

Evidenz-basierte Medizin

# Was können klinische Studien?

■ Finden Sie sich zurecht im Dschungel klinischer Studien? Wo evidenzbasierte Medizin in aller Munde ist? Wenn Sie nicht wissen, was eine Fall-Kontroll-Studie von einer Kohortenstudie unterscheidet, warum Randomisierung so wichtig ist und was das Rauchen zu einem Confounder macht, mal ganz abgesehen von Einfach- und Doppel-Blind-Studien – hier kommt Unterstützung: *LJ*-Reporterin Brynja Adam-Radmanic führt Sie auf eine kleine Sight-Seeing-Tour für neugierige Laborforscher.

Studien sind die Werkzeuge der klinischen Forschung. Mediziner nutzen sie um herauszufinden, wie Krankheiten entstehen, welchen Verlauf sie nehmen und wie man sie therapieren kann. Meist geht es dabei um Kausalerklärungen: Ist die Krankheit X von Risikofaktor Y (mit-)verursacht? Ist das Medikament Ursache der Heilung? Doch wann sind die Kollegen überzeugt, dass man mit einem Haufen Statistik und ein bisschen Korrelation einen Kausalitätszusammenhang nachgewiesen hat?

## Überzeugungskraft von Studien

Die Evidenzbasierte Medizin (EBM) fordert, dass jede ärztliche Entscheidung auf der Basis der zurzeit besten verfügbaren Evidenz getroffen werden sollte. Nicht jeder Studientyp hat die gleiche Überzeugungskraft. Im Evidenz-Ranking ist



die wichtigste Grobeinteilung: Beobachtungsstudien sind gut, experimentelle Studien sind besser. Während der Forscher in experimentellen Studien versucht, alle Variablen zu kontrollieren, greift er in Beobachtungsstudien nicht in den normalen Ablauf der medizinischen Versorgung ein, sondern versucht nur möglichst systematische Daten daraus zu gewinnen.

Eine der einfachsten Beobachtungsstudien ist die Fallstudie (case series). Die Fallstudie ist der in der klinischen Literatur am häufigsten publizierte Studientyp. In ihr beschreibt ein Kliniker eine Reihe von Fällen, meist von Patienten, die die gleiche Behandlung erhielten. Er gibt einen Überblick über ihr Krankheitsbild, den klinischen Verlauf, über Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Patienten.

Leider steht die Fallstudie ganz unten in der Hierarchie der Beobachtungsstudien. Eine Fallstudie ist ein Bericht aus der klinischen Praxis. Ihre schwache Evidenz wird nur noch von der Fallbeschreibung unterboten (case report), in der ein besonders interessanter Einzelfall dokumentiert wird, sie ist mehr eine Anekdote als eine Form der Evidenz. Fallbeschreibungen und Fallstudien haben ihren Wert als reiche Quelle an Hypothesen für andere Studientypen. Für sich allein haben sie wenig Überzeugungskraft – auch nicht, wenn sie aus den angesehensten Kliniken kommen. Eminenz kann Evidenz nicht ersetzen.

## Kontrolle ist besser

Um auf der Evidenzskala höhere Werte zu erreichen, braucht der Kliniker eine Kontrolle. Neben die Patientengruppe wie man sie in Fallstudien beschreiben würde tritt eine Kontrollgruppe zum Vergleich. Mit solchen kontrollierten Studien kann der Forscher etwa zeigen, dass eine bestimmte Behandlung besser anschlägt als die Standardtherapie.

Wer in der klinischen Praxis eine neue Therapie einführt, vergleicht natürlich automatisch seine neuen Fälle mit den alten Fällen, die er mit der bisherigen Standardtherapie behandelt hat. Eine kontrollierte Beobachtungsstudie dieses Typs könnte zu einem Ergebnis wie diesem führen: „Früher haben wir das soundso gemacht, heute machen wir's so und haben seither viel bessere Behandlungserfolge.“ Man bezeichnet diese Kontrolle als historisch. Studien mit historischen Kontrollen gelten als sehr schwache Evidenz. Die



Anfälligkeit dieses Studiendesigns für alle Arten von systematischen Fehlern ist legendär. Eine historische Kontrolle ist natürlich besser als gar keine Kontrolle, aber es ist beinahe unmöglich, die nötige Symmetrie zwischen beiden Gruppen zu gewährleisten. Denn Fallgruppe und Kontrolle sollen sich ja möglichst in allem gleichen, außer in der Art der Therapie. Im klinischen Alltag kann es aber unzählige Sachen geben, die sich mit der Zeit ändern. Historische Kontrollen können daher nur eine Notlösung sein, wenn sie das Beste sind, was man an Kontrolle kriegen kann.

Bessere Evidenz erreichen Beobachtungsstudien, bei denen Fall- und Kontrolldaten zur gleichen Zeit erhoben werden. Alle Studien sollten dabei entweder retrospektiv sein (Vergleich historischer Daten miteinander) oder prospektiv (alle Daten werden frisch und gleichzeitig gesammelt).

Zu den retrospektiven Beobachtungsstudien zählt die Fall-Kontroll-Studie. Sie wird praktisch überhaupt nicht für Therapie-Entscheidungen genutzt, dafür aber sehr häufig für die Überprüfung präventiver Maßnahmen oder die Ergründung von Krankheitsursachen (Ätiologie). Fall-Kontroll-Studien sind retrospektiv, weil sie von dem Ergebnis (Outcome) ausgehen – also der Krankheit – und in der Vergangenheit nach mög-

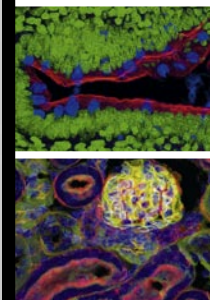
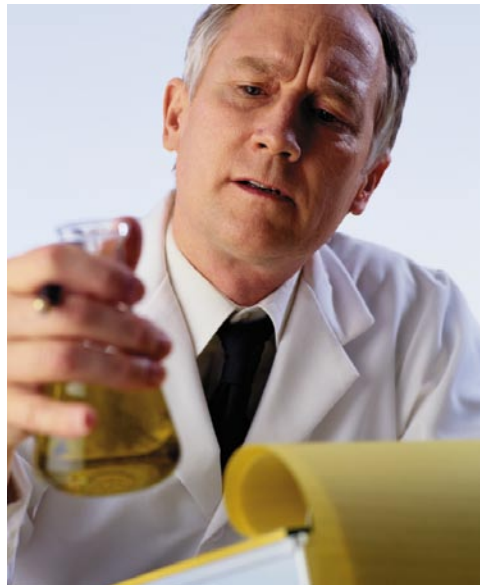
lichen Ursachen suchen. Die Fallgruppe besteht hier aus den Patienten mit bestimmtem Krankheitsbild. Die Kontrollgruppe sind Menschen ohne diese Krankheit. Ein mögliches Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie wäre: „Die Zahl der Individuen, die in der Vergangenheit dem Mutagen XY ausgesetzt waren, ist in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe.“ Man spricht auch von einer Assoziation zwischen Risikofaktor und Outcome.

### Kausalitätsnachweis

Die Assoziation kann ein wichtiger Hinweis auf einen Ursache-Wirkung-Zusammenhang sein, ist aber weit entfernt davon, ein echter Nachweis für Kausalität zu sein. Eine Assoziation zwischen Variablen kann immer auch auf anderen Wegen zustande kommen, nicht zuletzt durch andere, vielleicht sogar noch unbekannte Risikofaktoren, die das Studienergebnis verzerren können. Wie sich auf diese Weise ein systematischer Fehler in die Studie

schleichen kann, zeigt ein beliebtes, hypothetisches Beispiel:

Man nehme eine Fall-Kontroll-Studie, mit der untersucht werden soll, ob Kaffeetrinken ein Risikofaktor für Herzinfarkt sein könnte. Dafür wird eine Fallgruppe aus Herzinfarktpatienten zusammengestellt und mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Individuen verglichen, die, sagen wir, eine gleiche



## Spektakuläre Bilder! Leica TCS SPE

Leica TCS SPE – Das exzellente Konfokalsystem für die tägliche Routinearbeit

Spektakuläre Resultate • Einfache Bedienung • Ein zuverlässiges System • Beste Ergebnisse, attraktiver Preis

Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Lilienthalstraße 39–45, D-64625 Bensheim

Tel.: +49 (0)6251-136-0, Fax +49 (0)6251-136-155

[www.leica-microsystems.com/TCS\\_SPE](http://www.leica-microsystems.com/TCS_SPE)

**Leica**  
MICROSYSTEMS

# Einteilung der Evidenz-basierten Medizin (EBM)

## Experimentelle Studien

**systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse):**  
alle in Datenbanken verfügbaren RCTs werden statistisch zusammengeführt, um eine einzige Aussage zu treffen über den Effekt einer Behandlung; begrenzt durch Verfügbarkeit von RCT-Ergebnissen („Königin der Evidenz“)

**randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studie:**  
weder Arzt noch Patient wissen zu welcher Studiengruppe sie gehören

**randomisierte, kontrollierte Studie (RCT):**  
streng zufällige (randomisierte) Zuordnung der Probanden zu den Studiengruppen

## Beobachtungsstudien

**Kohortenstudie (auch Kohortenanalyse):**  
Beobachtung einer Gruppe, die einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt war (retrospektive Kohortenstudie) oder ist (prospektive Kohortenstudie)

**Fall-Kontroll-Studie:**  
Kranke werden mit Gesunden verglichen

**Fallstudie mit historischen Kontrollen**

**Fallstudie (case study):**  
Patienten mit gleicher Behandlung

**Fallbeschreibung (case report):**  
Einzelfall-Dokumentation

## Evidenzklassen\*

**Ia:** Evidenz durch Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien.

**Ib:** Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT)

**IIa:** Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten, jedoch nicht randomisierten und kontrollierten Studie, z.B. Kohortenstudie

**IIb:** Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie.

**III:** Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller deskriptiver Studien wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien.

**IV:** Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

\* Einteilung der Evidenzklassen gemäß der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

Verteilung von Alter, Geschlecht, Gewicht, Stressbelastung und sozioökonomischem Status aufweist. Und tatsächlich: in der Fallgruppe finden sich mehr Kaffeetrinker als in der Kontrollgruppe.

Die Fall-Kontroll-Studie liefert also Hinweise, dass Kaffee ein Risikofaktor für Herzinfarkt ist. Aber stimmt das auch? Nein, denn es liegt ein wichtiger systematischer Fehler vor. Ein kausale Verbindung zwischen Kaffeekonsum und Krankheit gibt es nicht.

Hinter der scheinbaren Assoziation steckt ein Störfaktor, ein sogenannter Confounder, der den vermeintlichen Risikofaktor mit dem Outcome verbindet.

### Rauchen stört

Hier soll das Rauchen die Confounder-Rolle spielen. In der Fallgruppe gibt zufällig mehr Raucher als in der Kontrollgruppe. Das führt zu einer Verfälschung der Studie. Sie zeigt eine Assoziati-

on, die es gar nicht gibt, weil einerseits Raucher auch mehr Kaffee trinken, andererseits Rauchen ein echter Risikofaktor für Herzinfarkt ist. Das heißt, Rauchen verbindet die untersuchte Variable mit dem Outcome. Zum störenden Confounder wird es aber erst deshalb, weil es zudem zwischen Fall- und Kontrollgruppe ungleich verteilt ist. Wären in beiden Gruppen zufällig gleich viele Raucher, würde die Studie durch diesen Faktor nicht verzerrt.

Bekannte Confounder sollten also möglichst in beiden Gruppen gleich stark vertreten sein. Aber auch nach Beendigung einer Studie lassen sich ihre Einflüsse im Studienergebnis noch durch statistische Verfahren neutralisieren. Das eigentliche Problem stellen daher die unbekanntenen Confounder dar. Sie können die Aussage von Fall-Kontroll-Studien im schlimmsten Fall unbrauchbar machen,







auch wenn sie nach allen Regeln der Kunst durchgeführt wurde. Weil Fall-Kontroll-Studien so anfällig für Confounder sind, ist es üblich, sie durch zusätzliche Evidenz zu stützen. Zur Glaubwürdigkeit können plausible Hypothesen des biologischen Mechanismus beitragen, wie Risikofaktor XY die Krankheit Z (mit-) verursacht, die im besten Fall durch Tierversuche untermauert wurden.

## Höchste Evidenz-Weihen

Trotz ihrer Anfälligkeit sind Fall-Kontroll-Studien in vielen Bereichen unverzichtbar. Risikofaktoren für Krankheiten, die eine sehr lange Entstehungszeit haben oder sehr selten sind, lassen sich aus rein praktischen Gründen kaum anders untersuchen. Aber auch für die Ursachenforschung bei anderen Krankheiten und vor allem um die Effizienz präventiver Maßnahmen zu untersuchen eignen sich Fall-Kontroll-Studien, um einen ersten Eindruck zu gewinnen. Sie sind nämlich wesentlich schneller und kostengünstiger durchzuführen als andere Studiendesigns. Man braucht nur die Gruppen zusammensetzen, die schon vorhandenen Daten analysieren und hat gleich ein Ergebnis.

Die Kohortenstudie (oder Kohortanalyse) ist im Vergleich zur Fall-Kontroll-Studie mit wesentlich mehr Aufwand verbunden. Dafür ist sie aber unter den Beobachtungsstudien auch der Studientyp, der die höchsten Evidenz-Weihen erreicht. Ihre Ergebnisse sind angesehener als die von Fall-Kontroll-Studie, weil sie eine bestimmte Gruppe, die Kohorte, durch einen Zeitraum begleitet und ihre Änderungen verfolgt. Dabei gibt es sowohl retrospektive als auch prospektive Kohortenstudien.

Statt für die Analyse einer Krankheitsursache Kranke mit Gesunden zu vergleichen wie die Fall-Kontroll-Studie, geht die Kohortenstudie von den möglichen Ursachen aus, also etwa den Risikofaktoren. Dabei wird eine Gruppe zusammengestellt, eben die Kohorte, deren Mitglieder nachweisbar einem bestimmten

Risikofaktor ausgesetzt sind oder waren, und verfolgt die weitere gesundheitliche Entwicklung dieser Individuen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die dem Risikofaktor nicht ausgesetzt ist/war.

Ein mögliches Ergebnis einer Kohorten-Studie wäre: „In der Gruppe der Exponierten ist die Zahl der Erkrankten nach 10 Jahren um soundsoviel höher als in der Kontrollgruppe.“ Das Studiendesign kann einen Kausalzusammenhang viel plausibler machen als eine Fall-Kontroll-Studie. Die Kohortenstudie ist die Krone der Beobachtungsstudien und damit der Goldstandard für alle Fragestellungen, in denen experimentelle Studien nicht durchführbar sind, sei es aus ethischen Gründen, etwa bei der Untersuchung der Wirkung von Risikofaktoren oder aus eher praktischen Gründen wie beim Nachweis wirksamer Prävention. Anders als Fall-Kontroll-Studien werden Kohortenstudien zudem auch eingesetzt, um den Erfolg therapeutischer Interventionen zu überprüfen, auch wenn hier ein anderer Studientyp als der überlegene angesehen wird: die randomisierte, kontrollierte Studie (= *randomized, controlled trial*, RCT), die eigentliche Königin der Evidenz.

Denn auch die Kohortenstudie ist – anders als RCTs - nicht vor dem Störeffekt von Confoundern gefeit. Sie kann ebenso wenig wie die Fall-Kontroll-Studie die Symmetrie möglicher, unbekannter Faktoren zwischen beiden Gruppen gewährleisten. Um bei Kaffee-Beispiel zu bleiben: Eine Kohortenstudie zur Untersuchung der Frage, ob Kaffee ein Risikofaktor für Herzinfarkt ist, könnte etwa eine Gruppe von Kaffeetrinkern und eine Kontrollgruppe von Nicht-Kaffeetrinkern über die nächsten 10 Jahre verfolgen. Auch hier gilt: Wer dabei das Rauchen als Confounder nicht berücksichtigt, bekommt ein verzerrtes Ergebnis, falls sich die Zahl der Raucher sich in den beiden Vergleichsgruppen unterscheidet.

## Randomisierung gegen Störfaktoren

Die gleiche Art von systematischem Fehler lauert natürlich bei der Untersuchung der therapeutischen Interventionen. So kann man mit Kohortenstudien natürlich zeigen, dass die mit

Therapie A behandelten Patienten schneller gesund werden als die mit Therapie B behandelten. Bei Kohortenstudien kann man aber nicht ausschließen, dass sich die Patienten der Gruppen A und B durch andere Faktoren unterscheiden, die den Therapie-Erfolg mitentscheiden. Vielleicht leben Patienten, die Therapie A wählen ist, generell gesünder oder die Ärzte raten den labileren Patienten eher zu Therapie B, weil sie als nebenwirkungsärmer gilt. Jede Art von Unterschied zwischen Patienten, die zu einem Unterschied in ihrer Zuteilung zu den Studiengruppen führt, kann eine Kohortenstudie verzerren. Denn dieser sogenannte Selektionsbias bewirkt eine asymmetrische Verteilung von Confoundern zwischen den Studiengruppen.

Nur experimentelle Studien sind vor dem Einfluss solcher Confounder geschützt. Das



Zauberwort heißt hier Randomisierung. Eine prospektive Kohortenstudie unterscheidet sich von einer randomisierten, kontrollierten Studie nur durch die streng zufällige (randomisierte) Zuordnung der Probanden zu den Studiengruppen. Bei einer einfachen Randomisierung hat jeder Studienteilnehmer genau die gleiche Wahrscheinlichkeit in die eine oder andere Studiengruppe zu kommen.

## Blindstudien

Bei der prospektiven Kohortenstudien wählt der Patient und/oder der Arzt zwischen Therapie A und B aus, bei der



RCT entscheidet allein das Randomisierungsprotokoll, sprich ein Zufalls-generator, ob der Patient die Behandlung A oder B erhält. Auf diese Weise werden mögliche Confounder ebenso zufällig verteilt wie die geplante therapeutische Intervention. Die Verbindung zwischen persönlicher Entscheidung und Störfaktor wird gekappt, was statistisch zu einer

weitgehenden Gleichverteilung der Confounder zwischen den Gruppen führt.

Die Randomisierung kann allerdings nur dafür sorgen, dass die Gruppen am Anfang der Studie weitgehend gleich sind. Die Confounder-Symmetrie kann aber auch während der Studie gestört werden, wenn etwa das Studienpersonal die Probanden der beiden Gruppen unterschiedlich behandelt. Im Idealfall sollten sich Interventions- und Kontrollgruppe in nichts anderem unterscheiden als eben der untersuchten therapeutischen Intervention. Am ehesten ist das zu gewährleisten, wenn weder der behandelte Arzt noch der Patient selbst wissen, zu welcher Studiengruppe er gehört. Auch über die untersuchte Hypothese sollte ihnen möglichst wenig bekannt sein. Das Verfahren nennt sich Verblindung. Man unterscheidet einfach blinde (nur Patienten) von doppel-blinden Studien (Patient und Arzt).

Die randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studie gilt als Goldstandard zur Ermittlung von





# Clear it!

**Incubator-Clean Desinfektionslösung für Inkubatoren & Sterilarbeitsplätze beugt Kontaminationen vor. Super effektiv gegen Pilze (und Sporen), Bakterien (und Sporen; auch Tuberkulose-Bakterien), Viren (inklusive HIV und Hepatitis B) und Mycoplasmen. Die Lösung enthält kein Quecksilber, kein Formaldehyd, kein Phenol und keinen Alkohol und ist nicht-toxisch und biologisch abbaubar und sanft zu allen Oberflächen. Inkubator alle zwei Wochen aussprühen. Es ist nicht notwendig den Inkubator vor dem Einsprühen auszuräumen, da die aktiven Substanzen nicht flüchtig sind.**



## AppliChem

Darmstadt hat eine weitere Topadresse:  
AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt Fon 06151/93 57-0 Fax 06151/93 57-11 service@applichem.de www.applichem.com

## DAS DEUTSCHE COCHRANE ZENTRUM IN FREIBURG

■ Seit 1993 steht die Cochrane Collaboration für die „Verwissenschaftlichung“ der Medizin. Inzwischen sind es 51 international besetzte Cochrane Review Groups, die systematische Übersichtsarbeiten (systematic reviews) erstellen. Ein Cochrane Review bündelt alle verfügbare Evidenz aus kontrollierten Studien und wird zudem regelmäßig aktualisiert. Es liefert einzelnen Ärzten und auch ganzen Gesundheitssystemen den aktuellen Stand der Wissenschaft als Grundlage medizinischer Intervention. *Laborjournal*-Reporterin Brynja Adam-Radmanic sprach mit Gerd Antes, dem Leiter des Freiburger Cochrane-Zentrums.

### Bündelung von Evidenz

Gerd Antes startete Anfang der 90er den deutschen Teil des internationalen Netzwerkes und wurde zum Leiter des Deutschen Cochrane Zentrum (DCZ), als es 1998 offiziell gegründet wurde.

Das DCZ ist eins von weltweit 12 solcher Zentren, die als Partner für die im Netzwerk tätigen Ärzte, Forscher, Patienten und Mitarbeiter von Gesundheitsorganisationen dienen, aus denen sich etwa die Review Groups zusammensetzen. So organisieren Antes und seine Kollegen etwa die Handsuche nach klinischen Studien in den medizinischen Fachzeitschriften für den deutschen Sprachraum.

**Laborjournal:** *Wie finanziert sich eigentlich das deutsche Cochrane-Zentrum?*

**Gerd Antes:** Es gibt keine zentrale Cochrane-Finanzierung. Die Existenz der einzelnen Zentren ist von lokaler Förderung abhängig und die ist sehr unterschiedlich je nach Land. Großbritannien investiert insgesamt den Löwenanteil und ist die Mutter von Cochrane - in konzeptueller wie in finanzieller Hinsicht. ES gibt dort eine Strukturfinanzierung des Cochrane-Zentrums mit regelmäßiger Evaluierung. In Deutschland haben wir dagegen hauptsächlich Projektförderung. Ich hab als Einziger eine feste Stelle. Unterstützung erfahren wir von der Uni Freiburg, von Förderern wie vom BMBF und vom BMG oder der Cochrane Collaboration selbst. Auch für die internationale Webseite, die wir in Freiburg pflegen, kommt Geld von Cochrane. Es stammt aus den Lizenzgebühren für die Nutzung der Cochrane Library, der einzigen Einnahmequelle der Cochrane Collaboration.

**LJ:** *Warum sind systematische Cochrane Reviews den Reviews Einzelner überlegen. Sollten die medizinischen Autoritäten sich nicht auskennen in Ihrem Feld?*

**Antes:** Der Hauptunterschied ist die Vorgehensweise. Systematische Reviews sind im Gegensatz zu traditionellen Reviews prospek-

tiv, mit einem methodisch sehr strengen Studienprotokoll. Aktuell haben wir zum Beispiel Hörscreenings bei Neugeborenen untersucht. Wir haben in Datenbanken und Handsuche aus aller Welt 12.000 Literaturstellen zum Thema gefunden, die von zwei Leuten unabhängig voneinander auf Qualität und relevante Fragestellung gescreent werden um die Streu vom Weizen zu trennen, also um diejenigen zu selektieren, die in das Review aufgenommen werden sollen. Wenn es bei der Auswahl der beiden Diskrepanzen gibt, guckt sich das auch noch ein Dritter an. Das ist eine Arbeit, die ein Einzelner gar nicht leisten könnte.

**LJ:** *Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration schliessen nur randomisierte, kontrollierte Studien ein. Könnte man die Kohortenstudien zum Thema nicht integrieren?*

**Antes:** Natürlich könnte man das und sollte man oft auch. Wenn man etwa drei kleinere RCTs hat mit je fünfzig Probanden und dagegen eine Riesen-Kohortenstudie mit 800.000 Probanden hat, da kann man die Informationen aus der Kohortenstudie ja nicht ignorieren. Aber wie gewichte ich das in meiner Meta-Analyse? Das ist noch nicht wirklich geklärt. Cochrane versucht aber eine Lösung für dieses Problem zu finden etwa im Projekt „Inclusion of non-randomized information.“

therapeutischer Wirksamkeit. Wer die Ergebnisse klinischer Forschung als Basis für eigene therapeutische Entscheidungen verwendet, braucht natürlich Übersichten zu den bisher untersuchten Fragestellungen zum Thema.

Man findet in der medizinischen Literatur dafür verschiedene Arten von Übersichtsarbeiten zu einer bestimmten Indikation. Da gibt es Reviews anerkannter Autoritäten auf dem Gebiet oder auch Editorials wichtiger Journals. Sie berichten über die verschiedenen Studien und diskutieren den Stand der Wissenschaft. Ihnen vorzuziehen sind jedoch sogenann-

te systematische Übersichtsarbeiten, wie sie die Cochrane Collaboration oder das Centre for Review and Dissemination in York (CRD) publiziert. Systematisch dürfen sie sich nennen, weil die Forscher alle Datenbanken nach verfügbarer Literatur durchsuchen und sie mit Daten aus Handsearch verbinden um möglichst alle durchgeführten RCTs zum Thema zu finden.

Systematische Übersichtsarbeiten erreichen die höchste Evidenz-Stufe durch ihre Meta-Analyse, bei der alle verfügbaren RCTs statistisch zusammengeführt werden, um eine einzige Aussage zu treffen über den Effekt einer Behandlung. Die

[www.Peptidsynthese.de](http://www.Peptidsynthese.de)

Ihr Spezialist für die  
Herstellung von  
synth. Peptiden &  
polykl. Antikörpern

Deutsche Qualität zu Tiefstpreisen

PANATEcs GmbH, Bioanalytical Solutions, Ob dem Himmelreich 7, Tübingen, ☎07071 2972093, info@panatecs.com



Qualität von Meta-Analysen ist allerdings begrenzt durch die Verfügbarkeit von Studienergebnissen. Negative Studienergebnisse werden etwa wesentlich seltener publiziert. So können etwa zwei Studien zum Ergebnis gekommen sein, dass eine bestimmte Therapie der Standardtherapie überlegen ist, während zwei andere keinen Unterschied zwischen ihnen fanden. Wenn die letzten beiden nicht veröffentlicht wurden, wird dieser Publikationsbias dazu führen, dass die Meta-Analyse den therapeutischen Erfolg der neuen Therapie überschätzt.

## **G**renze von Meta-Analysen

Die Qualität von Meta-Analysen hängt von der Qualität der eingespeisten RCTs ab. Es gibt eine erstaunlich Anzahl von Studien, die als RCTs publiziert werden, obwohl von einer anständigen Randomisierung bei ihnen keine Rede sein kann, was sie *de facto* zu Kohortenstudien macht. Weil sie aber nicht auf mögliche Confounder analysiert wurden, ist ihre Evidenz letztlich niedriger als die von methodisch korrekt durchgeführten Kohortenstudien.

Auch gibt es medizinische Bereiche, in denen RCTs viel einfacher zu realisieren sind. Das fängt schon mit dem Verblinden an. So lassen sich pharmakologische Interventionen sehr einfach verblinden. Einer Tablette ist nicht anzusehen, welchen Wirkstoff sie enthält oder ob sie überhaupt einen enthält (Placebo). Schwieriger ist die Verblindung allerdings bei allen nicht-pharmakologischen Behandlungen. Wie will man einen Chirurgen darüber im Dunkeln lassen, welche Art von Eingriff er durchführt? Oder einen Psychiater über die Art der Psychotherapie? Auch komplexe Therapien sind schwer zu verblinden. Einem Patienten ist etwa kaum zu verheimlichen, ob er neben den Medikamenten noch Ergotherapie erhielt.

## **P**lacebo-Operationen?

Die Randomisierung selbst kann ebenfalls ein Problem darstellen. So zeigt sich immer wieder, dass es bei RCTs, die eine medikamentöse Therapie mit einer Operation vergleichen sollen, dramatische Schwierigkeiten gibt, genug Probanden zu rekrutieren. Die überwiegende Mehrheit von Patienten lehnt es ab an Studien teilzunehmen, bei denen der Zufall entscheidet, ob sie operiert werden oder nicht. Dazu erscheinen ihnen die möglichen Nebenwirkungen der Alternativen zu unterschiedlich, zumal eine Operation irreversibel ist.

Wegen solcher sehr menschlichen Einschränkungen in der Anwendung von RCTs darf man auch in der Erforschung therapeutischer Interventionen die Beobachtungsstudien nicht vergessen. Sie erlauben Aussagen auch für die Gebiete, in denen RCTs nicht vordringen

Beobachtungsstudien sind als Ergänzung besonders dort nützlich, wo in RCTs aus Kostengründen gerade genug Probanden eingeschlossen werden um den Therapie-Effekt nachzuweisen, nicht aber um seltene Nebenwirkungen statistisch zu erfassen. Eine kostengünstigere Kohortenstudie ermöglicht es dann nach der breiten Einführung der Therapie zu überprüfen, ob Schaden und Nutzen in angemessenem Verhältnis zueinander stehen.

Fazit: Jeder Studientyp hat seine ideale Anwendung. Fallstudien als wichtige Beobachtungen aus der Praxis, die bei der Hypothesen-Generierung helfen. Fall-Kontroll-Studien zur Erforschung der Ursachen seltener Krankheiten, Kohortenstudien zur großangelegten Überprüfung sowohl von Risikofaktoren, wie auch von präventiven und therapeutischen Maßnahmen und schließlich RCTs als überzeugendste Basis evidenzbasierter Therapie-Entscheidungen.

BRYNJA ADAM-RADMANIC



## Blick fürs Detail

### Die neue *i* series von Nikon, Mikroskope mit höchster Ergonomie



Für den Laborbetrieb mit hohem Probendurchsatz bieten die neuen Mikroskope Eclipse 50i und 55i die perfekte Basis für unübertroffene Ergonomie und digitale Bilddokumentation.

Die weltberühmte Nikon CF160-Unendlichoptik liefert die hohe Bildqualität und das flexible optische System für individuelle Mikroskop-Konfigurationen.

Die einzigartige, weiße LED-Beleuchtung des 50i schafft ein besonders angenehmes Licht und äußerst farbgetreue Bilder. Positionstabiler Kreuztischgriff, motorisierte Zytdiagnose-Einheit (optional) und Ergo-Tubus mit Kameraport (optional) erleichtern Ihnen die Mikroskopie und Dokumentation.

Interessiert? [www.nikon-instruments.com](http://www.nikon-instruments.com)

Nikon GmbH, Mikroskope  
Tiefenbroicher Weg 25, 40472 Düsseldorf  
Tel.: 0211 9414 221, Fax: 0211 94 14 322  
e-mail: [mikroskope.messtechnik@nikon.de](mailto:mikroskope.messtechnik@nikon.de)

**ECLIPSE**  
**50i / 55i**

Mikroskope mit höchster Ergonomie



The Eyes of Science

Besuchen Sie uns auf  
der MEDICA 2006  
15.-18.11.2006  
Halle 10, Stand G56