

Die Case-crossover Methode zur Analyse von Registerdaten seltener schwerer Hautreaktionen

P. Sekula¹, M. Mockenhaupt², M. Schumacher¹

Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

¹ Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik

² Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen

- Outline:**
- (1) Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)
 - (2) Case-crossover Methode
 - (3) Anwendung & Ergebnisse

Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)

(www.uniklinik-freiburg.de/hautklinik/live/dzh.html)

Gründung: 01.04.1990

Ziel: Erfassung aller hospitalisierter Erkrankungsfälle mit schweren Hautreaktionen

- Schätzung der Inzidenz
- Erkennung/Beurteilung von Risikofaktoren

Umsetzung: regelmäßige Kontaktaufnahme zu ≥ 1700 Einrichtungen

Validierung: Beurteilung aller Fälle durch unabhängige Experten

Reaktionen: Stevens-Johnson-Syndrome (SJS)
Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
=> Risikobewertung von Medikamenten

Daten von SJS/TEN-Patienten

Registerdaten zu deutschen Fällen = Fallserie

=> Methoden zur Risikobewertung für Fallserien erforderlich
z.B. Case-crossover Methode

Vorteil: Daten aus internationalen Fall-Kontroll-Studien

EuroSCAR : 1997 - 2001

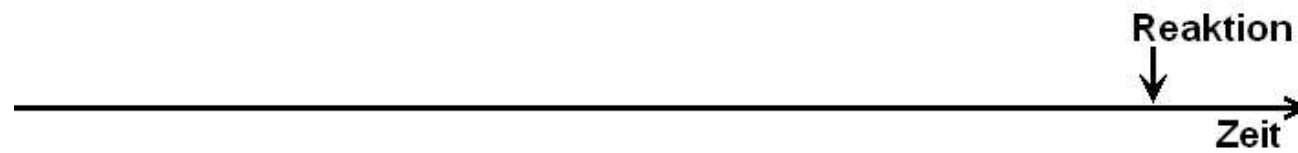
Ziel: Schätzung von Medikamentenrisiken

=> Vergleich der Methode mit Ergebnissen der Fall-Kontroll-Studie möglich

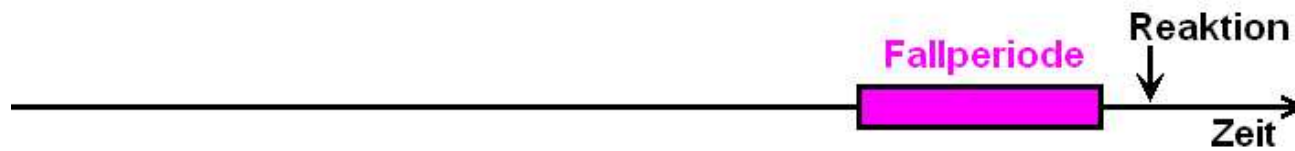
Case-crossover Methode

- Maclure (1991)
"Were you doing anything unusual just before the episode?"
- Untersuchung von Faktoren mit vorübergehendem Einfluss bei akuten Erkrankungen/Reaktionen
- Jeder Fall dient als seine eigene Kontrolle!
- Risikoschätzung durch Vergleich der Exposition in Fall- und Kontrollperioden

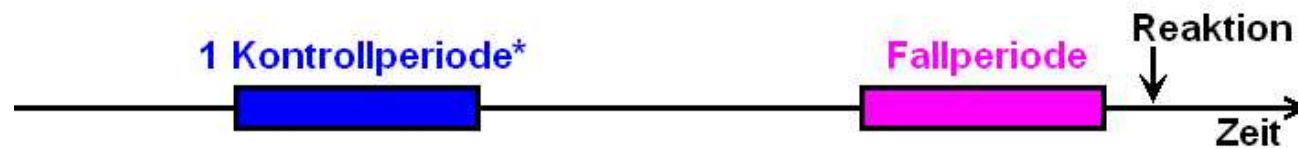
Wahl der Fall- und Kontrollperiode



Wahl der Fall- und Kontrollperiode

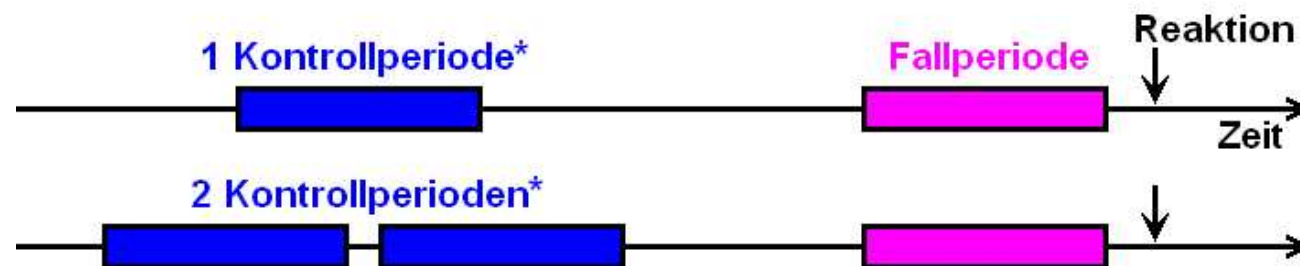


Wahl der Fall- und Kontrollperiode



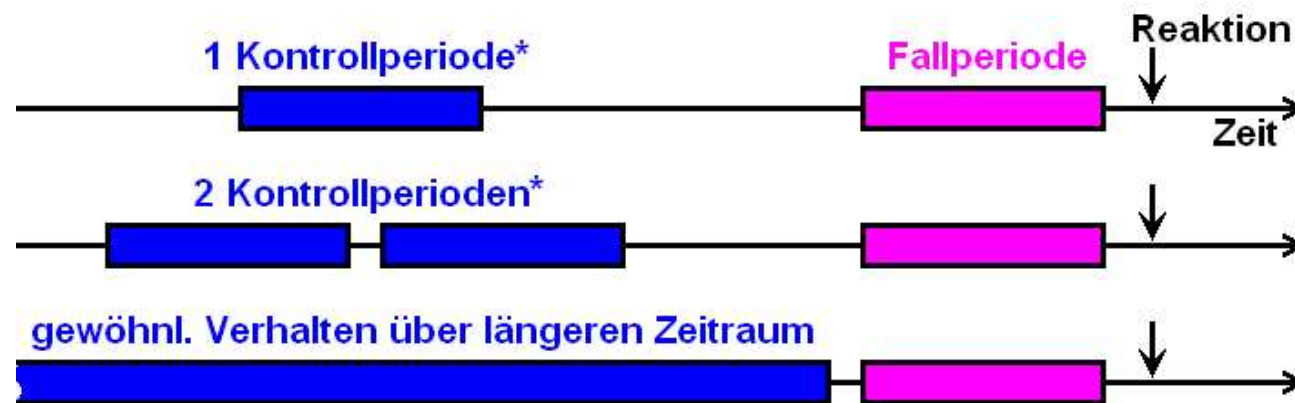
* Länge der Kontrollperiode = Länge der Fallperiode

Wahl der Fall- und Kontrollperiode



* Länge der Kontrollperiode = Länge der Fallperiode

Wahl der Fall- und Kontrollperiode

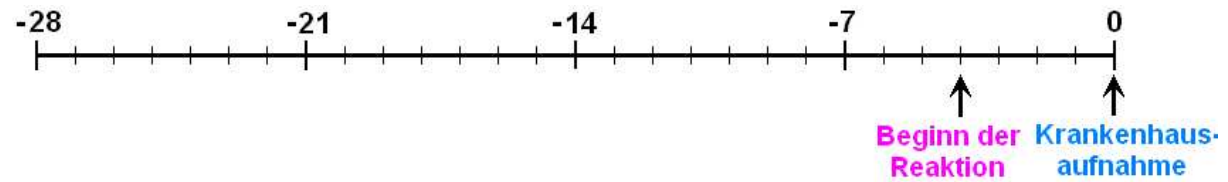


* Länge der Kontrollperiode = Länge der Fallperiode

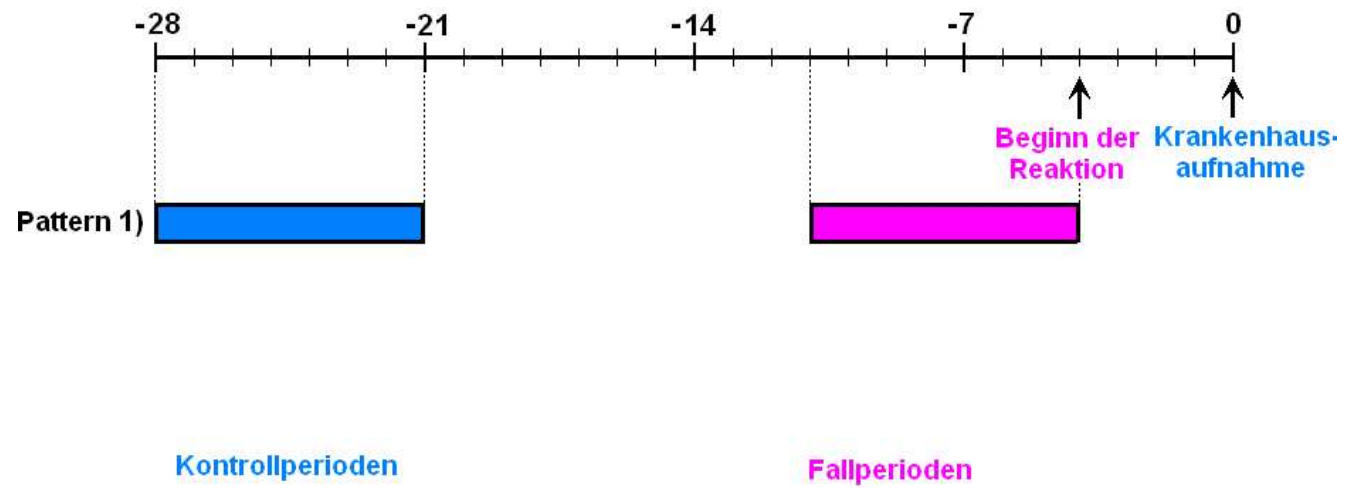
Anwendung auf Registerdaten / EuroSCAR-Studie

- SJS/TEN - akute, medikamenten-induzierte Reaktionen
- Medikamente mit vorübergehendem Einfluss
- Medikamentenexposition in den 4 Wochen vor Krankenhausaufnahme
- Vielzahl von unterschiedlichen Medikamenten
- Fallperiode = 7 Tage
- Daten der EuroSCAR-Studie für Vergleich mit Fall-Kontroll-Studie

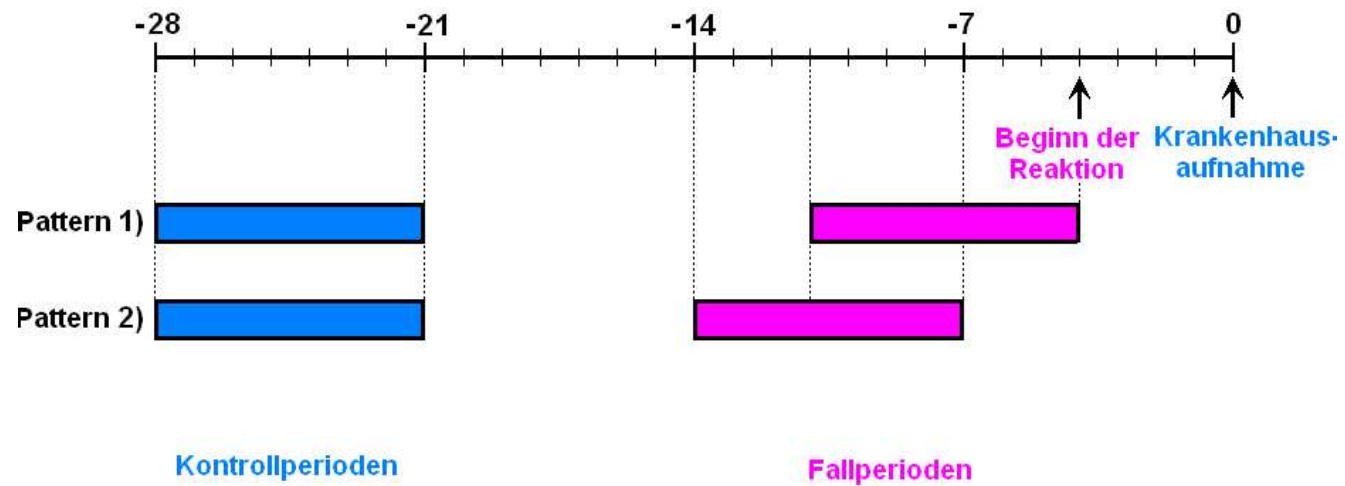
Definition der Fall- und Kontrollperioden



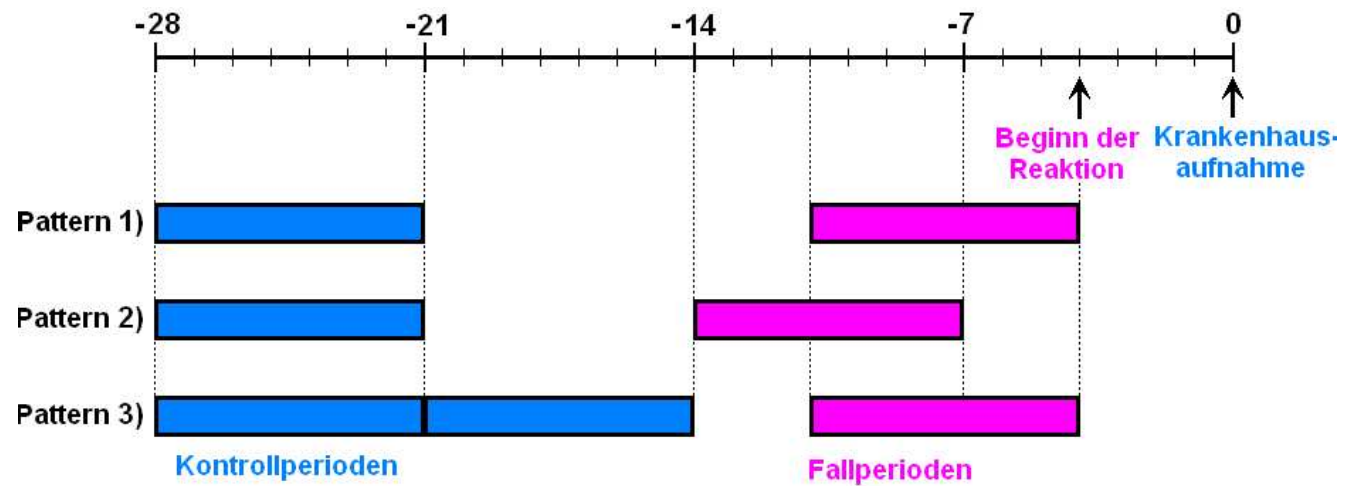
Definition der Fall- und Kontrollperioden



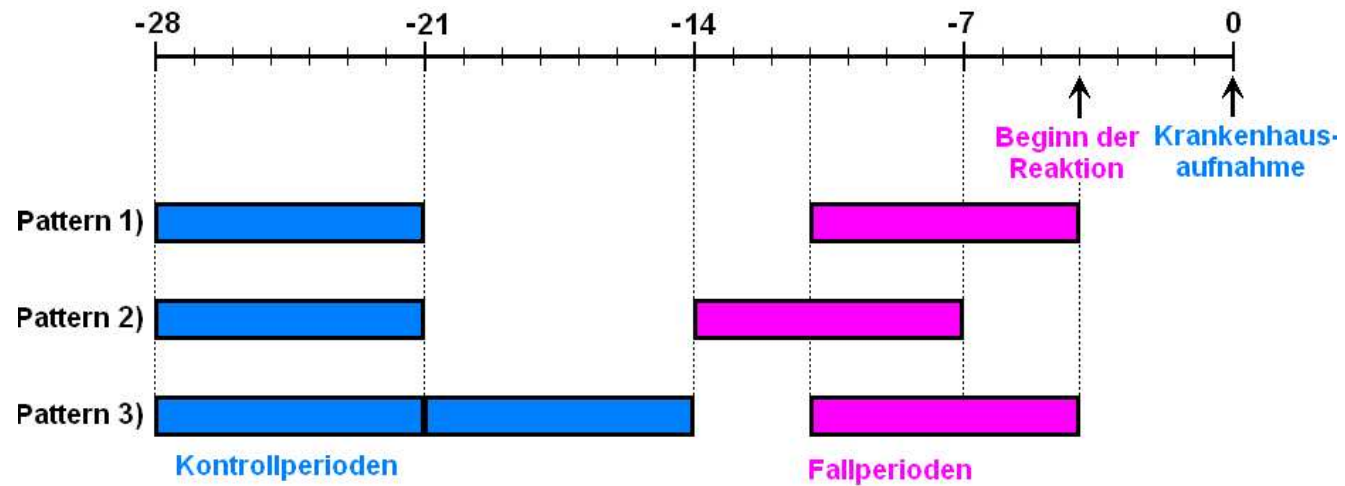
Definition der Fall- und Kontrollperioden



Definition der Fall- und Kontrollperioden



Definition der Fall- und Kontrollperioden



Ausschluss von Fällen mit Beginn der Reaktion von mehr als einer Woche vor Krankenhausaufnahme

Konkordante/diskordante Fälle

Situation mit 1 Kontrollperiode

konkordante Fälle

		Fallperiode	
		Exponiert	Nicht-exp.
Kontroll- periode	Exponiert	✓	
	Nicht-exp.		✓

Konkordante/diskordante Fälle

Situation mit 1 Kontrollperiode

diskordante Fälle

		Fallperiode	
		Exponiert	Nicht-exp.
Kontroll- periode	Exponiert		✓
	Nicht-exp.	✓	

Konkordante/diskordante Fälle

Situation mit 1 Kontrollperiode

Beispiel: Allopurinol (Pattern 1)

		Fallperiode	
		Exponiert	Nicht-exp.
Kontroll- periode	Exponiert	34	3
	Nicht-exp.	30	312

=> Verhältnis: 30:3 => Odds ratio = 10

Analyse

Anzahl der Fälle (exkl. 40 Fälle mit früherem Beginn): 339

Anzahl untersuchter Wirkstoffe/-gruppen (EuroSCAR): ca. 40

Verhältnis diskordanter Fälle

	Anzahl exponierter Fälle	Pattern 1 Fall: [-7;-1] 1 Kontrollper.	Pattern 2 Fall: [-10;-4] 1 Kontrollper.	Pattern 3 Fall: [-7;-1] 2 Kontrollper.
Allopurinol	68	30 : 3	27 : 2	30 : 3
Oxicame	13	6 : 2	7 : 1	6 : 2
Paracetamol	155	60 : 5	32 : 6	62 : 10

Ergebnisse

OR 95% KI	Fall- Kontroll- Studie	Pattern 1 Fall: [-7;-1] 1 Kontrollper.	Pattern 2 Fall: [-10;-4] 1 Kontrollper.	Pattern 3 Fall: [-7;-1] 2 Kontrollper.
Allopurinol	18 [11; 32]	10 [3.1;33]	14 [3.2;57]	8.7 [2.6;29]
Oxicame	16 [4.9;52] ¹	3.0 [0.6;15]	7.0 [0.9;57]	2.3 [0.4;12]
Paracetamol	1.9 [1.2;2.8]	12 [4.8;30]	5.3 [2.2;13]	11 [5.8;22]

multivariate log.

bedingte log. Regression

Regression

¹ verlängerter Expositionszeitraum

Zusammenfassung

- dZh: Registerdaten von SJS/TEN-Patienten inkl. Medikamentenanamnese
- SJS/TEN: akute, medikamenten-induzierte Reaktion
- Medikamente: vorübergehender Einfluss

=> **prinzipiell anwendbar**

- Definition der Fallperiode erschwert
- 1 Kontrollperiode gleicher Länge
- kein Confounding durch konstante Charakteristika, aber durch zeitliche Faktoren
- kein Selektionsbias bei Kontrollen

=> **bedingt anwendbar**

Ausblick

- EuroSCAR-Studie - gute Vergleichsmöglichkeit
- Verbesserung der statistische Methoden, die z.B. zeitabhängige Einflüsse durch andere Medikamente berücksichtigen
- Prüfung anderer Methoden für Fallserien (z.B. Feldmann, Farrington)
- Prüfung der Nutzung externer Ressourcen (z.B. Verordnungszahlen)

ENDE

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Literatur

- [1] FARRINGTON, C. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 51 (1995), 228–235.
- [2] FELDMANN, U. Epidemiologic assessment of risks of adverse reactions associated with intermittent exposure. *Biometrics* 49 (1993), 419–428.
- [3] MACLURE, M. The case-crossover design: A method for studying transient effects on risk of acute events. *American Journal of Epidemiology* 133 (1991), 144–153. PMID: 1985444.
- [4] MACLURE, M., AND MITTLEMAN, M. Should we use a case-crossover design? *Annual Review of Public Health* 21 (2000), 193–221.
- [5] MITTLEMAN, M. A., MACLURE, M., AND ROBINS, J. M. Control sampling strategies for case-crossover studies: An assessment of relative efficiency. *American Journal of Epidemiology* 142 (1995), 91–98. PMID: 7785679.
- [6] REDELMEIER, D. A., AND TIBSHIRANI, R. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. *New England Journal of Medicine* 336, 7 (Feb 1997), 453–458. PMID: 9017937.
- [7] REDELMEIER, D. A., AND TIBSHIRANI, R. Interpretation and bias in case-crossover studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 50, 11 (Nov 1997), 1281–1287. Review. PMID: 9393384.
- [8] ROUJEAU, J.-C., KELLY, J., NALDI, L., RZANY, B., STERN, R., ANDERSON, T., AUQUIER, A., BASTUJI-GARIN, S., CORREIA, O., LOCATI, F., MOCKENHAUPT, M., PAOLETTI, C., SHAPIRO, S., SHEAR, N., SCHÖPF, E., AND KAUFMAN, D. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *The New England Journal of Medicine* 333 (1995), 1600–1607.
- [9] VIBOUD, C., BOËLLE, P., KELLY, J., AUQUIER, A., SCHLINGMANN, J., ROUJEAU, J.-C., AND FLAHAULT, A. Comparison of the statistical efficiency of case-crossover and case-control designs: Application to severe cutaneous adverse reactions. *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (2001), 1218–1227.