

Vorwort zur ersten Auflage

Unter der Überschrift „*The randomized controlled trial at 50*“ widmete im Oktober 1998 die renommierte medizinische Fachzeitschrift *British Medical Journal* eine Sonderausgabe dem fünfzigsten Jahrestag der Durchführung der ersten kontrollierten randomisierten klinischen Studie (BMJ, 31 October 1998). Diese erste Therapiestudie zum Vergleich von Streptomycin vs. Bettruhe zur Behandlung der pulmonalen Tuberkulose wird eng mit dem Namen von Sir Austin Bradford Hill verknüpft, der zuvor in einer Serie von Artikeln die methodischen Grundlagen von klinischen Studien mit dem Element der Randomisation als Basis für einen validen Therapievergleich beschrieben hatte (Hill, 1937; 1951; 1960).

Bereits im Jahr 1932 hatte der deutsche Arzt Paul Martini, Professor an der Universität Bonn, in seiner „*Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung*“ (Martini, 1932) sehr ähnliche methodische Ansätze zur Bewertung von Therapien vorgeschlagen; jedoch fanden seine Arbeiten im internationalen Rahmen wenig Beachtung und konnten auch von ihm selbst nicht in konkrete Studien umgesetzt werden (Shelley und Baur, 1999). Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die weitere Entwicklung sich im Wesentlichen in den angelsächsischen Ländern abspielte. In Deutschland wurden kontrollierte randomisierte klinische Studien in größerem Ausmaß erst nach 1970 durchgeführt (Jesdinski, 1978); zum Teil angestoßen und vorangetrieben durch staatliche Förderprogramme. Erst vor wenigen Jahren wurde mit der Etablierung von „Koordinierungszentren für klinische Studien“ (KKS) an deutschen Universitätskliniken ein weiterer Entwicklungsschnitt in der Förderung klinischer Studien begonnen.

Die kontrollierte randomisierte klinische Studie ist heute als der Standard zur Überprüfung von Therapien anzusehen; im Rahmen der evidenzbasierten Medizin stellt sie das Grundelement einer systematischen Bewertung dar (Sackett, 1999). Jedoch werden für spezielle Fragestellungen auch andere Studiendesigns weiterhin einzusetzen sein, wenn eine Randomisation nicht möglich oder nicht adäquat ist. Mit der steigenden Anzahl durchgeführter klinischer Studien ist auch eine stürmische Entwicklung der statistischen Methodik zur Planung und Auswertung solcher Studien einhergegangen, die bis heute nicht abgeschlossen ist. In den vergangenen 10 Jahren ist dazu eine international abgestimmte Festlegung von Qualitätsstandards für alle im Bereich klinischer Studien wichtigen Aspekte gekommen, die unter dem Sammelbegriff „Good Clinical Practice“ oder Richtlinien der „International Conference on Harmonisation (ICH)“ (ICH E6, 1996; ICH E9, 1998) subsumiert werden. Diese internationalen Qualitätsstandards werden heute als verbindlich für alle Bereiche patientenorientierter klinischer Forschung betrachtet (Schäfer et al., 1999).

Das vorliegende Buch stellt in allgemeinverständlicher Form die methodischen Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien dar. Es basiert auf den mittlerweile langjährigen Erfahrungen der Autoren in diesem Bereich; daher stammen die gewählten Beispiele nahezu ausschließlich aus dem eigenen Erfahrungsschatz. Als Vorgänger kann ein Scriptum „*Planung und Auswertung klinischer Studien*“ (Schumacher und Schulgen, 1994) angesehen werden, das, in mehreren Auflagen herausgegeben, sich wachsender Nachfrage erfreute. Wir haben deshalb die Kapitel dieses Scriptums sämtlich neu konzipiert, aktualisiert und nahezu durchgängig mit Beispielen von Studien versehen, die im Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Freiburg betreut wurden; weitere Kapitel mit wichtigen Themen sind hinzugekommen. Wir sind daher der Überzeugung, hiermit zwar kein vollständiges, aber doch umfassendes Kompendium der Methodik klinischer Studien vorlegen zu können, das sich sowohl zum Selbststudium als auch als Grundlage für eine einsemestrige zweistündige Vorlesung oder für einen Kompaktkurs mit insgesamt etwa 20 Stunden eignet. Vorteilhaft wären elementare Grundkenntnisse in medizinischer Statistik, so wie sie beispielsweise in Einführungen in dieses Gebiet behandelt werden (Trampisch und Windeler, 1997; Weiß, 1999; Altman, 1991; Matthews und Farewell, 1988). Wir haben jedoch das Buch so konzipiert, dass alle Begriffe und Vorgehensweisen erklärt werden; auf mathematische Herleitungen haben wir bewusst verzichtet, und statt dessen einen mehr intuitiven Zugang zum Verständnis statistischer Prinzipien und Methoden gewählt.

Einige englischsprachige Bücher zur Methodik klinischer Studien haben uns teilweise als Vorbild gedient und/ oder können zur vertiefenden Erarbeitung der Thematik herangezogen werden (Bulpitt, 1983; Meinert, 1986; Pocock, 1991; Marubini und Valsecchi, 1994; Green et al., 1997; Piantadosi, 1997; Redmond und Colton, 2001). In deutscher Sprache ist eine umfassende Darstellung der klinischen Epidemiologie (Fletcher et al., 1999) verfügbar, die in einigen Kapiteln auch die Grundlagen klinischer Studien behandelt, das Buch von Hasford und Staib (1994) sowie ein Abschnitt „*Klinische Studien*“ in der „*Verfahrensbibliothek*“ (Rasch et al., 1998).

Der Aufbau des Buches ist folgendermaßen: Die ersten beiden Kapitel beschäftigen sich mit der Frage „Warum kontrollierte klinische Studien?“, wobei hier besonders die Bedeutung der Randomisation als zentralem Element eines validen Therapievergleiches herausgestellt wird. Die Kapitel zur Auswertung orientieren sich im wesentlichen am Skalenniveau des Zielkriteriums; weiterhin sind dem Nachweis der Äquivalenz von Behandlungen und dem Intention-to-Treat Prinzip zwei weitere Kapitel gewidmet. Ein besonderer Stellenwert wird hier der Zusammenfassung der Ergebnisse von klinischen Studien in Meta-Analysen und deren Umsetzung in die klinische Praxis im Rahmen der evidenzbasierten Medizin eingeräumt. In weiteren Kapiteln werden die biometrischen Prinzipien der Planung, der Randomisation und der Verblindung sowie von Zwischenauswertungen darge-

stellt. Da eine hohe Qualität der Daten für alle weiteren Schritte eine unbedingte Voraussetzung ist, schließt sich ein Kapitel über das Datenmanagement in klinischen Studien an. Zwei weitere Kapitel behandeln die wichtigsten Anforderungen an die Qualität der Durchführung bzw. der Planung und Auswertung klinischer Studien, die in internationalen Richtlinien dargelegt sind.

Spezielle Designs für therapeutische Studien der Phasen I und II sowie das Prinzip von Cross-Over Studien werden in zwei weiteren Kapiteln vorgestellt; dazu kommen spezielle Verfahren und Vorgehensweisen in Diagnose- und Prognosestudien. Zum Abschluss wird die vielgestaltige Frage der Multiplizität in klinischen Studien, die zwangsläufig zur Problematik des multiplen statistischen Testens führt, dargestellt, wobei der Frage der Subgruppenanalysen wegen ihrer besonderen Bedeutung im Rahmen klinischer Studien ein eigenes Kapitel gewidmet ist.

Alle Kapitel sind aufeinander abgestimmt und mit entsprechenden Querverweisen versehen, aber in sich abgeschlossen und können als solche auch einzeln behandelt bzw. durchgearbeitet werden. Die Autoren sind jeweils angegeben und es wird am Ende eines jeden Kapitels die entsprechende Literatur angeführt. In einem Appendix ist eine Einführung in die wichtigsten Prinzipien der mathematischen Modellierung beigelegt, die für Leser mit geringen oder fehlenden statistischen Grundkenntnissen nützlich sein sollte. Weiterhin haben wir die wesentlichen Bestandteile des sogenannten CONSORT Statements (Begg et al., 1996; Moher et al., 2001; Altman et al., 2001) zur Publikation klinischer Studien aufgenommen.

Danken möchten wir allen Kolleginnen und Kollegen, die sich als (Mit-) Autorinnen und Autoren zur Verfügung gestellt haben und /oder durch kritische Diskussion zur Verbesserung der Inhalte und der Darstellungsweise beigetragen haben, sowie Regina Gsellinger für ihre engagierte Unterstützung bei der technischen Umsetzung und Koordination. Professor Herbert Immich, emeritierter Professor für Medizinische Statistik der Universität Heidelberg, und Professor Siegfried Schach, emeritierter Professor für Mathematische Statistik der Universität Dortmund, haben vor vielen Jahren unsere Beschäftigung mit der Methodik klinischer Studien mitinitiiert und mitgeprägt; ihnen sei an dieser Stelle ebenfalls herzlich gedankt.

Am Schluss möchten wir der Hoffnung Ausdruck verleihen, dass mit diesem Buch eine weitere Verbesserung der Qualität patientenorientierter klinischer Forschung in Deutschland und insbesondere der von klinischen Studien erreicht werden kann.

Freiburg-München, im März 2002

Professor Dr. Martin Schumacher

Dr. Gabi Schulgen

Kommentare und Hinweise zu diesem Buch richten Sie bitte an die eigens dafür eingerichtete e-mail Adresse: methodik.studien@imbi.uni-freiburg.de.

Literatur

- Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 663-694.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT Statement. *Journal of the American Medical Association* 1996; 276: 637-639.
- BMJ. The randomised controlled trial at 50. *British Medical Journal* No 7167; 31, October 1998.
- Bulpitt CJ. Randomised controlled trials. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1983.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung. Wiesbaden: Ullstein Medical, 1999.
- Green S, Benedetti J, Crowley J. Clinical trials in oncology. London: Chapman & Hall, 1997.
- Hasford J, Staib AH (Hrsg.). Arzneimittelprüfungen und Good Clinical Practice. München: MMV Medizin Verlag, 1994.
- Hill AB. Principles of medical statistics. London: Lancet, 1937.
- Hill AB. The clinical trial. *British Medical Bulletin* 1951; 7: 278-282.
- Hill AB. Controlled Clinical Trials. Oxford: Blackwell, 1960.
- ICH E6. Good clinical practice. London, UK: International Conference on Harmonisation; 1996. Adopted by CPMP July 1996 (CPMP/ICH/135/95).
- ICH E9. Statistical principles for clinical trials. London, UK: International Conference on Harmonisation; 1998. Adopted by CPMP March 1998 (CPMP/ICH/363/96).
- Jesdinski HJ (Hrsg.). Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien. Schriftreihe der GMDS, Heft 1. Stuttgart - New York: Schattauer, 1978.
- Martini P. Methodenlehre der Therapeutischen Untersuchung. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, 1932.
- Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. Chichester: Wiley, 1994.
- Matthews DE, Farewell V. Using and understanding medical statistics. Basel - New York: Karger, 1988.

- Meinert D. Clinical trials: design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press, 1986.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 657-662.
- Piantadosi S. Clinical Trials. New York: Wiley, 1997.
- Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. New York: Wiley, 1991.
- Rasch D, Herrendörfer G, Bock J, Victor N, Guiard V (Hrsg.). *Verfahrensbibliothek – Versuchsplanung und -auswertung, Band II*. München - Wien: Oldenbourg Verlag, 1998.
- Redmond CK, Colton T. Biostatistics in clinical trials. Wiley Reference Series in Biostatistics, Volume 2 (Eds. Armitage, Colton). New York: Wiley, 2001.
- Sackett DL. Evidenzbasierte Medizin - Umsetzung und Vermittlung. München: Zuckschwerdt Verlag, 1999.
- Schäfer H, Berger J, Biebler K-E, Feldmann U, Greiser E, Jöckel K-H, Michaelis J, Neiss A, Raspe HH, Robra B-P, Schumacher M, Trampisch H-J, Victor N, Windeler J: Empfehlung für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 1999; 30: 141-154.
- Schumacher M, Schulgen G. Planung und Auswertung klinischer Studien. Schriftenreihe des Instituts für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Freiburg, Vol. 1, 1994.
- Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 1999; 7353: 1870-1873.
- Trampisch HJ, Windeler J. Medizinische Statistik. Berlin - Heidelberg: Springer Verlag, 1997.
- Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag, 1999.

