

Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien

H. SCHÄFER¹, J. BERGER², K.-E. BIEBLER³, U. FELDMANN⁴, E. GREISER⁵, K.-H. JÖCKEL⁶,
J. MICHAELIS⁷, A. NEISS⁸, H. H. RASPE⁹, B.-P. ROBRA¹⁰, M. SCHUMACHER¹¹, H.-J. TRAMPISCH¹²,
N. VICTOR¹³, J. WINDELER¹³

¹ Institut für Med. Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg

² Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin

³ Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Greifswald

⁴ Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätskliniken des Saarlandes

⁵ Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin Bremen

⁶ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Essen

⁷ Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz

⁸ Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München

⁹ Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Lübeck

¹⁰ Institut für Sozialmedizin der Universität Magdeburg

¹¹ Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg

¹² Abteilung für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Bochum

¹³ Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Es werden Empfehlungen für die Abfassung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien gegeben. Diese Empfehlungen sind über den Bereich der klinischen Arzneimittelprüfung hinaus anwendbar auf klinische Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen. Besonderes Gewicht wird auf Therapiestudien, Diagnosestudien und Prognosestudien gelegt. Die Empfehlungen betreffen den Inhalt des Studienprotokolls und können auch als Checkliste für die Abfassung von Studienprotokollen dienen. Im Anhang werden methodische Grundprinzipien therapeutischer, diagnostischer und prognostischer klinischer Studien zusammengestellt. Die biometrische und klinisch-epidemiologische Methodik findet besondere Berücksichtigung bei dieser Darstellung.

Stichwörter

Klinische Studie, klinische Forschung, Therapiestudien, Diagnosestudien, Prognosestudien, Studienprotokoll, Biometrie, klinische Epidemiologie

Summary

This paper provides recommendations concerning the contents of study protocols for clinical trials. These recommendations are not limited to trials with drugs and can be applied to trials with other objectives. Special weight is given to therapeutic, diagnostic and prognostic trials. The recommendations can be used as a checklist for the writing of study protocols. In an appendix, the basic methods of therapeutic, diagnostic and prognostic trials are summarized. Special consideration is given to biostatistics and clinical epidemiology.

Keywords

Clinical trial, clinical research, therapeutic study, diagnostic study, prognostic study, study protocol, biostatistics, clinical epidemiology

Präambel

Die vorliegenden Empfehlungen wurden im Auftrag der Konferenz der Fachvertreter für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie von einem Ad hoc-Arbeitsausschuß unter Federführung des Erstautoren erarbeitet und von der Konferenz der Fachvertreter auf der Sitzung am 14. 05. 1999 in Halle bestätigt. Die Empfehlungen werden von der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, von der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention unterstützt.

Einleitung

Als Grundlage für die Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen sollte stets ein detaillierter Studienplan (nach dem Englischen „study protocol“ auch als Studienprotokoll bezeichnet) vorliegen, der die Voraussetzung, die konkrete Fragestellung (Zielsetzung der Studie), das Studiendesign, die Durchführung und die Organisation und Auswertung des Vorhabens beschreibt sowie Anhaltspunkte für die Interpretation verschiedener möglicher Studienergebnisse gibt. Der Studienplan dient den an der Durchführung der Studie beteiligten Personen als verbindliche Festlegung des Studienvorgehens in Durchführung, Auswertung und Ergebnisinterpretation und als Basis für Publikationen. Er dient Gutachtergremien (zum Beispiel Ethikkommissionen) als Unterlage zur Beurteilung der Studie.

Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist das Vorliegen eines Studienplans (bei der Arzneimittelprüfung meist als Prüfplan bezeichnet) rechtsverbindlich vorgeschrieben (Arzneimittelgesetz 17. 08. 1995 §40, Abs. (1) Pkt. 6). Der Prüfplan muß dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Diese Anforderung ist in rechtskräftigen Empfehlungen konkretisiert (Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996), in denen Inhalt und Aufbau des Prüfplans spezifiziert sind. Klinische Arzneimittelprüfungen stellen aber nur einen Teil der patientenbezogenen klinischen Forschung (klinische Studien) dar. Außer der Prüfung der

Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln umfaßt die patientenbezogene klinische Forschung eine Vielzahl anderer Forschungsziele aus den Bereichen der Vorbeugung, Erkennung, Prognosestellung, Behandlung und Rehabilitation von Krankheiten. Wie für Studien zur klinischen Arzneimittelprüfung sollte auch für jede andere klinische Studie, schon aus ethischen Gründen, vor Studienbeginn ein ausführlicher Studienplan erstellt werden. Empfehlungen wie zum Beispiel (Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996), die für Studien zur klinischen Arzneimittelprüfung gelten, sind nur teilweise auf Studien mit anderen Fragestellungen (siehe oben) anwendbar.

Die vorliegenden Empfehlungen für die Abfassung von Studienplänen sind allgemeiner formuliert und nicht auf Studien aus dem Bereich der klinischen Arzneimittelprüfung oder auf Therapiestudien beschränkt. Sie sind grundsätzlich anwendbar auf alle Studien, in denen Probanden oder Patienten die Beobachtungseinheit darstellen, zielen jedoch in besonderer Weise auf Studien mit klinisch-evaluativen Fragestellungen. Hierzu gehören insbesondere Studien mit dem Ziel der Evaluation von Nutzen, Risiken oder Kosten therapeutischer, präventiver, rehabilitativer, diagnostischer oder qualitätssichernder Maßnahmen, Evaluation von Früherkennungsmaßnahmen, Konstruktion oder Evaluation von Prognoseschemata sowie Studien mit ätiologischen Fragestellungen. Zu einigen dieser Zielsetzungen liegen bereits spezifische Empfehlungen vor, auf die verwiesen wird (JES-DINSKY et al., 1978; KÖBBERLING et al., 1989; WICHMANN et al., 1991). Es besteht Bedarf, derartige spezifische Empfehlungen für weitere Zielsetzungen zu erstellen. Die vorliegenden Empfehlungen umfassen alle Inhalte eines Studienplans, wobei besonderes Gewicht auf der Beschreibung der epidemiologischen und biometrischen Methodik sowie den damit zusammenhängenden Aspekten des Studienplans liegt.

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Empfehlungen wurden frühere Vorschläge anderer Autoren berücksichtigt (BERGER et al., 1988; DUTINÉ et al., 1989; Ethikkommission Marburg, 1994, 1999; VICTOR et al., 1998).

Die Empfehlungen richten sich an Wissenschaftler, die in der klinischen Forschung tätig sind, an Gutachter und Forschungsförderer. Ihre sachgerechte Anwendung setzt biometrischen und klinisch-epidemiologischen Sachverstand voraus. Die Empfehlungen können insbesondere als Grundlage für die Abfassung und die Beurteilung von Anträgen an Ethik-Kommissionen dienen. Jedwede Belastung und Risiken sind nur dann ethisch vertretbar, wenn neben der Einwilligung (informed consent) des Patienten/Probanden die bestmöglichen Voraussetzungen dafür erfüllt sind, daß aus dem Forschungsvorhaben Erkenntnisse resultieren, die neu sind oder die Zuverlässigkeit bisheriger Erkenntnisse erhöhen und die einen praktischen medizinischen Nutzen erwarten lassen. Dies setzt voraus, daß die biometrische und die klinisch-epidemiologische Methodik der Studie dem Stand der Wissenschaft entspricht. Daher benötigen Gutachter die zur Beurteilung der biometrischen und klinisch-epidemiologischen Aspekte notwendigen Angaben bzw. Unterlagen.

Spezifische Anforderungen ergeben sich an Studienvorhaben, aus denen

- a) therapeutische Empfehlungen bzw. Empfehlungen zur Verhütung von Krankheiten,
- b) Empfehlungen zur Diagnostik
- c) Aussagen über die Prognose von Krankheiten

im Sinne von Empfehlungen für die medizinische Praxis abgeleitet werden sollen. Solche Studien werden nachfolgend als

- a) Therapie- bzw. Präventionsstudien
- b) Diagnosestudien
- c) Prognosestudien

bezeichnet. Die wichtigsten speziellen Anforderungen an derartige Studien werden wegen deren besonderer Bedeutung im **Anhang** zusammengestellt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Inhalt des Studienprotokolls

Falls mit der Studie neben der Hauptzielsetzung weitere Fragestellungen beantwortet werden sollen, so müssen die nachfolgend aufgeführten Punkte für jede Zielsetzung getrennt spezifiziert werden.

1 Zielsetzung der Studie (Hypothesen) und Einordnung der Studie als Pilot-Studie oder Haupt-Studie

Die Fragestellung ist präzise und ausführlich zu formulieren. Dazu ist insbesondere anzugeben, um welche Art von Fragestellung es sich handelt (Therapiestudie, Diagnosestudie, Prognosestudie, ätiologische Fragestellung, usw., siehe Einleitung), auf welche Erkrankung sich die Studie gegebenenfalls bezieht und welche Therapie(n) bzw. welche diagnostischen Verfahren bzw. welche prognostischen Variablen usw. Gegenstand der Untersuchung sind. Die diesbezüglichen Angaben sollten einleitend summarisch dargestellt und in den folgenden Teilen des Studienprotokolls gemäß nachfolgenden Abschnitten präzisiert und detailliert werden.

Zur präzisen Formulierung der Zielsetzung einer Studie gehört weiterhin die eindeutige Feststellung, ob und gegebenenfalls welche Empfehlungen für die medizinische Praxis aufgrund der Studienergebnisse ausgesprochen werden sollen, oder welche Schlußfolgerungen für die medizinische Praxis, für weitere Forschung o. a. aus den verschiedenen möglichen Studienergebnissen gezogen werden sollen, gegebenenfalls unter Berücksichtigung des bisherigen Standes der Forschung und bisher publizierter Studien. Angestrebte Empfehlungen bzw. Schlußfolgerungen müssen im Studienplan explizit formuliert werden (siehe Beispiel).

Beispiel:

Eine eindeutige Formulierung der Zielsetzung einer Studie zum Vergleich eines neuen blutdrucksenkenden Medikamentes X mit einem Standard-Medikament könnte lauten: „*Je nach Studienergebnis soll eine der folgenden Empfehlungen ausgesprochen werden: a) Der Einsatz des Arzneimittels X zur Behandlung von Patienten mit ... Bluthochdruck wird empfohlen. b) Eine weitere Anwendung des Arzneimittels X bei Patienten mit Bluthochdruck innerhalb und außerhalb klinischer Prüfungen sollte unterbleiben, da das Medikament keine klinisch relevante Wirksamkeit als Antihypertensivum besitzt. c) Bis Studien mit eindeutigem Ergebnis vorliegen, sollte das Medikament weiterhin nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien zur Prüfung seiner blutdrucksenkenden Wirkung angewendet werden, da die vorliegende Studie zusammen mit früheren Studien keine eindeutige Aussage bzgl. der blutdrucksenkenden Wirksamkeit erlaubt*“. In ähnlicher Weise können die Schlußfolgerungen formuliert werden, die aus einer Diagnose- bzw. Prognosestudie gezogen werden sollen.

Je konkreter die beabsichtigten Schlußfolgerungen und Konsequenzen im Studienprotokoll vorformuliert werden, umso zuverlässiger kann die biometrische und methodologische Planung bzw. deren Beurteilung erfolgen. Die Wahl der Methodik und der biostatistischen Verfahren hängt essentiell von den beabsichtigten Schlußfolgerungen und Konsequenzen ab. Natürlich können die tatsächlich gezogenen Schlußfolgerungen in der Publikation von den im Studienprotokoll getroffenen Festlegungen mit Begründung abweichen, insbesondere wenn seit der Studienplanung weitere Ergebnisse anderer Studien vorliegen.

Falls es sich bei der geplanten Studie um eine Pilot-Studie handelt, ist dies im Studienprotokoll ausdrücklich festzustellen. Eine Pilot-Studie dient der Informationsgewinnung für die Planung der weiteren Forschung. Sie dient häufig zur Planung einer bestimmten klinischen Studie, die dann als Haupt-Studie bezeichnet wird. Die Planung der Pilot-

Studie ist nur möglich, wenn die medizinisch-wissenschaftliche Fragestellung der Haupt-Studie bereits klar formuliert vorliegt. Eine Pilot-Studie kann aber nicht der Beantwortung der für die Haupt-Studie formulierten Fragestellung dienen. Eine Pilot-Studie kann bereits die wesentlichen Charakteristika der Haupt-Studie enthalten. Der Studienumfang (Fallzahl, Beobachtungsdauer) muß sich jedoch ausschließlich an der Zielsetzung der Pilot-Studie orientieren und darf nicht über das zur gezielten Vorbereitung der Haupt-Studie notwendige Maß hinausgehen. Falls es sich um eine Pilot-Studie handelt, ist eine Projektskizze gemäß der vorliegenden Empfehlungen für die geplante Haupt-Studie beizufügen, mindestens in Kurzform. Zusätzlich ist die Notwendigkeit der Durchführung einer Pilotstudie zu begründen. Dazu soll dargelegt werden, welche spezifischen Informationen aus der Pilot-Studie gewonnen werden sollen, inwiefern diese Informationen für die Planung der Haupt-Studie erforderlich sind und wie diese Informationen bei der Planung der Haupt-Studie berücksichtigt werden sollen. Die Möglichkeit, andere Informationsquellen zu nutzen, ist zu diskutieren, und der Vorteil der Durchführung einer Pilotstudie ist gegenüber den damit gegebenenfalls verbundenen Risiken für die Patienten oder Probanden abzuwägen.

Beispiele:

- 1) Vorbereitung einer Fallzahlberechnung für die Haupt-Studie: Um die für eine statistisch abgesicherte Aussage notwendige Fallzahl berechnen zu können, müssen Vorstellungen über die Streuung der Hauptzielgröße vorhanden sein. Wenn diese zum Beispiel aus publizierten Daten nicht entnommen werden können, kann zu deren Ermittlung eine Pilot-Studie durchgeführt werden. Allerdings sollte in einem solchen Fall begründet werden, warum die zu diesem Zweck verfügbaren modernen statistischen Verfahren der adaptiven Studiendesigns mit adaptiver Fallzahlschätzung nicht statt dessen angewendet werden.
- 2) Überprüfung der Praktikabilität der geplanten Haupt-Studie und Identifikation von praktischen Problemen einer Studiendurchführung (Pilotphase, „Feasibility“-Studie).

Eine Pilot-Studie ist keine „Haupt-Studie unter erleichterten Bedingungen“. Daher können aus dem Ergebnis einer Pilot-Studie in aller Regel keine Konsequenzen für die medizinische Praxis gezogen werden. Ausnahmen sind zu begründen. In entsprechenden Veröffentlichungen muß eindeutig der Charakter der Pilot-Studie erkennbar sein. Die Projekt-Beschreibung muß klar angeben, ob das Projekt als Pilot-Studie geplant ist.

2 Darstellung des Standes der Forschung (mit Literaturzitate für alle getroffenen Aussagen)

Relevantes Vorwissen zur Thematik soll im Überblick und in notwendigen Details dargestellt werden mit Quellenangaben. Hierzu soll nach Möglichkeit in Form einer systematischen Übersicht (CHALMERS et al., 1995) der Stand der medizinischen Forschung über die Erkrankung, über verfügbare Therapie- und Diagnosemethoden und prognostische Faktoren dargestellt werden. Dabei sind außer einschlägigen Forschungsergebnissen auch die Art der Literatursuche, -auswahl und -synthese und die biometrischen und klinisch-epidemiologischen Methoden der einbezogenen Arbeiten zu beschreiben und hinsichtlich der Zuverlässigkeit in bezug auf das berichtete Ergebnis kritisch zu würdigen (vergleiche Anhang). Bei der Beschreibung von Therapie-, Diagnose- bzw. Prognosestudien sollen insbesondere die Ergebnisse bisher durchgeführter/publizierter klinischer Studien zu den in der Studie geprüften Therapien bzw. diagnostischen Verfahren bzw. prognostischen Merkmalen bei der jeweiligen Erkrankung beschrieben werden. Falls in dem geplanten Projekt die Wirksamkeit eines Therapie-Verfahrens durch Vergleich mit einem etablierten

Standard (also nicht mit Placebo bzw. unbehandelten Kontrollen) nachgewiesen werden soll, sind zusätzlich die Ergebnisse von Studien, die die Wirksamkeit der in der Kontrollgruppe angewendeten Standardbehandlung belegen, in quantitativer Form (Schätzungen der Therapie-Effekte) anzugeben (Literaturzitate). In diesem Zusammenhang wird auf die besondere Problematik von sogenannten Äquivalenzstudien zum Zwecke eines Wirksamkeitsnachweises hingewiesen (WINDELER et al., 1995). Falls eine Placebogruppe oder Kontrollgruppe ohne spezifische Behandlung einbezogen wird, ist anzugeben, ob es eine Standardtherapie mit belegter Wirksamkeit gibt, und es ist zu begründen, daß eine Placebobehandlung ethisch und medizinisch vertretbar ist.

3 Definition der Beobachtungseinheit und Festlegung der Ein- und Ausschlußkriterien

Beobachtungseinheiten sind die Einheiten, an denen die Meßgrößen gemäß Punkt 5 erhoben werden sollen, also in der Regel Patienten oder Probanden. Festzulegen sind die teilnehmenden Institutionen und der Patienten- bzw. Probandenzugang innerhalb der Institutionen, die Kriterien für die Aufnahme eines Patienten/Probanden in die Studie sowie die Laufzeit der Patienten-/Probandenrekrutierung (vergleiche Punkt 8). Diese Angaben sollen so ausführlich sein, daß zweifelsfrei feststeht, wann und wo welche Patienten bzw. Personen um Teilnahme an der Studie gebeten werden, wie der weitere Ablauf und die Entscheidungskriterien für die definitive Aufnahme in die Studie aussehen und wann und wie die endgültige Aufnahme eines Patienten/Probanden in die Studie dokumentiert wird (zum Beispiel zentrale telefonische Anmeldung).

4 Studien-Design

Hier ist der Studientyp anzugeben (zum Beispiel prospektive Kohortenstudie, randomisierte Therapiestudie, Fall-Kontroll-Studie, Querschnittsstudie). Zu beschreiben sind im einzelnen Zahl und Art der Vergleichsgruppen, gegebenenfalls mit Unterscheidung in Prüfgruppen und Kontrollgruppen, Verfahren der Zuteilung zu den Vergleichsgruppen bzw. Kriterien und Verfahren für die Festlegung der Gruppenzugehörigkeit, bei randomisierter Zuteilung genaue Beschreibung des Randomisierungsverfahrens im zeitlichen Ablauf, auf den einzelnen Probanden bzw. Patienten bezogene Beschreibung aller Maßnahmen inkl. Diagnostik und Behandlung, getrennt nach Vergleichsgruppen, Kriterien für den vorzeitigen Abbruch von Behandlungs- und Diagnosemaßnahmen, Maskierung („Verblindung“, siehe hierzu die näheren Ausführungen im Anhang Punkt A3). Alle Verfahrensweisen im Rahmen der Studie (Patientenrekrutierung, Patientenzuteilung, Patientenbehandlung, usw.) sind so detailliert zu beschreiben, daß dadurch die Abläufe eindeutig vorgegeben sind. Bei der Beschreibung des Randomisierungsverfahrens und des zeitlichen Ablaufs einer Randomisierung sind insbesondere Angaben zu den statistischen Eigenschaften des Verfahrens wie Blockbildung (jedoch nicht die Blocklänge), Balancierung/Stratifizierung nach prognostischen Variablen erforderlich, ferner Angaben zu den an der Durchführung der Randomisierung beteiligten Institutionen mit ihren Aufgaben (zum Beispiel zentrale telefonische Randomisierung durch eine Stelle außerhalb der Klinik). Es muß festgelegt werden, wann, wo und wie das Randomisierungsergebnis für jeden einzelnen Patienten dokumentiert wird, wie es bei der Auswertung der Studie berücksichtigt werden soll (zum Beispiel Auswertung „as randomised“) und wie ein zuverlässiges „concealment“ erreicht werden soll (zum Begriff des „concealment“ siehe Anhang Abschnitt A3).

5 Definitionen aller Merkmale bzw. Meßgrößen

Alle Merkmale bzw. Meßgrößen, die an den Beobachtungseinheiten erhoben werden sollen, sind zu definieren inkl. des Beobachtungszeitraums und der Meßzeitpunkte. Die Funktionen der Meßgrößen als Zielgrößen, Störgrößen und Einflußgrößen sind festzulegen, insbesondere ist die Haupt-Zielgröße zu definieren. Alle Merkmale, Kriterien und Meßgrößen, die als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie oder im Verlauf der Studie an den Beobachtungseinheiten erhoben werden sollen, müssen operational definiert werden, das heißt das Meß- und Erhebungsverfahren für jede Größe bzw. Merkmal muß eindeutig beschrieben werden. Zu den wichtigsten Größen bzw. Merkmalen, insbesondere zu den Hauptzielgrößen, sollen qualifizierende Merkmale (zum Beispiel Sensitivität, Validität, Reliabilität und andere) der eingesetzten Meß- und Erhebungsinstrumente angegeben und mit Literaturangaben belegt werden, falls es sich nicht um etablierte Größen handelt.

6 Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse und Maßnahmen zu deren Kontrolle in der Studiendurchführung und/oder in der Auswertung

Mögliche Störeinflüsse (Definition siehe unten) sind zu diskutieren, und es ist anzugeben, welche Methoden angewendet werden sollen, um diese auszuschalten oder zu kontrollieren. Im Anhang dieses Leitfadens sind die wichtigsten methodischen Prinzipien zur Kontrolle von Störeinflüssen bei Therapie-, Diagnose- und Prognosestudien zusammengestellt. Abweichungen von diesen Prinzipien sind zu begründen.

Unter Störeinflüssen sind alle Quellen systematischer Fehler zu verstehen. Zum Verständnis des Begriffes des systematischen Fehlers gehe man davon aus, daß in der Studie ein Zusammenhang zwischen Einflußgrößen und Zielgrößen ermittelt werden soll, und daß das ermittelte Ergebnis von dem tatsächlich bestehenden Zusammenhang abweichen kann. Diese Abweichung wird als Fehler bezeichnet. Ein Fehler hat eine Richtung und ein Ausmaß. Systematische Fehler (im Gegensatz zu zufälligen Fehlern) sind solche, die durch Vergrößerung des Stichprobenumfangs nicht reduziert werden können.

7 Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens

Diese Beschreibung muß explizit Bezug nehmen auf die mit der Studie angestrebten Empfehlungen oder Schlußfolgerungen gemäß Punkt 1 zweiter Absatz. Zu jeder der möglichen Empfehlungen bzw. Schlußfolgerungen ist anzugeben, wie das Ergebnis der biometrischen Auswertung aussehen muß, um die jeweilige Empfehlung zu stützen. Falls dazu statistische Tests und/oder Schätzverfahren angewendet werden sollen, müssen die Prüfhypothesen (Nullhypothese und Gegenhypothese) formuliert und/oder die Parameter definiert werden, die geschätzt werden sollen. Die Beschreibung muß so ausführlich sein, daß aus dem Studienprotokoll hervorgeht und nachvollzogen werden kann, wie aus den verschiedenen an den Beobachtungseinheiten erhobenen Meßgrößen die Hypothesen geprüft bzw. die zu schätzenden statistischen Parameter ermittelt werden sollen. Dazu sind insbesondere der Zeitpunkt der Auswertung und die anzuwendenden statistischen Verfahren inkl. gegebenenfalls der Irrtumswahrscheinlichkeiten bzw. Konfidenzwahrscheinlichkeiten anzugeben, und es ist festzulegen, welche Probanden/Patienten in die Auswertung einbezogen werden und wie gegebenenfalls die Gruppeneinteilung in der Auswertung erfolgt. Bei randomisierten Therapiestudien soll die Gruppeneinteilung in der Auswertung in der Regel nach dem Ergebnis der Randomisierung (das heißt Auswertung entsprechend dem sogenannten intention-to-treat-Prinzip) erfolgen, wenn Unterschiede gezeigt werden sollen. Soll ein Äquivalenznachweis geführt werden, ist in der

Regel eine Einschränkung auf die protokollgerecht behandelten Fälle („valid cases“) angebracht (vergleiche (CPMP/ICH/363/96E9, 1998)). Abweichungen von diesen Auswertungsprinzipien sind zu begründen.

Die Details der statistischen Auswertung können in einem separaten statistischen Analyseplan festgelegt werden. Nötigenfalls kann auf der Basis eines „blind review“ (das heißt ohne jede Information über die Zugehörigkeit der Patienten zu einzelnen Vergleichsgruppen) dieser Analyseplan den spezifischen Erfordernissen angepaßt werden. Die Grundelemente der statistischen Auswertung (siehe oben) müssen jedoch bereits im Studienprotokoll festgestellt werden.

Falls Empfehlungen im Sinne der Zielsetzung der Studie (Punkt 1 zweiter Absatz) möglicherweise auch aufgrund von Ergebnissen einer **Zwischenauswertung** ausgesprochen werden sollen, sind die vorstehenden Festlegungen für jede Zwischenauswertung zu treffen. Zusätzlich sind die Zeitpunkte der geplanten Zwischenauswertungen und die geplanten speziellen statistischen Methoden für Zwischenauswertungen (adäquate Kontrolle der globalen Irrtumswahrscheinlichkeiten bzw. Konfidenzwahrscheinlichkeiten durch sequentielle statistische Verfahren) zu beschreiben. Der Einfluß von Zwischenauswertungen auf den weiteren Verlauf der Studie ist einzuschätzen. Es ist festzulegen, welchen Personen die Ergebnisse von Zwischenauswertungen vor der abschließenden Öffnung des Random-codes oder vor der Veröffentlichung der Studienergebnisse zur Kenntnis gegeben werden.

8 Planung des Studienumfanges und Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie sowie gegebenenfalls vorgesehene Möglichkeiten zu Anpassungen/Änderungen des Studien-Designs im Studienverlauf

Zur Planung des Studienumfanges gehören eine nach dem Stand der biometrischen Wissenschaften durchgeführte Planung der zur Beantwortung der Fragestellung notwendigen Zahl von Patienten (Probanden) bzw. Zielereignisse (bei Überlebenszeitanalysen) in den einzelnen Vergleichsgruppen und die darauf abgestimmte Planung der Beobachtungsdauer mit Festlegung der Beobachtungs- bzw. Meßzeitpunkte für jeden Einzelpatienten. Ausnahmen sind zu begründen. Die Kriterien für die Beendigung der Studie müssen vollständig und eindeutig formuliert werden und müssen Bedingungen für den Einschluß des letzten Patienten/Probanden sowie Bedingungen für die Beendigung der Nachbeobachtung enthalten. Dies kann von einer festen Zeitdauer ab Studienbeginn oder von der Anzahl eingebrachter Patienten bzw. aufgetretener Zielereignisse abhängen oder von dem Ergebnis von Zwischenauswertungen. Im letzteren Fall sind festzulegen: Zeitpunkte, Auswertungsverfahren, Entscheidungskriterien und Entscheidungsträger (siehe Punkt 7).

In bestimmten Fällen und unter Einsatz bestimmter statistischer Planungs- und Auswertungsverfahren ist es möglich, eine Studie auch dann noch zur Beantwortung einzelner Fragestellungen heranzuziehen, wenn im Studienverlauf Änderungen des Studien-Designs vorgenommen werden (zum Beispiel vorzeitiges Schließen eines Studienarms bei mehrarmigen Studien, Anpassung der vorgesehenen Patientenzahl). Solche Studien-Designs werden als adaptive Studien-Designs bezeichnet. Dies setzt voraus, daß die Art der möglichen Design-Änderungen und die Bedingungen dafür (Zeitpunkte, Auswertungsverfahren, Entscheidungskriterien, Entscheidungsträger) im Studienprotokoll festgelegt werden und speziell dafür entwickelte statistische Verfahren zur Anwendung kommen.

9 Studienorganisation und Verantwortlichkeiten

Zeitliche Strukturierung (Definitionsphase, Vorphase, Hauptphase, Auswertephase, Berichtsphase), Auflistung *aller* an der Studie beteiligten Einrichtungen und Kooperationspartner (patienteneinbringende Institutionen, Referenzzentren, Datenzentrum/Biometrie/Epidemiologie, Entscheidungsgremien, Sponsor bzw. finanzierende Institution, usw.) mit deren Funktion und Verantwortlichkeiten, jeweils verantwortliche Personen mit Angabe von deren Qualifikation und Unterschrift dieser Personen. Organisation der Studienabläufe innerhalb jeder Institution, insbesondere Patienteneinbringung, Patientenbehandlung und studienbezogenen Dokumentation innerhalb der patienteneinbringenden Institutionen, Organisation des Informationsflusses und der Zusammenarbeit zwischen den Institutionen, Entscheidungsstrukturen für die Gesamtstudie, Organisation des Datenflusses und Datenmanagements, mit Angaben zu Hard- und Software.

10 Ethik und Datenschutz

Ethische Vertretbarkeit der angewendeten Behandlungsmethoden, gegebenenfalls der Randomisierung (Gleichwertigkeit der Behandlung nach dem Stand der Wissenschaft) und der Maskierung, Art und Umfang der Probanden-/Patientenaufklärung, Zustimmung zur Weitergabe von Daten, gegebenenfalls Zustimmung zur Einsichtnahme in Patientendokumentation zum Zwecke der „source data verification“, Anonymisierung der Daten, Datenschutz- und Datensicherheitskonzept, einschließlich Angaben über Aufbewahren von Originalunterlagen. Anstelle von Einzelausführungen zum Datenmanagement (Punkt 9) und zum Datensicherheitskonzept kann die Benennung einer mit diesen Aufgaben verantwortlich betrauten biometrischen Einrichtung erfolgen unter Bezug auf Standard Operating Procedures (SOPs) dieser Einrichtung.

11 Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements

Standardisierung aller Verfahren und Kriterien, Schulung des Personals, Prüfung der Validität und Reabilität der eingesetzten Erhebungsinstrumente und Meßverfahren (gegebenenfalls Pilot-Studie). Art, Umfang, Ort und Zeitpunkte durchzuführender Qualitätskontrollen (zum Beispiel Monitoring), geplante externe Qualitätskontrollen (Audit), vorgesehene Maßnahmen und Kriterien für deren Auslösung, Verantwortlichkeiten. Qualitätssicherungs-Maßnahmen müssen insbesondere die Sicherung der Datenqualität von der Erfassung am Patienten bis zur Verarbeitung in der Auswertung und der planmäßigen Interpretation (siehe Punkt 1 zweiter Absatz und Punkt 7) umfassen, zum Beispiel durch unabhängige Auswertung kritischer Ergebnisse durch mehrere unabhängige Wissenschaftler oder Institutionen. Qualitätsindikatoren, die zu überwachen sind, sind insbesondere die Rekrutierungsrate (Erreichen der benötigten Patienten-/Probandenzahlen), die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, die protokollgerechte Behandlung der Patienten, die Einhaltung der Maskierung („Verblindung“), die korrekte und vollständige Dokumentation der Merkmale bzw. Meßgrößen laut Punkt 5.

12 Maßnahmen zur Gewährleistung der Probanden-/Patientensicherheit

Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Risiken der angewendeten medizinischen Maßnahmen, Zwischenauswertungen im Hinblick auf Wirksamkeitsunterschiede inkl. der geplanten statistischen Zwischenauswertungs-Verfahren (siehe Punkt 7), vorgesehene Meldewege, Verantwortlichkeiten, vorgesehene Maßnahmen beim Einzelpatienten und

Maßnahmen für die gesamte Studie, einschl. Kriterien für deren Auslösung, gegebenenfalls Art und Umfang von Probanden-/Patientenversicherungen.

13 Diskussion der Erfolgsaussichten

Studienbezogene Struktur- und Prozeßqualität in den beteiligten Einrichtungen, insbesondere Erreichen der Fallzahl, Kalkulation der Kosten und Finanzierung der Studie, Diskussion der Eignung des Studienkonzepts und der angewandten Methodik, auch im Vergleich zu anderen möglichen Studienansätzen, im Hinblick auf die beabsichtigten Schlußfolgerungen laut Punkt 1 zweiter Absatz. Diese Diskussion sollte außer der Frage der internen Validität auch die Frage der externen Validität des Studienkonzepts umfassen, also das Problem der Übertragbarkeit der in einem selektierten Kollektiv gewonnenen Ergebnisse auf zukünftige Patienten bzw. Probanden (zum Beispiel durch Bezug auf externe Referenzdaten). Die Diskussion zur Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse sollte insbesondere die Frage der Einbeziehung beider Geschlechter und unterschiedlicher Altersgruppen in die Studie einschließen. In Form einer Schwachstellenanalyse sollten erwartete Probleme und Limitationen des Studiendesigns und der Studiendurchführung a priori dargestellt werden.

14 Einhaltung publizierter Empfehlungen und Guidelines

Berücksichtigung des Standes der Wissenschaft inkl. der biometrischen und klinisch-epidemiologischen Prinzipien, bei nicht-therapeutischen Studien gegebenenfalls in sinngemäßer Anwendung. Insbesondere wird auf die Good Clinical Practice-Richtlinien (Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996; CPMP/ICH/363/96E9, 1998), die Empfehlung zur Publikation klinischer Studien (BEGG et al., 1996), die DFG-Denkschrift (DFG, 1997, 1998) sowie gegebenenfalls zusätzliche Anforderungen von Zulassungsbehörden verwiesen. Je nach den institutionellen Rahmenbedingungen und den Finanzierungsmodalitäten einer klinischen Studie können Anpassungen notwendig sein, wie sie zum Beispiel in den MRC-Guidelines (Medical Research Council, 1998) zu finden sind. Die wichtigsten methodischen Prinzipien therapeutischer, diagnostischer und prognostischer Studien finden sich im Anhang, in Anlehnung an (SACKETT et al., 1997).

15 Publikation der Ergebnisse

Bekanntgabe und Empfänger von Zwischenergebnissen vor der Abschlußpublikation, Zeitpunkt und Inhalt von Publikationen, Autorenschaft, Zustimmungspflicht, Angaben zur Projektförderung in den Publikationen. Es sollte in jedem Fall eine Verpflichtung zur Publikation der Ergebnisse festgehalten werden, unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

16 Anlagen

Dem Studienprotokoll sind die Erfassungsbögen, Formular für die Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Versicherungsurkunden und andere studienwichtige Unterlagen beizufügen.

Anhang:**Methodische Grundprinzipien therapeutischer, diagnostischer und prognostischer klinischer Studien**

Spezifische Anforderungen ergeben sich an Studienvorhaben, aus denen therapeutische Empfehlungen, Empfehlungen zur Diagnostik oder Aussagen über die Prognose von Krankheiten im Sinne von Empfehlungen für die medizinische Praxis abgeleitet werden sollen. Die besonderen methodischen Anforderungen sind in der einschlägigen Fachliteratur dargestellt, siehe zum Beispiel (SACKETT et al., 1997) (Section 3.A.1 für Diagnosestudien, Section 3.A.2 für Prognosestudien und Section 3.A.3 und 3.A.4 für Therapiestudien) sowie die Lehrbücher (POCOCK, 1983) für Therapiestudien und (KÖBBERLING et al., 1991) für Diagnosestudien und die Arbeit (SIMON et al., 1994) für Prognosestudien. **Auf diese Prinzipien sollte in einem Projektantrag Bezug genommen werden. Abweichungen von diesen Prinzipien sollen begründet werden.**

A1. Diagnosestudien

- Vergleich mit einem Referenz-Standard (möglichst „Gold-Standard“) für die Diagnosestellung. Die Erhebung des Referenz-Standards kann gegebenenfalls eine Verlaufsbeobachtung der Patienten erforderlich machen.
- Begründung der Zuverlässigkeit des Referenz-Standards mit Literaturangaben
- Erhebung und Dokumentation des Ergebnisses des zu prüfenden diagnostischen Tests bzw. des diagnostischen Verfahrens ohne Kenntnis des Ergebnisses im Referenz-Standard, und umgekehrt
- repräsentative Einbeziehung solcher Patienten, für die aufgrund der Studienergebnisse die Anwendung des diagnostischen Tests empfohlen werden soll (insbesondere Repräsentativität hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung und der bereits erfolgten diagnostischen Vorabklärung im Sinne einer Patientenselektion aufgrund der Ergebnisse vorher durchgeführter diagnostischer Tests oder der Anamnese)
- Anwendung des Referenz-Standards auf alle Patienten unabhängig vom Ergebnis des zu prüfenden diagnostischen Tests
- Falls diagnostische Variablen aus einer größeren Variablenzahl ausgewählt werden oder falls diagnostische Variablen zu einer Diagnoseregeln kombiniert werden oder falls Schwellenwerte für stetige diagnostische Variablen aufgrund der Studienergebnisse festgelegt werden, ist die Validierung an einem unabhängigen Kollektiv von nach den gleichen Methoden beobachteten, dokumentierten und ausgewerteten Patienten erforderlich. In begründeten Ausnahmefällen können Erkenntnisse zur Validität einer Diagnoseregeln durch die Anwendung spezieller statistischer Resampling-Techniken gewonnen werden.
- Empfehlungen zur Anwendung des geprüften diagnostischen Tests sollen auf einer Schätzung der prädiktiven Werte (positiver und negativer prädiktiver Wert) beruhen, müssen also außer Sensitivität und Spezifität des Tests auch die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit einbeziehen.
- hinreichende Genauigkeit der Schätzung aufgrund biometrischer Fallzahlplanung
- Als Alternative kommt das Studiendesign der randomisierten diagnostischen Studie in Frage: In der Prüfgruppe wird der in Frage stehende diagnostische Test durchgeführt, in der Kontrollgruppe wird er nicht durchgeführt, dann erfolgt die Nachbeobachtung aller Patienten mit vollständiger Erfassung eines klinisch relevanten Zielkriteriums, gemäß den Prinzipien der randomisierten Therapiestudie (siehe A3). Dieses Studiendesign bietet die höchste Aussagekraft.

A2. Prognosestudien

- Zusammenstellung einer oder mehrerer repräsentativer Kohorten von Patienten zu einem ähnlichen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (Krankheitsstadium)
- Ableitung von prognostischen Aussagen nur für Patienten in dem damit definierten Krankheitsstadium
- eindeutige Definition der Merkmale, die hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht werden sollen, inkl. Meßvorschriften, Messung bzw. Erhebung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
- ausreichend lange und vollständige Nachbeobachtung aller in die Kohorte eingeschlossenen Patienten
- klinisch relevanter Endpunkt (Zielereignis) mit Begründung der klinischen Relevanz (Literaturangaben)
- Erhebung und Dokumentation der Endpunkte ohne Kenntnis der Ausprägungen der in der Studie untersuchten Prognosefaktoren bzw. der Zugehörigkeit zu verschiedenen Prognosegruppen
- Adjustierung bezüglich bereits bekannter prognostischer Faktoren (Angabe von Art und Ergebnis der Literatur- und Datenbankrecherchen bezüglich bekannter prognostischer Faktoren)
- Falls aus den auf ihre prognostische Bedeutung geprüften Faktoren eine Teilmenge ausgewählt wird oder Faktoren zu einer Prognoseregeln kombiniert werden oder falls Schwellenwerte für stetige Variablen aufgrund der Studienergebnisse festgelegt werden, ist eine Validierung der so konstruierten Prognoseregeln an einer nach den gleichen Prinzipien beobachteten und dokumentierten unabhängigen Patientengruppe erforderlich. In Ausnahmefällen können Erkenntnisse zur Validität einer Prognoseregeln durch die Anwendung spezieller statistischer Resampling-Techniken gewonnen werden, deren statistische Validität im Einzelfall abgesichert werden muß.
- ausreichende Genauigkeit der Schätzung der Überlebensraten (bzw. Ereignisraten) oder medianen Überlebenszeiten (bzw. Zeit bis zum Eintritt des Zielereignisses) in Abhängigkeit von der Ausprägung der untersuchten prognostischen Variablen, entsprechende statistische Fallplanung.

A3. Therapiestudien

- randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Therapiegruppen. Falls keine Randomisierung vorgesehen ist, ist eine ausführliche Darstellung nachvollziehbarer Gründe für den Verzicht auf die Randomisierung erforderlich und eine ausführliche Erläuterung, warum trotzdem ein Erkenntnisgewinn erwartet wird.
- Begründung der klinischen Relevanz der Zielgröße (Endpunkt, siehe Hauptteil der vorliegenden Leitlinie, Punkt 5) im Hinblick auf die geplanten Konsequenzen der Studie laut Hauptteil, Punkt 1 zweiter Absatz
- Zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Patienten erforderlich, die entweder unbehandelt bleiben bzw. ein Placebo erhalten oder mit einer Therapie mit anerkannter Wirksamkeit (Zitate der Studien, in denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde) behandelt werden.
- Bevor dem Arzt und/oder dem Patienten das Ergebnis der Therapie-zuteilung bekannt gegeben wird, müssen die Einwilligung des Patienten vorliegen und der Einschluß des Patienten in die Studie und das Ergebnis der Therapie-zuteilung unabänderlich dokumentiert sein („Concealment“).
- Festlegung der Patientenzahl mittels statistischer Planungsmethoden auf der Basis einer vorher festgelegten minimalen klinisch relevanten Differenz im Zielkriterium

zwischen den Therapiegruppen bei Prüfung auf Unterschied, bzw. eines Äquivalenzbereichs bei Prüfung auf Ebenbürtigkeit.

- Falls dies von der Form der angewandten Therapien her möglich ist, soll eine doppelblinde Studiendurchführung vorgesehen werden. Dies bedeutet, daß weder dem Patienten noch dem behandelnden Arzt noch gegebenenfalls dem Arzt, der die Therapieergebnisse beurteilt, die Therapie des jeweiligen Patienten bekannt ist. Bei sogenannten dreifachblinden Studien besitzt auch der auswertende Biometriker nicht die zur Identifikation der Therapien notwendige Information. Falls doppel- oder dreifachblinde Studiendurchführung nicht möglich ist, sind die Möglichkeiten einer einfachblinden Studiendurchführung (das heißt nur der Patient ist nicht über die Therapie informiert) sowie die Möglichkeit einer verblindeten Beurteilung der Therapieergebnisse durch einen unabhängigen Arzt (zum Beispiel bei Röntgenaufnahmen) zu diskutieren.
- geeignete Berücksichtigung bekannter prognostischer Faktoren bei der Studiendurchführung (Stratifizierung) und Auswertung (Adjustierung), Angabe von Art und Ergebnis durchgeführter Literatur- und Datenbankrecherchen bzgl. bekannter prognostischer Faktoren.
- vollständige Nachbeobachtung, Dokumentation und Auswertung aller Patienten unabhängig vom tatsächlichen Therapieverlauf, soweit möglich auch nach Protokollabweichungen
- biometrische Auswertung anhand einer klinisch relevanten Zielgröße, Darstellung der Unterschiede dieser Zielgrößen zwischen den beiden Gruppen mit Angabe eines Konfidenzintervalls für diesen Unterschied, Interpretation der Konfidenzgrenzen unter dem Aspekt der klinischen Relevanz der Effekte
- Präsentation einer Auswertung aller Patienten in der durch die Randomisierung festgelegten Therapiegruppe, unabhängig vom tatsächlichen Verlauf der Therapiedurchführung und gegebenenfalls Protokollverletzungen („as randomised“, „intention-to-treat“, „full analysis set“). Daneben können je nach Fragestellung zusätzliche Auswertungen notwendig sein, bei denen nur protokollgerecht behandelte Patienten in der jeweiligen Gruppe einbezogen werden („per protocol“). Ausnahmen von dem Prinzip der primären Auswertung „as randomised“ ergeben sich bei manchen Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung, zum Beispiel bei Auswertungen zur Beurteilung unerwünschter Ereignisse und bei Studien zum Äquivalenznachweis (siehe Hauptteil dieser Empfehlungen, Abschnitt 7).

In allen Studienformen ist eine adäquate statistische Auswertung, die eine Kontrolle bzw. Darstellung der Zufallsvariabilität des Ergebnisses (Konfidenzintervall) beinhaltet, sowie eine Planung der zur Erreichung einer vorgegebenen Genauigkeit (bei Therapiestudien: minimale klinisch relevante Differenz) notwendigen Fallzahl vorzusehen.

Bei klinischen Studien mit anderen als den vorstehend aufgeführten Zielsetzungen (zum Beispiel Studien zur Ätiologie, zu Risikofaktoren und andere) sind die vorstehend dargestellten Prinzipien in analoger Weise anzuwenden.

Literatur

- BEGG, C. et al. (1996): Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials. The CONSORT-Statement, *JAMA* **276** (8), 637–639.
- BERGER, J., BERGMANN, K. E., GREISER, E., KEIL, U., LEHMACHER, W., SCHÄFER, H., SCHWARTZ, F. W., WICHMANN, H. E. (1988): Manual für die Planung und Durchführung epidemiologischer Studien auf dem Gebiet allergischer Krankheiten. *Allergologie* **11**, 479–492.
- Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (1987): Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. 9. 12. 1987. Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30. 12. 1987, 16167.

- CHALMERS, I., ALTMAN, D. G. (eds.) (1995): *Systematic Reviews*. BMJ Publishing Group, London.
- CPMP/ICH/135/95 (1996): Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Commission (CPMP) and International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Note for Guidance on Good Clinical Practice: Consolidated Guideline.
- CPMP/ICH/363/96E9 (1998): Note for Guidance on Statistical Principles in Clinical Trials.
- DFG (1997, 1998): Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft“.
- DUTINÉ, G., GENTH, E., FRANKE, M., LAASER, U., WICHMANN, E., RASPE, H.-H., ZINK, A. (1989): Fachliche Hinweise für die Abfassung von klinisch-epidemiologischen Studienprotokollen und Förderungsanträgen. Unveröffentlicht.
- Etikkommission Marburg (1994, 1999): Ratgeber für Projektleiter, die der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung (Ethikkommission) des Fachbereichs Projekte vorlegen. Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität, Vorsitzender F. Heubel, ab 1998 G. Richter.
- JESDINSKY, H. J. unter der Mitarbeit von FINK, H., VAN DE LOO, J., OBERHOFFER, G. (1978): Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien. Schriftenreihe der GMDS (1). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- KÖBBERLING, J., TRAMPISCH, H.-J., WINDELER, J. (1989): Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Schriftenreihe der GMDS (10). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- KÖBBERLING, J., RICHTER, K., TRAMPISCH, H. J., WINDELER, J. (1991): *Methodologie der medizinischen Diagnostik*. Springer-Verlag, Berlin.
- Medical Research Council (1998): *MRC Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials*. MRC Clinical Trials Series.
- POCOCK, S. J. (1983): *Clinical Trials. A Practical Approach*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester.
- SACKETT, D. L., RICHARDSON, W. S., ROSENBERG, W., HAYNES, R. B. (1997): *Evidence-based Medicine*. Churchill Livingstone, New York.
- SIMON, R., ALTMAN, D. G. (1994): Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* **69**, 979–985.
- VICTOR, N., HOLLE, H. (1998): Gliederungsvorschlag für Studienprotokolle bei vergleichenden Therapiestudien. In: RASCH, D. et al. (Hrsg.): *Verfahrensbibliothek – Versuchsplanung und Auswertung*. Band II. Oldenbourg Verlag, München 1998, pp 655–662.
- WICHMANN, H. E., LEHMACHER, W., unter der Mitarbeit von BERGER, J., BERGMANN, K. E., GREISER, E., KEIL, U., SCHÄFER, H., SCHWARTZ, F. W. (1991): *Manual für die Planung und Durchführung epidemiologischer Studien*. Schriftenreihe der GMDS (11). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- WINDELER, J., TRAMPISCH, H. J., DIETLEIN, G., ELZE, M., GÖRTELMAYER, R., HASFORD, J., HAUSCHKE, D., HERBOLD, M., HILGERS, R., LANGE, S. et al. (1995): Empfehlungen zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **26** (4), 350–355.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. H. Schäfer Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg
Bunsenstr. 3 D-35037 Marburg Tel.: 06421/286207 Fax: 06421/288921