes Frühjahr.

Mit den besten Grüßen

Ihr

H.-Erich Wichmann

GEBURTSTAGE

Wir gratulieren folgenden Mitgliedern ganz herzlich zum Geburtstag:

Herrn Dr. Gottfried Enderlein	70 Jahre
Herrn Prof. Dr. Helmut Brunner	65 Jahre
Herrn Dr. Volker Hempel	65 Jahre
Herrn Prof. Dr. Wilhelm Gaus	65 Jahre
Herrn Dipl. -Ing. Till-R. Kornemann	65 Jahre

Herrn PD Dr. Peter M. Pietrzyk	60 Jahre
Herrn Dr. Helge Prinz	60 Jahre
Frau Dipl. -Math. Verena Thiele	60 Jahre
Herrn Dr. Hartmut Krause	60 Jahre
Herrn Dr. Winfried Koch	60 Jahre

Laudatio zum 70. Geburtstag von Dr. Gottfried Enderlein

Gottfried Enderlein studierte in Leipzig Wirtschaftsmathematik, und sein besonderes Interesse galt schon damals den Anwendungen der Mathematik. Mit Aufnahme der Tätigkeit an der Akademie der Landwirtschaftswissenschaften der DDR widmete er sich dem Einsatz mathematischer Methoden in der Pflanzenzüchtung in enger Zusammenarbeit mit Biologen und Agrarwissenschaftlern.

Von 1965 bis 1970 leitete er die Arbeitsgruppe Biometrie an der Akademie der Landwirtschaftswissenschaften und war dort gleichzeitig Geschäftsführer der Ständigen Kommission für Mathematische Methoden. Er promovierte 1970 zu Fragen der Entscheidungstheorie und Regressionsanalyse. Am Zentralinstitut für Arbeitsmedizin in Berlin hat sich Gottfried Enderlein als Leiter der Abteilung Biometrie und Datenverarbeitung für die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und den Einsatz moderner biometrischer und epidemiologischer Methoden in der Arbeitsmedizin eingesetzt. Er wirkte entscheidend am Aufbau eines arbeitsmedizinischen Informationssystems mit und erarbeitete methodische Grundlagen für die Analyse von Daten zu Berufskrankheiten und arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen.

Gottfried Enderlein war als Vorsitzender der DDR-Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft an der Organisation biometrischer Kolloquien und internationaler biometrischer Tagungen beteiligt. So war es möglich, trotz der damals bestehenden Reisebeschränkungen den internationalen Erfahrungsaustausch zwischen Biometrikern und Statistikern zu fördern. Er ist Autor zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen sowie Mitautor an 14 Lehr- und Handbüchern. In der 1990 neugegründeten Bundesanstalt für Arbeitsmedizin leitete er den Bereich Planung epidemiologischer Studien und Risikoabschätzung. Von 1995 bis 1998 war er Mitglied des Fachausschusses für Epidemiologie in der GMDS und hat maßgeblich an der Erarbeitung der Guidelines für gute epidemiologische Praxis mitgewirkt.

Wir wünschen Herrn Enderlein an dieser Stelle alles Gute, Gesundheit und viel Energie für seine Reisen zu Tagungen und architektonisch oder landschaftlich interessanten Orten.

Dr. Iris Zöllner
gmds-Vizepräsidentin

Laudatio zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. Wilhelm Gaus

Herr Gaus wurde am 15.04.1939 in Ulm geboren, ist seit 1968 verheiratet und hat vier Kinder. Er lernte zunächst Werkzeugmacher, machte dann eine Lehrerausbildung an der TK Stuttgart und promovierte dort 1969. Von 1968 bis 69 war er am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz unter Leitung von S. Koller tätig und anschließend bis

1974 an der Abteilung für Medizinische Statistik, Dokumentation und Informatik der Universität Ulm unter Leitung von K. Überla. 1974 habilitierte er sich für Medizinische Statistik, Dokumentation und Informatik in Ulm und ist seit dem Wechsel von Herrn Überla nach München auch Direktor dieser Abteilung in Ulm.

Herr Gaus hat sich in seiner Forschung vor allem mit diagnostischen und therapeutischen Studien befasst, die Methodik klinischer Studien weiterentwickelt, sich speziell um die Effektivität komplementärmedizinischer Verfahren gekümmert und Methoden des Information Retrieval entwickelt. Er ist Vorsitzender des Kuratoriums für Rehabilitationsforschung an der Universität Ulm und in diversen weiteren Funktionen aktiv. Besonders hervorzuheben ist, dass unter seiner Leitung 1968 in Ulm eine der ersten und bis heute sehr erfolgreich arbeitenden Schulen für Medizinische Dokumentation aufgebaut werden konnte. Er hat diese Ausbildungsrichtung inhaltlich und organisatorisch entscheidend nicht nur für Ulm geprägt und damit eine ganz wesentlich berufspraktische Basis für weiterführende Entwicklungs- und Forschungsaufgaben in der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie gelegt. Ohne diese solide, sorgfältig und hochkompetent ausgebildeten Medizinischen Dokumentarinnen und Dokumentare könnten alle drei Fachbereiche der gmds kaum in der Praxis überleben und die gmds hat daher auch gerne 1998 eine Sektion Medizinische Dokumentation ergänzend zu den drei Fachbereichen gebildet.

Neben der Fülle hochrangiger Journal-Publikationen von Herrn Gaus möchte ich besonders seine vielen Lehrbücher zur Dokumentation, zum Retrieval und zur Medizinischen Statistik und Informationsverarbeitung erwähnen, die er trotz fehlender Impact Faktor Punkten für uns alle mit großem Nutzen besonders in der Lehre geschrieben hat.

Für die gmds hat Herr Gaus 1997 die Jahrestagung in Ulm ausgerichtet, die von großem organisatorischem Geschick, hohem wissenschaftlichen Niveau und vorbildlich niedrigen Kosten geprägt war. Herr Gaus ist seit Schaffung des Zertifikats "Medizinische Dokumentation" für die gmds Mitglied in der Vergabekommission, er hat sich vielfältig in Arbeitsgruppen und Beirat der gmds engagiert und die gmds durfte ihn als wissenschaftliches Mitglied in der Kommission E (Phytotherapie) beim BfArM und in der Kommission ATC / DDD (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation und definierte Tagesdosen) beim Gesundheitsministerium benennen. Die gmds gratuliert Herrn Gaus ganz herzlich zu seinem 65. Geburtstag und bedauert, dass er nun aus seinem hauptamtlichen Berufsleben als Universitätsprofessor ausscheidet.

Die gmds wünscht diesem so kompetenten aber auch bescheidenen und sympathischen Kollegen, der in wohl einmaliger Weise alle drei Fachbereiche der gmds und zusätzlich die Sektion Medizinische Dokumentation repräsentiert, noch ein langes, glückliches, erfolgreiches und gesundes Leben.

Prof. Dr. R. Klar
Universität Freiburg

PERSONALIA

Prof. Dr. Rüdiger Klar ist zum Vorsitzenden des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) beim Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung ernannt worden.

Prof. Dr. Max P. Baur wurde vom Senat der Universität Bonn zum Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs gewählt.

MITTEILUNGEN DER ARBEITSGRUPPEN, -ARBEITSKREISE UND PROJEKTGRUPPEN

**Tagungshinweis der Arbeitsgruppe: „Archivierung von Krankenunterlagen“
Tübinger Archivtage 2004**

Am 17. und 18. Juni 2004 finden die Tübinger Archivtage, das 19. Treffen der GMDS-Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenunterlagen“, im Universitätsklinikum Tübingen statt.

Die Schwerpunkte der Tagung konzentrieren sich auf Elektronische Patientenakten, Elektronische Gesundheitsakten, Elektronische Gesundheitskarten (insbesondere die Ergebnisse des Planungsauftrags bit4health), elektronische Dokumentenmanagement- und Archivierungssysteme, rechnerunterstützte Bildarchivierungs- und Bildkommunikationssysteme (PACS), Archiv- und IT-Konzepte, Aspekte des Referenzmodells für das rechnerunterstützte Dokumentenmanagement und die digitale Archivierung von Patientenunterlagen, Data-Warehouse-Lösungen sowie digitale Speichertechnologien. Außerdem findet eine Präsentation von Komponenten des rechnerunterstützten Tübinger Klinikuminformationssystems mit den Schwerpunkten Dokumentation und Archivierung statt. Während der gesamten Tagung ist ferner die Tübinger Road Map zur Präsentation der IT-Meilensteine bis zum Jahr 2009 aufgebaut.

Nähere Informationen können im Internet unter www.gmds.de auf den Seiten der Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenunterlagen (AKU)“ nachgelesen werden.

Prof. Dr. Paul Schmücker
Fachhochschule Mannheim
Hochschule für Technik und Gestaltung
Fachbereich Informatik
Lehrgebiet Medizinische Informatik
Windeckstraße 110, D-68163 Mannheim
Tel.: 0621/292-6206, Mobil: 0160/96772262
e-Mail: p.schmuecker@fh-mannheim.de

KIS-TAGUNG 2004

Bericht von der KIS-Tagung 2004

Die 9. Fachtagung „Praxis der Informationsverarbeitung in Krankenhaus und Versorgungsnetzen (KIS)“ hat vom 24. bis 26. März 2004 im wunderschönen Mannheimer Barockschloss stattgefunden. An der Tagung haben 380 Praktiker aus Krankenhäusern, Softwareunternehmen und sonstigen Institutionen des Gesundheitswesens teilgenommen. Zum praxisnahen Erfahrungsaustausch wurden 70 Vorträge, 4 Workshops, 4 Praxisseminare und 4 Tutorials angeboten.

Einen Schwerpunkt bildeten die bisherigen Erkenntnisse aus der Vorbereitung und ersten Erprobung des GDRG-Systems. In aller Offenheit wurde über Defizite der sachgerechten Infrastruktur auf nahezu allen Ebenen der Gesundheitsversorgung von Mängeln der Klassifikations- und Abrechnungssysteme bis hin zur mangelhaften Hard- und Softwarebasis in den Krankenhäusern diskutiert. Prinzipiell bestand Einigkeit darin, dass die vom Gesetzgeber angestrebten Ziele gut sind und – zumindest modifiziert und besser an die deutschen Verhältnisse angepasst – erreicht werden müssen. Jedoch erfordert das mehr Zeit und vor allem mehr finanzielle Mittel, was ja auch die Erfahrungen aller Länder bestätigen, die bereits längere Zeit derartige Systeme nutzen. Dass sich der gesetzgeberische Druck auf alle Akteure des Gesundheitswesens positiv auswirkt, ist unbestreitbar. Es war erkennbar, dass in allen Bereichen mit Hochdruck an der Realisierung der anspruchsvollen Vorgaben gearbeitet wird und sich die durch die KIS-Tagungen immer wieder aktivierte "Vernetzung" der in vielen Bereichen tätigen Akteure positiv im Sinne von Synergieeffekten auswirkt.

Ein weiterer Höhepunkt war die Vorstellung der Ergebnisse des vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) vergebenen Planungsauftrags bIT4health. Hierbei handelt es sich um eine Rahmenarchitektur zur flächendeckenden Einführung der Elektronischen Gesundheitskarte in Deutschland. Intensiv wurden die Konsequenzen für die Krankenhäuser (z. B. die erwarteten Aufwände und Kosten sowie der Zeitplan) diskutiert. Es scheint, dass Zielvorstellungen und Realisierungsmöglichkeiten jedoch noch weit auseinanderliegen. Die Chancen sind riesengroß, nach der anstehenden Entwicklung einer Lösungsarchitektur kann das Konzept jedoch nur Schritt für Schritt über einen langen Zeitraum realisiert werden. Das BMGS hat die interessierten Experten zur Kommentierung des bIT4health-Konzeptes aufgefordert. Während der Tagung haben die GMDS und der BVMI (Berufsverband Medizinischer Informatiker e. V.) beschlossen, sich an dieser Kommentierung zu beteiligen und eine gemeinsame Stellungnahme abzugeben.

Unerwartet starken Zuspruch fanden auch der Workshop „Referenzmodell für das rechnerunterstützte Dokumentenmanagement und die digitale Archivierung von Patientenunterlagen im Gesundheitswesen“ und das Praxisseminar „Elektronische Gesundheitsakten und Gesundheitskarten“. Das o. a. Referenzmodell, das derzeit von der GMDS-Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenunterlagen“ erarbeitet wird, beschäftigt sich u. a. mit der inhaltlichen Struktur der Patientenunterlagen (Daten- und Zugriffsmodell), den Aufgaben, Funktionen, Prozessen, Architekturvarianten und der Systemtechnik der Software- und Hardware-Lösungen sowie der Revisionsfähigkeit und rechtlichen Anerkennung der digitalen Archive. Berücksichtigt werden auch Fragen zu den Schnittstellen, Standards, Speichermedien und der Einführungsstrategie. Wie die Diskussionsbeiträge zeigten, hat die Einführung von digitalen Archiven für Patientenunterlagen und Bilder momentan eine hohe Relevanz für die Krankenhäuser. Während der Tagung wurden darüber hinaus erstmalig die bekanntesten Lösungen für Elektronische Gesundheitsakten (akte@online, avetana-Gesundheitsakte, careon-Gesundheitsakte, LifeSensor) vorgestellt. Diese ermöglichen eine sektorenübergreifende patientenorientierte Informationsversorgung mit einer Beteiligung der Patienten (u. a. Dateneingabe, Akteneinsicht, Vergabe der Zugriffsrechte für Ärzte).

Weitere Informationen zur Tagung finden Sie im Internet unter www.informatik.fh-mannheim.de/kis/index.html. Die Inhalte der Vorträge, Workshops, Praxisseminare und Tutorials sind in einem Tagungsband zusammengefasst und beim Veranstalter (Mail: p.schmuecker@fh-mannheim.de) erhältlich.

Prof. Dr. Paul Schmücker

Fachhochschule Mannheim, Hochschule für Technik und Gestaltung
 Fachbereich Informatik, Lehrgebiet Medizinische Informatik
 Windeckstraße 110, D-68163 Mannheim
 Tel.: 0621/292-6206, Mobil: 0160/96772262
 e-Mail: p.schmuecker@fh-mannheim.de

BUCHBESPRECHUNG

Rezension

Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Srinath Reddy K. Cardiovascular Survey Methods. 3rd edition. World Health Organization, Geneva, 2004 (ISBN 92 4 154576 3)

Mit der o.g. dritten Edition des erstmalig 1968 erschienen Titels ist es den Autoren gelungen, auf 185 Seiten und einer begleitenden CD-ROM eine gute Übersicht zur Durchführung speziell epidemiologischer Herzkreislauf-Surveys zu präsentieren. Das Buch gliedert sich in neun Kapitel: 1) Geschichte der kardiovaskulären Epidemiologie, 2) Generelle Prinzipien, 3) Studientypen, 4) Prinzipien von Studientypen und Messungen, 5) Datenquellen, 6) Durchführung von Studien, 7) Surveillance Mortalität, 8) Surveillance Morbidität, 9) Bevölkerungssurveys. Jedes Kapitel endet mit einem Literaturverzeichnis. Hierbei fällt auf, dass nicht jedes Kapitel mit aktuelleren Arbeiten „aufgefrischt“ wurde, was aber aus meiner Sicht zu keiner Abwertung des Buchs führt.

Die beiliegende CD-ROM enthält insgesamt 37 Anhänge, die das Buch ergänzen. Diese Anhänge enthalten im wesentlichen Erhebungsinstrumente (insbesondere Fragebögen) aus grossen kardiovaskulären Studien (z.B. ARIC, MONICA) und Ausschnitte aus Operationshandbüchern grosser kardiovaskulärer Studien.

Während die Kapitel 2-5 eher allgemeine einführende Kapitel sind, die sich auch in Standardlehrbüchern der Epidemiologie wiederfinden lassen, sticht das Kapitel 6 „Durchführung von Studien“ in sofern hervor, als es sehr praktisch beschreibt, wie man eine Studie konkret plant. Viele angesprochenen Elemente finden sich auch in den deutschen Leitlinien Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) wieder.

Das Kapitel 9 „Bevölkerungssurveys“ ist aus meiner Sicht das interessanteste Kapitel. Dieses Kapitel adressiert speziell die Herz-Kreislaufepidemiologie, in dem für die verschiedenen Expositionsfaktoren, die im Rahmen von Herz-Kreislaufstudien von Interesse sind, Hinweise und Tips zur Erhebung dieser Faktoren (z.B. Erhebung Alkoholkonsum, Medizinische Vorgeschichte, Lebensqualität, Beruf, Sozialschicht, Ethnizität, Familienvorgeschichte, Geburtsdaten, Rauchen, psychosoziale Faktoren, körperliche Aktivität, Ernährung, körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, BMI, EKG, Ultraschall des Herzens, laborchemische Untersuchungen etc.) gegeben werden.

Das Buch ist aus meiner Sicht insbesondere (aber nicht ausschließlich) für Epidemiologen, die bisher keine Herzkreislauf-Studien durchgeführt haben, interessant.

PD Dr. med. Andreas Stang, MPH
 Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology
 University Hospital, University of Essen
 Hufelandstr. 55, 45122 Essen
 Phone +49-(0)201-723-4524
 Fax +49-(0)201-723-5933
 e-mail andreas.stang@uni-essen.de

IMIA YEARBOOK 2004

Liebe Mitglieder,

auch in diesem Jahr haben wir für interessierte gmds-Mitglieder Exemplare des Yearbooks of Medical Informatics 2004 mit dem Titel „Towards Clinical Bioinformatics“ bestellt. Sie haben die Möglichkeit dieses Buch zum Selbstkostenpreis von 30,- EUR incl. Versand pro Buch zu erwerben. Bitte überweisen Sie für Ihre Bestellung den Betrag auf unser Konto:

Konto Nr: 160 18 22 ; BLZ: 370 60 615

bei der Apotheker- und Ärztebank Köln.

Stichwort: **IMIA Yearbook**

Bitte vermerken Sie unbedingt Ihre Mitgliedsnummer und Ihren Namen auf der Überweisung.

Sobald der Betrag auf unserem Konto eingegangen ist, werden wir das Buch an Sie versenden.

Ihre gmds-Geschäftsstelle

SONDERHEFT "BEGRIFFE UND KONZEPTE DES QUALITÄTSMANAGEMENTS"

Wir möchten noch einmal auf die Möglichkeit hinweisen, dass Sie als gmds-Mitglied dieses Heft als Sonderausgabe zum Selbstkostenpreis von 6,90 EUR incl. Versand pro Heft erwerben können. Bei Interesse überweisen Sie bitte den entsprechenden Betrag auf unser

Konto Nr: 160 18 22 ; BLZ: 370 606 15

bei der Apotheker- und Ärztebank Köln.

Stichwort: **Qualitätsmanagement**

Bitte vermerken Sie unbedingt Ihre Mitgliedsnummer und Ihren Namen auf der Überweisung.

Sobald der Betrag auf unserem Konto eingegangen ist, werden wir das bzw. die Hefte an Sie versenden.

Ihre gmds-Schäftsstelle

AUS-, FORT- UND WEITERBILDUNG

Postgraduelle Ausbildung MEDIZINISCHE BIOMETRIE

Die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg bietet, unter Federführung des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik, ein postgraduelles Ausbildungsprogramm in **MEDIZINISCHER BIOMETRIE** an. Die Ausbildung kann flexibel in thematisch abgeschlossenen Blöcken mit individueller Kurswahl absolviert werden, so dass eine berufsbegleitende Weiterbildung möglich ist. Bei erfolgreichem Durchlaufen eines definierten Curriculums führt das Programm zu einem Universitätszertifikat mit Fachanerkennung der GMDS und IBS-DR. Die Kurse können auch einzeln besucht werden, ohne dass die Erlangung des Zertifikats angestrebt wird.

Im Jahr 2004 werden noch die folgenden Kurse angeboten. Dabei werden die genannten Kursleiter durch weitere Dozenten unterstützt.

GRUNDKURS MEDIZIN

21.10. – 23.10.2004 Chirurgie

Dr. C.M. Seiler, MSc., Chirurgische Klinik Heidelberg

GRUNDKURS STATISTIK

17.06. – 21.06.2004, 05.08. – 09.08.2004, 19.08. – 28.08.2004

Prof. Dr. F.-T. Nürnberg, FH Mannheim

AUFBAUKURSE

01.07. – 03.07.2004 Lineare Modelle

Prof. Dr. P. Martus, FU Berlin

02.09. – 04.09.2004 Verallgemeinerte Lineare Modelle

Prof. Dr. P. Martus, FU Berlin

11.11. – 13.11.2004 Überlebenszeitanalyse I

Dr. P. Schlattmann, FU Berlin

WAHLKURSE

03.06. – 05.06.2004 Nichtparametrische Verfahren

Prof. Dr. E. Brunner, Universität Göttingen

07.10. – 09.10.2004 Logistische Regression: verschiedene Aspekte der praktischen Anwendung

Dr. O. Kuß, Universität Halle-Wittenberg

09.12. – 11.12.2004 Applied Longitudinal Analysis I: Linear Models for Continuous Data

Dr. G. Fitzmaurice, Harvard School of Public Health

Weitere Kurse sind in Planung. Die Kurse sind stark anwendungsorientiert und die Lehrinhalte werden mittels praxisnaher Computerübungen vertieft.

Für weitergehende Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Petra Schiller, Abteilung Medizinische Biometrie der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg
Tel: 06221/56-4865, -4141; FAX: 06221/56-4195; e-mail: schiller@imbi.uni-heidelberg.de

oder besuchen unsere homepage

http://www.biometrie.uni-heidelberg.de/postgraduelle_ausbildung

„Informationsmanagement in der Medizin“ Master of Science der Universität Heidelberg

Aufbaustudiengang für Ärztinnen und Ärzte

Ziel des im Jahr 2000 eingerichteten Masterstudiengangs *Informationsmanagement in der Medizin* ist es, Ärztinnen und Ärzten einen medizinbezogenen Zugang zum Fachgebiet der Medizinischen Informatik zu ermöglichen und sie damit für verantwortungsvolle Aufgaben auf diesem Gebiet zu qualifizieren.

Die systematische Verarbeitung von Daten, Informationen und Wissen und die effiziente Nutzung der Informationstechnik sind für die Medizin und für das Gesundheitswesen von erheblicher Bedeutung. Ihre adäquate Anwendung trägt wesentlich zur Qualität der Patientenversorgung und der medizinischen Forschung bei. Nicht zuletzt leisten sie einen wichtigen Beitrag zu einem leistungsfähigen, bezahlbaren Gesundheitswesen.

Der Masterstudiengang *Informationsmanagement in der Medizin* bietet eine fundierte Ausbildung unter anderem in den Bereichen Qualitätsmanagement, Betriebswirtschaftslehre, Softwaresysteme, Datenbanken, Biometrie, Expertensysteme und Projektmanagement. Er profitiert von vielfachen Synergien mit dem seit mehr als 30 Jahren erfolgreichen und international anerkannten Diplom-Studiengang *Medizinische Informatik*, der ebenfalls von beiden Hochschulen getragen wird.

Der erfolgreiche Abschluss des Master-Studiengangs kann als Voraussetzung zur Prüfung bei der Ärztekammer für die Zusatzbezeichnung „Medizinische Informatik“ geltend gemacht werden.

Zum Studium können approbierte Ärztinnen und Ärzte mit mindestens einjähriger beruflicher Praxis oder überdurchschnittlichen Prüfungsergebnissen im Medizinstudium zugelassen werden.

Das Studium beginnt im Wintersemester. Die Bewerbungsfrist endet am 1. Juli des jeweiligen Jahres. Die Regelstudienzeit beträgt 3 Semester. Das Curriculum ist jedoch so angelegt, dass bei entsprechend zügigem Studieren das Studium nach einem Jahr abgeschlossen werden kann. Die Studiengebühren betragen 1000 € pro Semester.

Aufgrund der bestandenen Master-Prüfung verleiht die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg den akademischen Grad Master of Science.

Informationen zum Studiengang

Universität Heidelberg Sekretariat der Abteilung Medizinische Informatik des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg Telefon: 06221-567483 e-Mail: master-im@med.uni-heidelberg.de Internet: http://www.mi.uni-heidelberg.de	Fachhochschule Heilbronn Sekretariat des Fachbereichs Medizinische Informatik Max-Planck-Straße 39, 74081 Heilbronn Telefon: 07131-504416 e-Mail: master-im@fh-heilbronn.de Internet: http://www.im.fh-heilbronn.de
---	--

Veranstaltungen des Zentrum Biometrie 2004/1

- Veranstaltung:** **Biometrische Methoden für die Planung und Analyse Nichtunterlegenheits- und Äquivalenzstudien**
Termin, Ort: 13.05. - 14.05.04, an der Ruhr-Universität Bochum
Zielgruppe: Biometriker, Medizinische Dokumentare und biometrisch Interessierte mit Kenntnissen in Statistik (Grundlagen statistischer Tests und Schätzverfahren).
Referent: PD Dr. Dieter Hauschke, Konstanz
Teilnahmegebühren: Mitglieder: 350,- €, Studierende 80,- €, Sonstige 400,- €
- Veranstaltung:** **SAS-Makroprogrammierung II**
Termin, Ort: 03.06. - 04.06.04, an der Ruhr-Universität Bochum
Zielgruppe: Medizinische Dokumentare, mit der Verwaltung und Auswertung von Daten mittels SAS betrautes Personal
Referent: Dr. Thomas Bregenzer, Berlin
Teilnahmegebühren: Mitglieder: 350,- €, Studierende 80,- €, Sonstige 400,- €
- Veranstaltung:** **Einführung in die Regressions- und Varianzanalyse**
Termin, Ort: 18.06. - 19.06.04, an der Ruhr-Universität Bochum
Zielgruppe: Das Seminar richtet sich an Personen, die medizinische Daten auswerten und dieses nicht nur auf der Basis von Zwei-Gruppen-Vergleichen durchführen wollen.
Referentin: Dr. Martina Kron, Universität Ulm
Teilnahmegebühren: Mitglieder: 350,- €, Studierende 80,- €, Sonstige 400,- €
- Veranstaltung:** **SAS Programmierung für Fortgeschrittene**
Termin, Ort: 24.06. - 26.06.04 an der Ruhr-Universität Bochum
Zielgruppe: Alle, die die wesentlichen Techniken der effizienten DATA STEP Programmierung erlernen wollen, besonders Teilnehmer des Kurses "SAS für Anfänger"
Referent: Heinrich Stürzl, Marburg
Teilnahmegebühren: Mitglieder: 550,- €, Studierende 100,- €, Sonstige 700,- €

Auskunft: Walter Dieckmann
 Akademie der Ruhr-Universität gGmbH
 Zentrum Biometrie
 Universitätsstr. 142
 44799 Bochum
 tel: 0234 3382 220 fax 0234 3382 299
 email: info@akademie.ruhr-uni-bochum.de
 Internet: http://www.akademie.ruhr-uni-bochum.de/

ANKÜNDIGUNG und CALL FOR PAPERS

Gemeinsamer Workshop der Arbeitsgruppen

- *Statistische Methoden in der Medizin*
der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft
- *Statistische Methoden in der Epidemiologie*
der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft
und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
- *Statistische Methodik in der klinischen Forschung*
der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

zu den Themen:

"Erweiterte Methoden für Überlebenszeiten" ***"Statistische Methoden in Epidemiologie und Medizin"***

18. bis 19. November 2004 in Halle (Saale)

Im Rahmen des Workshops werden zwei Tutorials gehalten. **Dr. Andreas Wienke** (Halle) gibt eine Einführung in *"Frailty-Modelle"*. Ein weiteres Tutorial von einem internationalen Referenten ist angefragt.

Letzter Termin für die Anmeldung von Beiträgen ist der **04. Oktober 2004**. Neben Beiträgen zu dem Schwerpunktthema *"Erweiterte Methoden für Überlebenszeiten"* sind ausdrücklich auch freie Vorträge aus den Bereichen der AGs willkommen. Dabei sind sowohl Vorträge aus theoretisch-statistischer Sicht als auch aus der praktischen Anwendung erwünscht. Wir möchten insbesondere jüngere Kolleginnen und Kollegen auffordern, ihre Forschungsergebnisse zu präsentieren.

Aktuelle Informationen zur Durchführung des Herbstworkshops finden sich in Kürze auf den Internetseiten der AGs.

Statistische Methoden in der Medizin: <http://medweb.uni-muenster.de/institute/epi/StatMethMed/StatMethMed.htm>

Statistische Methoden in der Epidemiologie: <http://www.statmetepi.de.vu>

Statistische Methodik in der klinischen Forschung: http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/ibmi/biom/gmnds_ag/

Beitragsanmeldungen sind an einen Leiter der oben genannten Arbeitsgruppen zu schicken:

PD Dr. Ralf Bender, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Tel.: 06131/17-7195, Fax: 06131/17-2968
 Email: bender@imbei.uni-mainz.de

Dipl.-Stat. Dirk Taeger, Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA), Institut der Ruhr-Universität Bochum, Tel.: 0234/302-4538, Fax: 0234/302-4505
 Email: taeger@bgfa.de

PD Dr. Siegfried Kropf, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Tel.: 0391/67-13524, Fax: 0391/67-13536
 Email: Siegfried.Kropf@medizin.uni-magdeburg.de

Organisation vor Ort:

Dr. Oliver Kuß, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI), Klinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Straße 27, D-06097 Halle (Saale), Tel.: 0345/557-3582, Fax: 0345/557-3580
 Email: Oliver.Kuss@medizin.uni-halle.de

VERANSTALTUNGSHINWEISE

- **International Conference on SARS - one year after the (first) outbreak**, <http://sars.medienfusion.de/index.php>, 8. - 11. Mai 2004 in Lübeck
- **1. International Conference 'useR! 2004**, <http://www.ci.tuwien.ac.at/Conferences/useR-2004/> 20.-22. Mai 2004 in Wien, Österreich
- **HEALTHe Conference**, <http://www.information-institute.org/> 20. - 22. May 2004 in Washington, DC, USA
- **7. DICOM Treffen - PACS und Teleradiologie**, 2. - 3. Juli 2004 in Mainz
- **Statistical Computing 2004 - 36. Arbeitstagung über Methoden und Werkzeuge der Informatik für die Statistik**, <http://www.dkfz-heidelberg.de/biostatistics/Reisensburg2004/> 04. - 07.07.2004 in Schloß Reisensburg (Günzburg)
- **2. internationale Konferenz über "IT im Gesundheitswesen"**, <http://www.ineag.gr/icicth/> 8. - 10. Juli 2004 in Samos (Griechenland)
- **Int. Biometric Conference in parallel with the Australian Stat. Conference**, <http://www.ozacom.com.au/cairms2004/>, 11. - 16. July 2004 in Queensland, Australia
- **International Workshop EDUHEL'04**, <http://www.worldses.org/conferences/2004/greece/iccomp/eduhel.htm> 12. - 15. Juli 2004 in Athen (Griechenland)
- **Summer School 2004: Advanced Level Epidemiology Program**, 19 - 23 July 2004 in Heidelberg
- **25th ISCB Conference**, <http://iscb2004.clinicalresearch.nl/>, 15. - 19. August 2004 in Leiden, Niederlande
- **MEDINFO 2004**, 7. - 11. September 2004 in San Francisco, USA
- **3rd Conference on Epidemiological Longitudinal Studies in Europe**, <http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/euroblcs/EURO-BLCS.htm>, 22. - 24. September 2004 in Bristol, England
- **Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM)**, 22. - 25. September 2004 in Magdeburg

- **Third Conference on Epidemiological Longitudinal Studies in Europe CELSE**, <http://celse.alspac.bris.ac.uk/> , 22. - 24. September 2004 in Bristol, UK
- **49. GMDS-Jahrestagung**, <http://www.gmds2004.de/> , 26. - 30. September 2004 in Innsbruck/Tirol
- **3. Europäischer Kongress für Pflegeinformatik (ENI 2004)**, <http://bisg.umat.at/eni2004/> , 30. Sept. - 1. Oktober 2004 in Innsbruck/Tirol
- **American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition**, <http://www.aap.org/profed/cfa.htm> , 8. - 13. October 2004 in San Francisco, CA, USA
- **geoENV 2004: Fifth European Conference on Geostatistics for Environmental Applications**, <http://www.unine.ch/chyn/geoenv/> , <http://www.unine.ch/chyn/geoenv/> , 13. - 15. October 2004 in Neuchatel, Switzerland
- **10. Jahrestagung der GQMG**, <http://www.gqmg.de/> , 14. - 16. Oktober 2004 in Marburg
- **5. HTA-Symposium**, <http://www.dimdi.de/de/hta/htasymposien/index.htm> , 11. - 12. November 2004 in Köln
- **KIS-Tagung 2005**, 2. - 4. März 2005 in Hamburg
- **50. GMDS-Jahrestagung**, 11. - 15. September 2005 in Freiburg

Als neue Mitglieder in unserer Gesellschaft begrüßen wir herzlich:

Coppée, Kai-Uwe	Duisburg
Feuersenger, Astrid	Schütteldorf
Freitag, Michael, Dr. med.	Baltimore
Haag, Martin, Prof. Dr. sc. hum	Heilbronn
Hildebrandt, Jutta	Hattingen
Kemptner, Daniela	Fensterbach
Klumb, Wolfgang	Bonn
Krockenberger, Katja	Stuttgart
Obreiter, Markus	Heidelberg
Ofori, Charles Tawia	Berlin
Priebe, Ingo	Leimen
Reip, Wikhart	Hamburg
Schmeidl, Thomas, Dr. med.	Garmisch-Partenkirchen
Schumann, Barbara	Halle/Saale
Stamm, Irmela	Schriesheim
Tautz, Frederik	Düsseldorf
Thun, Silvia	Overath
Wollseifen, Wolfgang	Wedel

gmds-INTRANET:

Liebe Mitglieder,

wir möchten auf mehrfachen Wunsch an dieser Stelle noch einmal „den Weg“ ins gmds-Intranet erklären:

Die gmds hat ein Intranet unter www.gmds.de für die Mitglieder eingerichtet. Sie erreichen das Intranet mit dem Benutzernamen: **gmdsmitglied** und dem Kennwort: **intranet**

Im Intranet erhalten Sie auch den Zugang zu unseren eMail-Listen:

- 1. Stellenbörse**
- 2. Aktuelles**
- 3. Veranstaltungen**
- 4. Mitgliederinformationen**

Den Zugang zu den Listen bekommen Sie, wenn Sie sich mit Ihrer Mitgliedsnummer und dem Passwort: **gmdsgmds** identifizieren.

- Sie können sich dort für die Listen registrieren und aus den Listen löschen lassen.

Die Anwendung ist mit dem Standardpasswort **gmdsgmds** belegt, das für alle Mitglieder identisch ist.

Zum Schutz Ihres persönlichen Eintrags wird in jedem Fall empfohlen, eine Passwort-Änderung vorzunehmen. In jedem Fall ist jedoch immer die korrekte Eingabe der Mitgliedsnummer erforderlich. Die Mitgliedsnummer finden Sie auf Ihrer letzten Beitragsrechnung.

Mit der Anwendung kann natürlich auch eine Aktualisierung Ihrer eMail-Adresse vorgenommen werden. Sollten Sie uns in den vergangenen Wochen Ihre aktuelle eMail-Adresse gefaxt haben, ist die Aktualisierung bereits durch uns erfolgt.

Wir möchten Sie allerdings bitten, zukünftig die Änderungen selber durchzuführen.

Im Mai werden wir Ihnen im Intranet auch die Kandidaten für die gmds-Wahlen 2004 vorstellen!

Für Rückfragen steht Ihnen die Geschäftsstelle gerne zur Verfügung

Friederike Sträter
Martina Hölscher

eMail: gmds@dgn.de
Tel.: 0228 – 24 222 24

Präsidium:

Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann (München), Präsident
 Dr. I. Zöllner (Stuttgart), 1. Vizepräsidentin
 Prof. Dr. W. Lehmacher (Köln), 2. Vizepräsident
 Prof. Dr. H.G. Schweim (Köln), Schatzmeister
 Dr. H. Heilmaier (München), Schriftführer
 Dipl.-Math. G. Herrmann (Leipzig), Beisitzerin
 Prof. Dr. I. Pigeot-Kübler (Bremen), Beisitzerin
 PD Dr. J. Chang-Claude (Heidelberg), Fachbereichsleiterin Epidemiologie
 Prof. Dr. P. Haas (Dortmund), Fachbereichsleiter Med. Informatik
 PD Dr. R. Holle (Oberschleißheim), Fachbereichsleiter Biometrie
 H. Lax (Essen), Sektionsleiterin Med. Dokumentation
 U. Roggenbuck (Essen), Sektionsbeisitzerin

Mitglieder des Fachausschusses Medizinische Informatik:

Prof. Dr. P. Haas (Fachbereichsleiter), Dortmund	Dr. A. Zaiss (Stv. Fachbereichsleiter), Freiburg
Dr. B. Brigl, Friedrichsdorf	Prof. Dr. A. Goldschmidt, Trier
Prof. Dr. P. Schmücker, Mannheim	PD Dr. J. Stausberg, Essen
Prof. Dr. W. Hasselbring, Oldenburg	Prof. Dr. S. Kirn, Ilmenau
Prof. Dr. F. Puppe, Würzburg	

Mitglieder des Fachausschusses Biometrie:

PD Dr. R. Holle (Fachbereichsleiter), Oberschleißheim	Prof. Dr. W. Köpcke (Stv. Fachbereichsleiter), Münster
Prof. Dr. J. Haerting, Halle	Dr. K. Jensen, Heidelberg
PD Dr. M. Kieser, Karlsruhe	Dr. W. Sauerbrei, Freiburg

Mitglieder des Fachausschusses Epidemiologie:

PD Dr. J. Chang-Claude (Fachbereichsleiterin), Heidelberg	Dr. K. Broman (Stv. Fachbereichsleiterin), Brüssel
Dr. W. Ahrens, Bremen	Prof. Dr. D. Böhning, Berlin
PD Dr. A. Stang, Essen	Dipl.-Inform. C. Stegmaier, Saarbrücken

Mitglieder des Sektionsausschusses Med. Dokumentation:

H. Lax (Sektionsleiterin), Essen	W. Kirsch (Stv. Sektionsleiter), Berlin
Dr. B. Graubner, Göttingen	H. Christ, Köln
A. Rathgeber, Mühlheim	C. Ose, Essen

Geschäftsstelle:

F. Sträter (Geschäftsführerin)	M. Hölscher (Assistentin d. Geschäftsführung)
--------------------------------	---

Hinweise für Autoren

Thematik und Veröffentlichungssprachen

Die Zeitschrift dient der Dokumentation von theoretischen und anwendungsbezogenen Arbeiten aus dem Gesamtgebiet der Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie. Es werden sowohl Beiträge über neu entwickelte Ansätze als auch neue Anwendungsmöglichkeiten bekannter Methoden sowie Übersichtsartikel veröffentlicht. Der Bezug zur Medizin oder Biologie darf dabei jedoch nicht vernachlässigt werden. Über die Annahme entscheidet die Schriftleitung, unterstützt von Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirats. Veröffentlichungssprache ist deutsch. Beiträge mit allgemeiner Bedeutung können auch in englischer Sprache aufgenommen werden.

Nutzungsrechte

Mit Einreichen eines Manuskripts bestätigen die Autoren, daß der eingereichte Beitrag bisher noch nicht veröffentlicht worden ist (ausgenommen als Teil einer Dissertation, eines Vorlesungsskripts oder Berichts, oder in Form einer Zusammenfassung); daß der Beitrag nicht zeitgleich anderswo zur Veröffentlichung eingereicht worden ist; daß alle Autoren seiner Veröffentlichung zustimmen; daß die zuständigen Stellen des Instituts, an dem die Arbeit ausgeführt wurde, der Veröffentlichung des Beitrags zustimmen; daß die Autoren von allen urheberrechtlich geschützten Quellen eine schriftliche Erklärung über die Erlaubnis zur Nutzung der jeweiligen Quelle eingeholt haben; daß die Autoren im Falle der Veröffentlichung des Beitrages die übertragbaren Nutzungsrechte des Beitrags an den Verlag übergeben; und, hieraus folgend, daß der Beitrag im Ganzen oder in Auszügen nicht anderswo in welcher Sprache auch immer ohne die Zustimmung des Inhabers der Nutzungsrechte veröffentlicht wird. Die Nutzungsrechte beinhalten räumlich und zeitlich unbeschränkt die mechanische, elektronische und visuelle Reproduktion und Verbreitung, die elektronische Speicherung und Nutzung (Downloading) und alle anderen Formen der elektronischen Veröffentlichung, sowie jede andere Form der Veröffentlichung inklusive aller Nebenrechte.

Form und Manuskripte

1. Manuskripte sind auf Diskette sowie zusätzlich in doppelter Ausfertigung auf Papier einzureichen. Disketten und Manuskripte sind bitte eindeutig zu kennzeichnen (Autor, Beitrag, Programm, Version). Die ausgedruckte Variante soll auf DIN A4-Bogen einseitig mit breiten Rändern und 1½-fachem Zeilenabstand in gut lesbarer Schriftgröße (i.d.R. 12 Punkt) geschrieben sein.
2. Manuskripte sollen 20 Seiten nicht überschreiten. Arbeiten mit weniger als 8 Seiten werden bevorzugt in Druck gegeben. Arbeiten mit weniger als 3 Seiten können als „Kurzzusammenfassung“ veröffentlicht werden. Alle Tabellen und Abbildungen sowie das Literaturverzeichnis sind in die Seitenzahlen einzubeziehen.
3. Originalarbeiten sind in folgende Abschnitte zu gliedern: Zusammenfassung, Stichworte, Summary, Keywords, Einleitung, Fragestellung, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion/Schlußworte, Literaturverzeichnis. Der Titel der Arbeit ist jeweils in Deutsch und Englisch anzugeben. Die Schriftleitung ist für ihre Formulierung nicht verantwortlich.
4. Abkürzungen sind nur dann zulässig, wenn sie international bekannt sind. Gegebenenfalls (nicht ggf.!) müssen sie im Text oder durch Fußnote erklärt werden.
5. Die Autorennamen mit voll ausgeschriebenen Vornamen stehen unter dem Titel.
6. Am Schluß der Arbeit ist das Institut sowie eine Korrespondenzadresse (Verfasser oder Mitautor) anzugeben, die Auskünfte über die Arbeit geben kann.
7. Die Tabellen und die Legenden zu den Abbildungen sind auf getrennten Seiten einzureichen, jeweils in Deutsch und Englisch. Die Beschriftung von Tabellen und Grafiken soll ausreichend groß gewählt werden, damit sie auch bei einer auf Spaltenbreite verkleinerten Abbildung lesbar bleibt.

Darstellungen und Tabellen

1. Die Ergebnisse können entweder in Form einer Tabelle oder als Grafik dargestellt werden, eine doppelte Wiedergabe ist unerwünscht.
2. Als Vorlage für Zeichnungen und Fotos können nur scharfe, kontrastreiche Originale angenommen werden. Fotonegative können leider nicht verwendet werden. Bei grafischen Darstellungen sind die Originale, Fotoabzüge, Dias oder gleichwertige Reproduktionen einzureichen. Bei Fotos sollte mit Aufkleber auf der Rückseite, bei Dias auf dem Rahmen, der Name des Fotografen und die Bildnummer vermerkt sein. Die zugehörigen Bildunterschriften sind auf einem gesonderten Blatt unter der Bildnummer aufzuführen.
3. Farbabbildungen können auf Kosten der Autorin/des Autors aufgenommen werden. Preisauskünfte gibt der Verlag auf Anfrage.

Verwendung von Disketten

1. Es können DOS-formatierte (3,5") und in Ausnahmefällen auch Macintosh-formatierte Disketten eingelesen werden. Bitte genau kennzeichnen!
2. Die Texte sind vorrangig in MS Word und eventuell in Tech mit Angabe der Version zu erfassen. Grafiken können in folgenden Formaten verarbeitet werden: EPS und TIFF.
3. Auf den Disketten sollen nur die zur Verwendung vorgesehenen Texte, Tabellen und Grafiken mitgeliefert werden, nicht benötigte Dateien sind vorher löschen.
4. Wurden Texte und Disketten an die Autoren zur Überarbeitung zurückgegeben, so sollten die Autoren ausdrücklich bestätigen, daß auch die Disketten auf den neuesten Stand gebracht wurden.
5. Tabellen sind einzeln in eine separate Datei abzuspeichern. Im Dateinamen sollte bereits zu erkennen sein, wohin die Tabelle gehört (z. B. K1_TAB3 für Tabelle 3 im Kapitel 1).

Literatur

1. Nur wesentliche und allgemein zugängliche Literatur sollte zitiert werden, z. B. Bücher, Zeitschriftenbeiträge und Dissertationen (keine Diplomarbeiten!)
2. Die zitierte Literatur wird im Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit alphabetisch nach den Autorennamen zusammengefaßt. Im Text der Arbeit wird auf das Literaturverzeichnis durch Angabe des Autorennamens mit Erscheinungsjahr der Publikation verwiesen.
3. Bei Zeitschriften gilt folgendes Schema: Verfasser/in (Vorname abgekürzt) – Jahr der Veröffentlichung – Titel der Abhandlung – Zeitschrift Bandzahl oder Jahrgang (halbfett) – Heft-Nr. (in Klammern) – Seitenzahlen der Arbeit.
Beispiel: WASMUS, A., KINDEL, P., MATTUSSEK, S., RASPE, H. H. (1989): Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **79** (5), 33–44.
4. Bei Buchveröffentlichungen gilt folgendes Schema: Verfasser/in – Jahreszahl – Buchtitel – Verlag Erscheinungsort – Auflage (erst ab 2. Auflage) – Seitenzahl.
Beispiel: KÖBERLING, J., RICHTER, K., TRAMPISCH, H. J., WINDELER, J. (1991): *Methodologie der medizinischen Diagnostik*. Springer-Verlag, Berlin, 54–60

Honorar/Sonderdrucke

Anstelle eines Honorars erhalten die Verfasser kostenlos 25 Sonderdrucke. Weitere Sonderdrucke können gegen Berechnung geliefert werden.

Manuskripteinsendung

Der Manuskripteingang wird bestätigt. Vor der Drucklegung wird ein Probeabdruck versandt, in dem nur Druckfehler berichtigt werden können. Weitergehende Änderungen oder Zusätze gehen zu Lasten der Autoren.

Manuskripte sind an den Schriftleiter zu richten:

Prof. Dr. Wolfgang Köpcke
Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik
Westfäl. Wilhelms-Universität
Domagkstr. 9
48149 Münster



Inhalt/Contents

Editorial	73
Gerd Antes, Nicole Augustin, Jan Beyersmann, Angelika Caputo, Yngve Falck-Ytter, Thomas Gerds, Angelika Gerlach, Erika Graf, Norbert Holländer, Gabriele Ihorst, Britta Lang, Carolina Meier-Hirmer, Monica Musio, Manfred Olschewski, Reinhard Roßner, Willi Sauerbrei, Jürgen Schlingmann, Claudia Schmoor, Gabriele Schulgen, Jürgen Schulte Mönting, Guido Schwarzer, Martin Schumacher Freiburger Beiträge zur Biometrie und Klinischen Epidemiologie	74
Dirk Kaczmarek, Jörg Eckardt Der strukturierte Qualitätsbericht der zugelassenen Krankenhäuser nach § 137 Abs. 1 Nr. 6 Sozialgesetzbuch 5. Buch	123
Dirk Kaczmarek, Robert Färber, Jörg Eckardt Qualitätsbericht nach § 137 SGB V	130
Buchbesprechungen	134

Das jeweils neueste **Inhaltsverzeichnis** können Sie kostenlos per e-mail (**ToC Alert Service**) erhalten.
Melden Sie sich an: <http://www.elsevier.de/ibe>

Abstracted/Indexed in
Biological Abstracts; Current Index to Statistics