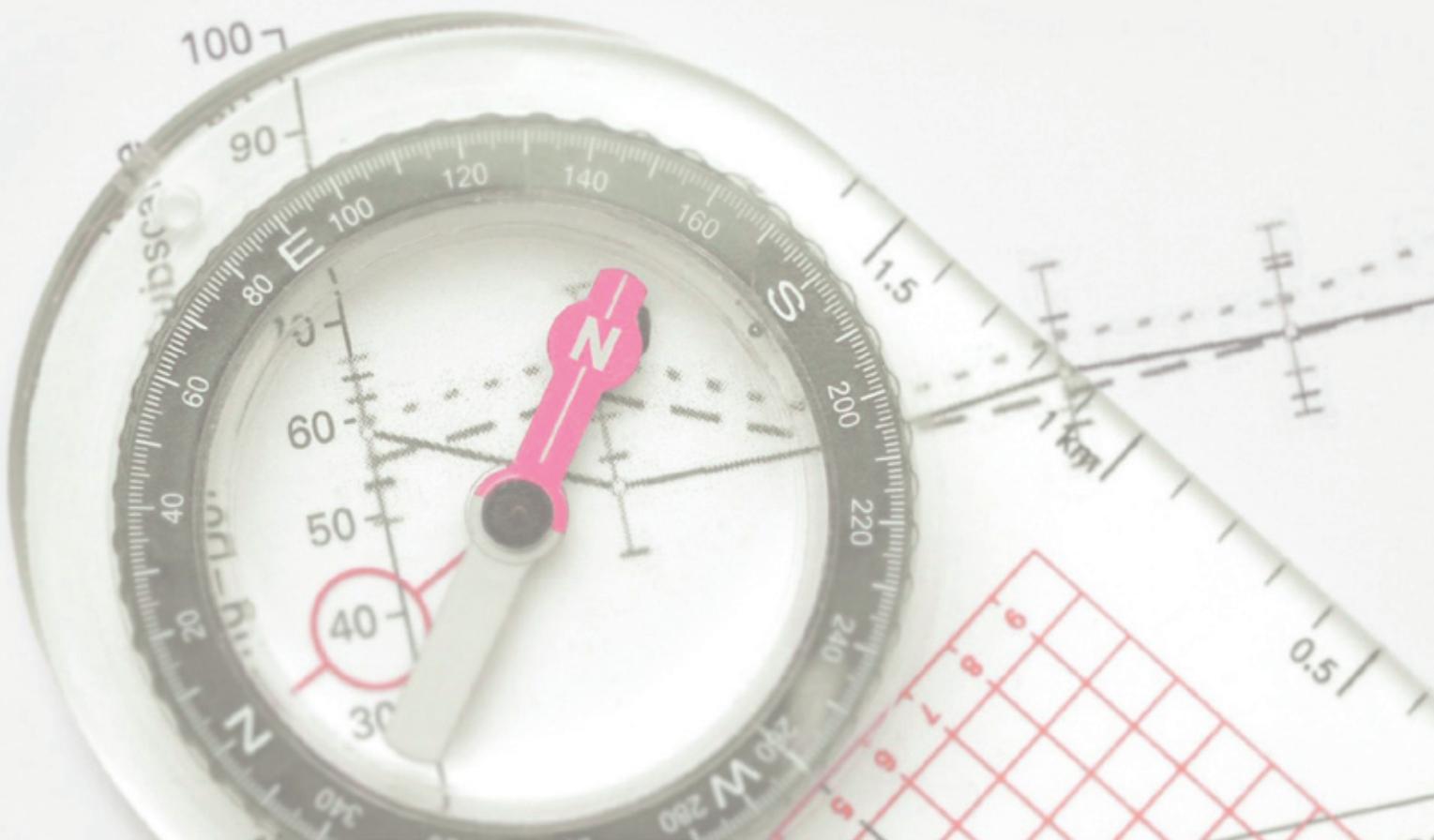


Eine Studie – was ist das?

## Grundlagen klinischer Studien



**MDS**  
Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V.

# Grundlagen klinischer Studien

Eine Studie ist eine systematische Sammlung von Daten, die dazu dient, eine oder mehrere Fragen zu beantworten. Eine Studie erfordert ein Studienprotokoll. In einem solchen Protokoll sind alle Zielsetzungen und Vorgehensweisen inklusive der statistischen Auswertung darzulegen, aber auch alle Erkenntnisse, die die konkrete Studie begründen. Ein Studienprotokoll ist sowohl für die wissenschaftliche Seriosität als beispielsweise auch für die Vorlage der Studie bei einer Ethik-Kommission unabdingbar. Studien ohne Studienprotokoll kann es nicht geben.

Studien können verschiedene Zielsetzungen haben. Typische Fragen klinischer Studien sind:

- Ist eine Behandlung vorteilhaft für Patienten? (Frage nach Wirksamkeit, Nutzen)
- Ist ein diagnostisches Verfahren geeignet, um eine Erkrankung zu erkennen? (diagnostische Aussagekraft)
- Welche Faktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf eines Patienten? (Prognose)

## Grobstruktur

Studien unterteilen sich in Querschnittstudien und Längsschnittstudien. Bei Querschnittstudien wird jeder Patient nur zu einem Zeitpunkt untersucht. Es interessiert sein aktueller Zustand. Solche Studien werden durchgeführt, um die Aussagekraft eines diagnostischen Tests zu prüfen oder um die Häufigkeit von Erkrankungen oder Symptomen zu ermitteln.

In einer Längsschnittstudie interessiert dagegen der Verlauf von Krankheiten oder Symptomen. Sie werden zur Ermittlung von Prognosefaktoren oder – von herausragender Bedeutung – für die Untersuchung der Wirksamkeit von Behandlungen durchgeführt. Bei Längsschnittstudien müssen Patienten mindestens zweimal untersucht werden: einmal am Studienbeginn zur Ermittlung des Ausgangszustandes und einmal am Studienende zur Ermittlung des Ergebnisses.

Meist werden die Daten für eine Studie neu erhoben (prospektives Vorgehen). Nur selten greift man auf bestehende Daten (z.B. Routinedaten) zurück. Ein solches Vorgehen bezeichnet man als retrospektiv. Es ist meist mit erheblichen Qualitätsproblemen verbunden.

## Basisanforderungen

Neben den methodischen Charakteristika „prospektiv / retrospektiv“ und „Querschnitt / Längsschnitt“ gibt es für Studien generell, insbesondere aber für Längsschnittstudien, spezielle Qualitätsanforderungen zur Ermittlung der Wirksamkeit von Interventionen. Als Intervention sind dabei Maßnahmen jeder Art, von Arzneimitteln über Operationen bis hin zu Heilmitteln und Rehabilitationsleistungen zu verstehen.

Die entscheidende dieser Anforderungen ist ein Vergleich. Betrachtet man z.B. wie sich der Krankheitszustand eines Patienten nach Anwendung einer Therapie entwickelt hat, so stellt sich unmittelbar die Frage, wie der Verlauf in der gleichen Situation ohne die angewandte Therapie gewesen wäre. Prägnant wird dies in der Redensart ausgedrückt: „Mit Doktor dauert der Schnupfen sieben Tage, ohne Doktor eine Woche“. Krankheitsverläufe von Patienten sagen grundsätzlich allein, also ohne einen aussagefähigen Vergleich, nichts über die Wirksamkeit einer Behandlung aus.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, einen solchen Vergleich herzustellen. Die aussagefähigste Möglichkeit ist, zusätzlich zu einer Gruppe behandelter Patienten eine zweite Gruppe von Patienten ohne Behandlung zeitlich parallel zu beobachten (Kontrollgruppe). Bei diesem Vorgehen handelt es sich um eine prospektive, vergleichende Interventionsstudie (proVIS). Sie ist der Prototyp für alle Studien zur Ermittlung der Wirksamkeit von Interventionen. Weniger geeignet ist der Vergleich einer Behandlungsgruppe heute mit einer Gruppe ohne Behandlung vor einem Jahr. Ungeeignet ist der alleinige Vorher-Nachher-„Vergleich“ bei denselben Patienten (siehe oben).

Vergleichende Interventionsstudien sind immer dann notwendig, wenn der Nutzen einer Intervention ermittelt werden soll. Auch wenn bei diagnostischen Tests nicht nur ihre Aussagekraft, sondern ihr Beitrag zu einer besseren medizinischen Versorgung untersucht werden soll, sind solche Studien notwendig.

### Vermeidung von Verzerrungen

Bei der Detailplanung einer Studie und ihren Anforderungen ist das oberste Ziel, mögliche Verzerrungen (engl.: Bias) zu vermeiden. Nur so ist sicher zu stellen, dass die getroffenen Aussagen valide sind. Es gilt daher, den Einfluss aller Faktoren, die die Ergebnisse stören oder verfälschen könnten, soweit als möglich zu begrenzen. Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungen muss z.B. „ausgeschlossen“ werden, dass die Ergebnisse einer Studie durch den spontanen Krankheitsverlauf, durch Effekte des Kontextes (Plazebo-Effekte), durch saisonale Schwankungen oder gar durch Veränderungen des Gesundheitssystems (Vergütungsfragen) vorgetäuscht werden. Studien können in „Evidenzklassen“ eingeordnet werden, wie etwa in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Dies bildet die Verzerrungsanfälligkeit ab, die in solchen Klassierungen von oben nach unten deutlich zunimmt.

Instrumente, um in klinischen Studien Verzerrungen zu vermeiden oder zu begrenzen, sind:

- die sogenannte Randomisierung, also die zufällige Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungs- und einer Vergleichsgruppe. Man spricht dann von einer RCT („randomized clinical trial“). Dabei ist darauf zu achten, die Gruppenzuordnung bis zur Behandlung zuverlässig zu verbergen (sogenanntes Concealment).
- die Verblindung der Beteiligten bezüglich relevanter Informationen. Soweit möglich sollten Behandler und Patient nicht wissen, ob die Patienten der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe angehören (doppelblind). Mindestanforderung ist, dass die Beurteilung des Behandlungserfolges ohne Kenntnis der Art der Behandlung erfolgt.
- die Beibehaltung der ursprünglichen Patientengruppen für die Auswertung. Alle in eine Studie ursprünglich einbezogenen Patienten müssen auch ausgewertet werden (intention-to-treat).
- keine spezifische Auswahl von Patienten. Für bestimmte Fragestellungen, wie etwa die Aussagekraft diagnostischer Tests oder die Häufigkeit einer Erkrankung, also insbesondere in Querschnittstudien, ist es zur Vermeidung von Verzerrungen notwendig, dass für die Studie keine spezifische Auswahl

von Patienten getroffen wird. Alle Patienten, die innerhalb einer bestimmten Zeit ein Krankenhaus erreichen, sollten dann in die Studie aufgenommen werden.

Bei der Planung einer Studie muss auch die für eine zuverlässige Aussage erforderliche Patientenzahl begründet und errechnet werden. Entgegen einer sehr weit verbreiteten Auffassung ist aber die Studiengröße allein kein Qualitätskriterium. Durch eine große Zahl von Patienten kann keine Verzerrung beseitigt werden. Sehr sorgfältig geplante, gut durchgeführte kleine Studien können Registerauswertungen mit beeindruckenden Patientenzahlen weit überlegen sein.

### Auf den Punkt gebracht

Wesentliche Qualitätsmerkmale guter Studien sind die sorgfältige, schriftlich niedergelegte Planung, ein qualitätsgesichertes Vorgehen, eine transparente, in allen Aspekten nachvollziehbare Berichterstattung sowie eine möglichst internationale Publikation.

Institutionen, die die Qualität (klinischer) Studien kontrollieren, gibt es in Deutschland nicht. Studien, insbesondere randomisierte Studien, können in zentralen Registern registriert werden. Dies ist jedoch freiwillig. Alle Versuche an Menschen, wozu die meisten Studien gehören, müssen von einer Ethik-Kommission beraten werden. Eine methodische Detailprüfung findet in Ethik-Kommissionen in der Regel jedoch nicht statt. Arzneimittelprüfungen müssen zudem vor ihrer Durchführung angemeldet werden. Auch hier erfolgt keine methodische Prüfung.

Für die Qualität von Studien sind die aufgeführten Prinzipien besonders wichtig. Eine schnell durchführbare, einfache Prüfung wäre allerdings für die Praxis zu grob. Um die Qualität von Studien bewerten zu können, ist es daher erforderlich, das Studienprotokoll und (oder mindestens) die Publikation der Ergebnisse selbst einer Bewertung zu unterziehen oder diese bei kompetenten Institutionen zu veranlassen.

## Herausgeber



**MDS**  
Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V.

45116 Essen  
Telefon: 0201 8327-0  
E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)  
Internet: [www.mds-ev.de](http://www.mds-ev.de)

## Bildnachweis:

SIGNUM DESIGN & KUNST/MDS