

Studien richtig lesen

Susanne Heinzl, Reutlingen

Inhalt

Reporting Guidelines	1
Warum Studien lesen	2
Gliederung einer Studie	2
Allgemeine Fragen zur klinischen Studie	2
Fragen zu Einleitung	3
Fragen zu Material und Methoden (Design)	3
Fragen zu Ergebnissen	7
Fragen zu Diskussion und Schlussfolgerungen	9
Literatur	10

Dieser Beitrag soll Hinweise geben, wie man sich im Dschungel der Fachliteratur, insbesondere bei der Lektüre klinischer Studien besser zurechtfindet, worauf man beim Lesen achten sollte.

Dabei soll aus der täglichen Praxis das vermittelt werden, was mir persönlich sinnvoll und machbar erscheint. Eines gleich vorneweg: es gibt keine Patentrezepte, keine allgemein gültigen Gebrauchsanweisungen. Jeder muss selbst immer und immer wieder neu den Fach- und Sachverstand und den gesunden Menschenverstand einsetzen, dann lässt sich schon viel Spreu vom Weizen trennen.

Reporting Guidelines

In den letzten Jahren sind zahlreiche Leitlinien erarbeitet worden, in denen die Darstellung von Forschungsberichten Thema ist, so genannte „Reporting Guidelines“. Gemeinsames Ziel ist es, die Berichterstattung über medizinische Forschungsthemen transparenter und somit für den Leser nachvollziehbarer zu machen. Viele Publikationsorgane orientieren sich mittlerweile an solchen Leitlinien. Nachfolgend drei Beispiele:

- CONSORT-2010-Statement (www.consort-statement.org) (Consolidated Standards of Reporting Trials): Kernstück ist eine 25 Punkte umfassende Checkliste, die der klassischen Struktur einer Originalarbeit folgt. Der Schwerpunkt liegt auf der Transparenz bei Methoden und Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie.
- STARD-Statement (www.stard-statement.org) (Standard for the Reporting of Diagnostic accuracy studies): Schwerpunkt von STARD sind diagnostische Studien, die mit einer Checkliste von 25 Punkten erfasst werden.
- STROBE-Statement (www.strobe-statement.org) (Strengthening the Reporting of observational studies in epidemiology): Hier wird eine Leitlinie für die drei wichtigsten Typen von Beobachtungsstudien vorge schlagen, und zwar Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien.

Es gibt noch eine Reihe weiterer Leitlinien, die sich unter anderem mit Übersichten und Metaanalysen befassen. Alle Leitlinien stehen frei zugänglich im Internet zur Verfügung.

Eine umfassende Übersicht erhält man beim EQUATOR-Netzwerk (www.equator-network.org) (Enhancing the quality and transparency of health research). Dieses Netzwerk wendet sich an alle, die in irgendeiner Form mit Publikationen zu tun haben.

Warum Studien lesen?

Originalarbeiten oder Studien muss man lesen, wenn man sich ein umfassendes Bild zu einem Arzneimittel, zu einer Arzneimittelgruppe machen will, wenn man beispielsweise eine Empfehlung für die AMK auszuarbeiten hat oder wenn man eine Frage nach einer neuen Indikation zu beantworten hat.

Nachfolgend liegt der Schwerpunkt der Ausführungen auf *klinischen* Studien.

Gliederung einer Studie

Die Publikation einer klinischen Studie gliedert sich in der Regel in folgende Abschnitte:

- Zusammenfassung
- Einleitung
- Material und Methoden
- Ergebnisse
- Diskussion und Schlussfolgerung
- Literatur
- Danksagung
- Verfasseranschrift
- Interessenskonflikte

Allgemeine Fragen zur klinischen Studie

- Wo ist die Studie publiziert?
- Wo wurde die Studie durchgeführt?
- Wer ist der Verfasser?
- Welche Ethikkommission hat die Studie genehmigt?
- Wer hat die Studie finanziert?
- Welche Literatur ist zitiert?

Wo ist die Studie publiziert?

Nähere Informationen im Beitrag „Fachliteratur: vertrauenswürdig oder unseriös“ (<http://www.medpharm-text.de/PDF/Serpubl.pdf>).

Wo wurde die Prüfung durchgeführt?

Wurde die Studie in Kliniken oder in Praxen durchgeführt? Der Durchführungsort sollte in Abhängigkeit von der geprüften Indikation adäquat sein. Eine Hypertonie-Studie sollte also primär im niedergelassenen Bereich durchgeführt werden.

Anschrift des Verfassers?

War es eine bekannte oder genau bekannte Institution oder wurden Daten aus unbekanntem, unter Umständen anonym bleibenden Prüfzentren nur zusammengefasst?

Bei Multicenterstudien sind möglichst alle beteiligten Institutionen genau anzugeben.

Ethikkommission

Klinische Prüfungen müssen von einer Ethikkommission genehmigt werden. Es gibt zum Beispiel universitär eingerichtete Ethikkommissionen, oder Ethikkommissionen die ihre Tätigkeit als Dienstleistung anbieten. Welche Ethikkommission die Studie genehmigt hat, muss in der Publikation erwähnt sein.

Finanzierung

Wer hat die Studie finanziert? Dies steht oft in einer Fußnote oder auch am Ende des Beitrags. Hier gibt es alles denkbare Variationen. Eine Studie kann z. B. durch universitäre oder staatliche Einrichtungen, durch eine pharmazeutische oder medizintechnische Firma ganz oder teilweise finanziert sein.

Fragen zur Einleitung

- Plausible Begründung für Studie?
- Welche Phase der klinischen Prüfung?

Ist die Pharmakologie und Klinik der Prüfsubstanz so beschrieben, dass hieraus plausible Hypothesen zum Sinn der Studie abgeleitet werden können? Also: gibt es eine adäquate Begründung für die Durchführung der Studie und welche Effekte werden aus welchen Gründen erwartet?

Welcher Phase der klinischen Prüfung gehört die Studie an? Die klinische Prüfung wird in vier Phasen eingeteilt. Je nach Phase der klinischen Prüfung wird u. a. auch die Zahl der Probanden gewählt. Fragen zur Kinetik werden meist in Phase-I- und II-Studien untersucht. Wirksamkeit und Verträglichkeit an größeren Gruppen in Phase III und IV (siehe hierzu auch http://web.neuestatistik.de/inhalte_web/content/Fallstudie_Testen/Vorgeschichte/Phasen.htm)

Fragen zu Material und Methoden (Design)

Art der Studie?

- Retrospektiv oder prospektiv?
- Kontrolliert oder unkontrolliert?
- Offen, einfachblind oder doppelblind?
- Randomisiert oder nicht randomisiert?

Retrospektiv oder prospektiv? Zu bevorzugen ist die prospektive Studie mit einem entsprechenden, der Fragestellung angemessenen Studiendesign.

Bei retrospektiven Studie werden Krankendaten im Nachhinein ausgewertet. Es besteht leicht die Gefahr, dass die in die Auswertung einbezogenen Patienten letztendlich nicht vergleichbar sind. Für die einzelnen

Patienten liegt in der Regel keine einheitliche Dokumentation vor. Meist ist die Indikation zu einer Behandlung beim einzelnen Patienten nicht mehr mit der erforderlichen Genauigkeit nachvollziehbar.

Für manche Fragestellungen sind jedoch nur retrospektive Studien möglich, zum Beispiel zur Teratogenität einer Substanz beim Menschen.

Kontrolliert oder unkontrolliert? Wird die Prüfsubstanz gegen eine andere Substanz (Kontrolle) oder ein Placebo verglichen oder nicht? In Phase-I- und Kinetikstudien genügt häufig ein unkontrolliertes Design, man will ja nur die Parameter der Prüfsubstanz wissen. Um Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit machen zu können, sind jedoch kontrollierte Studien gegen Placebo oder eine Standardsubstanz erforderlich. Insbesondere Arzneistoffe in gut besetzten Indikationsgebieten müssen in Studien gegen die Standardtherapie zeigen, dass sie besser oder zumindest gleichwertig sind.

Außerdem kann es ethische Gründe geben, nicht gegen Placebo, sondern gegen ein anderes Therapieregime zu vergleichen, zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Schmerzen.

Unkontrollierte Studien sind nur in bestimmten Fällen vertretbar, die zu begründen sind. Beispiel ist die intraartikulär zu applizierende Hyaluronsäure. Es ist ethisch nicht vertretbar, einem Patienten Kochsalz als Placebo ins Gelenk zu spritzen.

Offen oder blind oder doppelblind? Offene Studien, bei denen Untersucher und Proband über die Medikation informiert sind, sind nur dann sinnvoll, wenn objektive und psychisch nicht beeinflussbare Parameter, z. B. die Glucosekonzentration bei der Untersuchung von Antidiabetika, gemessen werden können.

Bei manchen Substanzen oder Applikationsverfahren ist jedoch nur eine offene Studie möglich - Beispiel ist die Behandlung mit intravenösem Magnesium nach Herzinfarkt in der ISIS-IV-Studie, in die insgesamt über 50.000 Patienten aufgenommen wurden. Die Magnesiumgabe ist in der Regel mit einem Flush verbunden, sodass dies nur in einer offenen Studie geprüft werden kann.

Auch bei Studien, in denen Patienten über lange Zeit parenteral behandelt werden müssen, ist eine Placeboinjektion aus ethischen und/oder logistischen Gründen oft nicht machbar.

Beim einfachen Blindversuch weiß nur der Prüfer und nicht der Untersuchte, welche Medikation er erhält. Beim Doppelblindversuch wissen es beide nicht.

Es gibt immer wieder Hinweise, dass die „Doppelblindheit“ einer Studie nicht gewährleistet war oder ist – dies lässt sich aber aus den Veröffentlichungen nicht nachvollziehen. Man sollte diese Tatsache jedoch für „kritische“ Fälle im Kopf behalten.

Wenn das Verfahren prinzipiell möglich ist, ist die doppelblind durchgeführte Studie immer vorzuziehen.

Randomisiert oder nichtrandomisiert? Bei der randomisierten Studie werden Prüf- und Vergleichssubstanz nach einem Zufallsverfahren zugeteilt.

Dies verhindert, dass zum Beispiel weniger schwer Kranke immer die Prüfsubstanz und schwerer Kranke immer die Vergleichssubstanz erhalten. Eine klinische Prüfung sollte immer randomisiert durchgeführt sein. Ist dies nicht der Fall, sollte eine stichhaltige Begründung angegeben sein.

Fazit: Als so genannter Goldstandard der klinischen Prüfung gilt heute die Placebo- oder Vergleichspräparatkontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie (RCT - randomised controlled trial)

Probanden/Patienten?

- Welche Patienten - Ein- und Ausschlusskriterien?
- Wie werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert?
- Wie viele Probanden/Patienten insgesamt?

- Wie viele Probanden/Patienten in jeder Gruppe?
- Aufklärung (informed consent)?

Welche Patienten? Handelt es sich um ambulante oder stationäre Patienten? Dieser Punkt besitzt für die spätere Übertragung der Ergebnisse auf zukünftige Patienten eine Bedeutung.

Die Prüfung soll möglichst unter den Bedingungen erfolgen, unter denen die Patienten normalerweise auch in der geprüften Indikation behandelt werden. Beispielsweise sollten Antihypertonika (außer zur Notfallbehandlung) nur bei ambulanten Patienten geprüft werden, um herauszufinden, wie der Blutdruck unter Alltagsbedingungen beeinflusst wird.

Ein- und Ausschlusskriterien: Die genaue Definition von Ein- und Ausschlusskriterien legt die so genannte Zielpopulation der Studie fest. Je nach Einschlusskriterium ist auch anzugeben, mit welcher diagnostischen Methode die jeweilige Erkrankung gesichert wurde.

Es genügt nicht, wenn geschrieben steht, dass alle Patienten mit Herzinfarkt in die Studie aufgenommen wurden. Es muss angegeben sein, wie der Infarkt definiert oder diagnostiziert wurde.

Zahl der Probanden: Es muss genau angegeben sein, wie viele Probanden welche Behandlung erhalten haben.

Für Kinetikstudien gilt, je nach Design, dass 6 bis 12 Probanden ausreichend sind.

Allgemein gilt, dass bei Fragestellungen, bei denen geringfügige Unterschiede signifikant nachgewiesen werden sollen, große Patientenzahlen, teilweise mehrere zehntausend, benötigt werden.

Die Zahl der Patienten muss vor Beginn der Prüfung festgelegt werden. Mit statistischen Methoden lässt sich errechnen, wie viele Probanden in einer Studie benötigt werden, um signifikante Unterschiede zwischen zwei Verfahren nachzuweisen, sofern es welche gibt.

Um die Reaktionsweise der Patienten besser beurteilen zu können und hieraus auf die endgültige Studiengröße errechnen zu können, werden zum Teil Pilotstudien durchgeführt. Dies ist dann in der Regel im Teil Material und Methoden erwähnt.

Dieser Grundsatz der Festlegung der Patientenzahl wird leider oft nicht beachtet - aus der Veröffentlichung lässt sich das leider auch kaum entnehmen. In wenigen Fällen ist die Berechnungsgrundlage für die Zahl der Probanden angegeben.

Ist das Ergebnis nicht signifikant wie erwartet, werden einfach noch weitere Patienten aufgenommen, so lange, bis sich eine Signifikanz errechnen lässt. Doppelblinde Studien sind für diese „illegale“ Vorgehensweise weniger anfällig.

Aufklärung? Ist erwähnt, ob die Patienten aufgeklärt wurden? Fehlt der Hinweis, deutet dies auf eine „schlechtere“ Studie, zumindest aber auf mangelnde Sorgfalt bei der Abfassung des Manuskriptes hin.

Studienmedikation

- Welche Prüfsubstanzen in welcher Dosierung nach welchem Dosierungsschema?
- Welche Vergleichssubstanzen in welcher Dosierung nach welchem Dosierungsschema?
- Welche Begleitmedikation?
- Wie wird die Compliance gemessen?

Welche Substanzen in welcher Dosierung? Es muss genau angegeben sein, welche Substanzen (aus welcher Quelle) in welcher Dosierung eingesetzt werden.

Hier ist insbesondere auch auf die Art und die Dosierung der Vergleichsmedikation zu achten:

Ein neues Hochdruckmittel zum Beispiel kann heute nicht mehr nur gegen Placebo getestet werden. Es gibt genügend Substanzen, die den Blutdruck senken. Es muss also gegen ein anderes Hochdruckmittel getestet werden. Nun gibt es gerade in diesem Indikationsgebiet neuere und ältere Substanzen. Bei einem mo-

deren Hochdruckmittel ist in einer modernen Studie zu verlangen, dass es gegen ein anderes modernes Hochdruckmittel in adäquater Dosierung geprüft wird.

Vielfach werden zum Beispiel moderne Hochdruckmittel gegen zu hoch dosierte Diuretika geprüft, die moderne Substanz ist dann natürlich viel verträglicher!

Noch ein Beispiel: Vor einigen Jahren kam eine Reihe niedermolekularer Heparine auf den Markt. Sie wurden in den klinischen Prüfungen häufig gegen zweimal 5000 IE Standardheparin verglichen. In Deutschland ist jedoch eine Dosierung von dreimal 5000 bis 7500 IE üblich. Es ist also aufgrund solcher Vergleiche nicht statthaft zu argumentieren, dass prinzipiell NMH besser als Standardheparin sind, man kann lediglich sagen, dass sie besser als zweimal 5000 IE Standardheparin sind.

Begleitmedikation (zusätzliche Therapie): Es muss genau angegeben sein, welche weitere Behandlung die Patienten erhalten. Gut ist es, wenn begründet wird, warum welche Zusatzmedikation verwendet wird.

Bei der Zusatzmedikation ist auf eine möglichst einheitliche Behandlung zu achten, damit nicht zu viele Variablen in der Studie auftreten.

Compliance/Adhärenz: Wie wurde die Compliance bzw. Adhärenz der Patienten geprüft? Es ist als Mangel anzusehen, wenn in Studien mit vom Patienten selbst einzunehmenden Arzneimitteln hierzu keine Angaben vorliegen.

Studienziele

- Welches sind die primären und welches die sekundären Studienziele?
- Wie werden die Studienziele gemessen?
- Wie werden unerwünschte Wirkungen erfasst?
- Wie lange dauert die Studie
- In welchen Intervallen werden die Patienten untersucht?
- Statistische Methoden

Primäre und sekundäre Studienziele? Sind die nicht zu zahlreichen Studienziele klar beschrieben und definiert? Sind sie für Klinik und Praxis von Bedeutung? Decken sich die Zielkriterien mit denen von Kliniker, Praktiker und vor allem vom Patienten gewünschten therapeutischen Zielen?

Wie werden die Studienziele gemessen?

1. Werden dazu adäquate Untersuchungsverfahren eingesetzt?

Die Untersuchungsverfahren und Messmethoden müssen in der Studie so beschrieben sein, dass sie von anderen nachvollzogen werden können und reproduzierbare Ergebnisse liefern.

Bei einer Studie zu Rheumamitteln sind Angaben wie „gebessert“, „unverändert“ oder „verschlechtert“ unbefriedigend. Eine bessere Aussage erhält man beispielsweise durch die Auftrennung in Teilsymptome wie Schmerzstärke, Schmerzdauer in 24 Stunden, Ruheschmerz, Belastungsschmerz, Beweglichkeit befallener Gelenke, Gehstrecke, Dauer des Aufseins.

Die ödemprotektive Wirkung von Venenmitteln wird häufig mit einer Abnahme des subjektiven Schwellungsgefühls im Bereich der Unterschenkel belegt. Das mögliche objektive Kriterium, nämlich die messbare Abnahme des Unterschenkelumfangs, fehlt oft, wäre aber viel aussagekräftiger.

2. Sind zirkadiane Schwankungen berücksichtigt? Wird beispielsweise der Blutdruck oder die Wirkung eines Asthmamittels auf die bronchiale Obstruktion immer zur gleichen Tageszeit kontrolliert?

3. Sind vor Studienbeginn die Veränderungen definiert, die einen Therapieerfolg charakterisieren sollen?

In Studien mit Antibiotika wird zum Beispiel oft unterschieden in eine klinische und eine mikrobiologische Heilungsrate. Für jede ist anzugeben, wie Heilung, Besserung und keine Wirkung definiert sind.

Unerwünschte Wirkungen: Werden unerwünschte Wirkungen spontan erfasst, wenn sie auftreten, oder werden sie systematisch nach einer Liste abgefragt? Dies muss in der Studie angegeben sein und ist für die Bewertung der Nebenwirkungen von Bedeutung.

Studiendauer: Es muss genau angegeben sein, wie lange die einzelnen Phasen einer Studie dauern. z. B. eine zweiwöchige Leerphase ohne jede Medikation zur Erfassung der Basiswerte der Patienten, eine vierwöchige Therapiephase und eine zwölfwöchige Nachbeobachtungszeit.

Die Studiendauer muss dem untersuchten Ziel entsprechen. So wird sich die Langzeitverträglichkeit einer Hochdruckbehandlung kaum in einer vier Wochen dauernden Studie untersuchen lassen.

Intervall Patientenuntersuchung: Die Zeitpunkte der Untersuchungen müssen ebenfalls angegeben sein.

Statistische Methoden: Es muss angegeben sein, welche statistischen Tests zur Berechnung der Signifikanz eingesetzt wurden und wer die Berechnungen durchgeführt hat, falls dies ein externes Institut war.

Falls Zwischenauswertungen vorgenommen wurden, muss vor Studienbeginn festgelegt worden sein, zu welchem Zeitpunkt.

Auf die verschiedenen statistischen Tests soll hier nicht weiter eingegangen werden, dies ist ein spezielles Thema, von dem auch nur die entsprechenden Fachleute etwas verstehen. Wenn eine Studie nach allen anderen Kriterien einen einigermaßen guten Eindruck macht, dürfte auch die Statistik sorgfältig sein.

Auffällig ist immer, wenn allzu viele Rechenvorgänge und verschiedene Auswertungsmodalitäten herangezogen werden, um letztendlich doch ein signifikantes Ergebnis zu bekommen.

Stimmt das Design einer klinischen Studie nicht, kann sie auch mit der „besten“ Statistik nicht mehr „richtig“ gerechnet werden.

Befunde müssen vergleichbar sein. Dies gilt vor allem für so genannte epidemiologische Studien. Sie sollen beispielsweise die günstigen Wirkungen von Fischöl oder von Ballaststoffen für uns Mitteleuropäer beweisen. Verglichen werden wir dann mit Eskimos oder Eingeborenenstämme in Afrika.

Die Eingeborenen in Afrika - so die Argumentation - erkranken nicht an Darmkrebs.

Angeblicher Grund: Ihr hoher Verzehr an Ballaststoffen

Wahrer Grund: Bevor die Eingeborenen das Alter erreichen, in dem üblicherweise eine Darmkrebserkrankung auftritt, sterben sie an Leberkrebs.

Statistiker führen zur Verdeutlichung der Problematik solcher Schlussfolgerungen gerne zwei Beispiele auf:

- Der Storch bringt doch die kleinen Kinder. Beweis: die Zahl der Störche sinkt, die Geburtenrate ist rückläufig.
- Der Rabe ist der Todesvogel. Beweis: Die Zahl der Raben sinkt, die Lebenserwartung nimmt ständig zu.

Fragen zu Ergebnissen

- Sind die Patientengruppen miteinander vergleichbar?
- Daten aller Patienten?
- Intention-to-treat-Analyse?
- Zahl der Ausfälle mit Begründung?

- Ergebnis deutlich mit Vorteil für die Patienten?
- Abbildungen und Tabellen vollständig in adäquater Darstellung?

Patienten vergleichbar?

Sind die verschiedenen Gruppen miteinander vergleichbar, hat die Randomisierung funktioniert? Dies gilt beispielsweise für das Geschlecht, das Alter, das Körpergewicht, die Begleittherapie und die Schwere der Erkrankung. Diese Daten sollten möglichst in Form einer Tabelle präsentiert werden.

Daten aller Patienten?

Sind die Daten sämtlicher Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, dargestellt? Ist angegeben, wie viele Patienten aus welchen Gründen die Studie abgebrochen haben?

Diese Angabe ist für die Beurteilung aller Parameter, insbesondere jedoch der Verträglichkeit und der Akzeptanz einer Therapie von Bedeutung. Auch Unwirksamkeit einer Behandlung kann einen Patienten zum Therapieabbruch veranlassen.

Intention to treat oder Analyse nach Protokoll?

Wurde die primäre Datenanalyse unter Einschluss aller Patienten, die zunächst in die Studie aufgenommen wurden, durchgeführt (Intention-to-treat?).

Alle Teilnehmer einer Studie steuern durch ihr Therapieergebnis und/oder durch ihr Verhalten Informationen zu einer Aussage über den Nutzen einer Therapie bei. Das so genannte Intention-to-treat-Prinzip bedeutet, dass kein einmal in eine Studie eingeschlossener Patient die Auswertung verlassen darf, das heißt, dass auch Abbrüche und Ausfälle in die Auswertung miteinbezogen werden müssen. Denn es ist so gut wie nie auszuschließen, dass die Gründe für das Ausscheiden mit der verabreichten Therapie zusammenhängen.

Dieses Auswertungsverfahren ist immer häufiger anzutreffen. Wird keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, muss im Ergebnisteil der Studie begründet sein, warum nicht alle Patienten in die Auswertung einbezogen wurden.

Hohe Ausfallraten sind oft Zeichen eines schlechten Studienplans, einer unzureichenden Motivation von Ärzten und Patienten und/oder einer schlechten Qualitätssicherung.

Ob die Ausfallrate das Ergebnis der Studie beeinflusst, lässt sich durch eine Schätzung oder auch eine Rechnung feststellen: Hatte die Studie ein positives Ergebnis für die Prüfmedikation, werden alle Ausfälle in der Verumgruppe als Non-Responder und alle Ausfälle in der Placebo- oder Vergleichsgruppe als Responder eingestuft. Ändert sich das Ergebnis, ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt.

Bei Studien, in denen auf Nicht-Unterlegenheit geprüft wird, sollte allerdings die Auswertung nach Protokoll vorgezogen werden

Behandlungsergebnis

Waren die Unterschiede in den Zielkriterien deutlich? Hat der Patient davon einen Vorteil?

Bei den so genannten durchblutungsfördernden Arzneimitteln wird oft die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke als Zielkriterium angegeben. In der Regel ist es für den Patienten jedoch von geringer praktischer Bedeutung, wenn er ohne Behandlung 130 m, mit Behandlung 150 m schmerzfrei gehen kann.

Tabellen und Abbildungen

Alle Zahlenangaben bei den Ergebnissen und in den Tabellen und Abbildungen sollten Daten mit Streubreite (SEM, SD) enthalten sein.

Es genügt nicht, nur schöne bunte Säulen zu zeigen, die Unterschiede vorgaukeln, wo aufgrund der großen Streuung aber keine sind.

Die Zahlen in Tabellen sollten vollständig sein. Oft werden keine Randsummen gebildet, um Abbrüche zu verschweigen. Die Addition der Werte hilft hier weiter.

Die Abbildungen sollten in der Darstellung der Aussage adäquat sein. Auf einen geeigneten Maßstab bei der Darstellung ist zu achten.

Prozentuale Werte müssen nicht logarithmisch aufgetragen werden, möglicherweise sollen hiermit größere Unterschiede vorgetäuscht werden.

Fragen zu Diskussion und Schlussfolgerungen

- Vergleich der Ergebnisse mit anderen Befunden?
- Klinische Bedeutung?
- Kritische Bewertung (z. B. Plazeboeffekte, Trainingseffekte)?
- Schlussfolgerungen adäquat?
- Offene Fragen?

Werden die Ergebnisse im Hinblick auf die in der Einleitung aufgestellten Hypothesen kritisch diskutiert und mit in anderen Untersuchungen erhobenen Befunden verglichen?

Wird die klinische Bedeutung eines positiven Ergebnisses, eines signifikanten Unterschiedes kritisch beleuchtet (siehe Gehstrecke!)

Sind bei der Beurteilung des Ergebnisses Spontanheilungsquote, Plazeboeffekte und Trainingseffekte (z.B. bei Belastungsuntersuchungen) berücksichtigt?

Sind die Schlussfolgerungen dem Ergebnis der Studie adäquat?

Wird beispielsweise gefunden, dass ein neues Hochdruckmittel den Blutdruck vergleichbar senkt wie ein anderes modernes Präparat, rechtfertigt dies nicht die Schlussfolgerung, dass künftig alle Hypertoniker mit dem neuen Medikament zu behandeln sind.

Welche Fragen konnten gelöst werden, welche Fragen sind noch offen?

Sind weitere Studien erforderlich oder geplant?

Weiterführende Literatur

Bautsch W. Anforderungen und Bewertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Teil 5 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(24): 403-6.

Cho MK, Bero LA. Instruments for Assessing the Quality of Drug Studies Published in the Medical Literature. JAMA 1994;272:101-104.

Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991;337:867-72.

Gore SM. Assessing Clinical Trials - First Steps. Br Med J 1981;282:1605-7.

Gore SM. Assessing Clinical Trials - Trial Size. Br Med J 1981;282:1687-89.

Hammer GP, Prel du JB, Blettner M. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. Teil 9 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2009;106:664-668.

Kabisch M, Ruckes C. Randomisierte klinische Studien. Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2011;108:663-668.

Kleijnen J, Knipschild P. Review Articles and Publication Bias. Arzneimittel Forsch 1992;42:587-91.

Kleinsorge H (Hrsg). Kontrollierte Arzneimittelstudien und ihre Alternativen. Stuttgart: Gustav Fischer 1986.

Knipschild P. Systematic reviews. Some examples. BMJ 1994;309:719-21.

- Kwecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M. Konkordanzanalyse. Teil 16 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2011;108:515-521.
- Lock S. Structured abstracts. Now required for all papers reporting clinical trials. Br Med J 1988;297:156.
- Meerpohl JJ, Blümle A, Antes G, von Elm E. Leitlinien für Forschungsberichte sind auch für Leser medizinischer Fachartikel hilfreich. Dtsch Med Wochenschr 2009;134:2078-83.
- Mertens S, Baethge C. Unverständener Standard: Peer Review ist fehleranfällig und wenig evaluiert, trotzdem scheint es alternativlos zu sein. Dtsch Arztebl 2012;109:900-902.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. BMJ 2010;340:c869.
- Munro AJ. Publishing the findings of clinical research. Br Med J 1993;307:1340-1.
- Netzer T. Klinische Prüfungen – Ansätze für eine objektive Qualitätsbewertung. PZ Prisma 1994;1:240-8.
- Oxman AD. Checklists for review articles. BMJ 1994;309:648-51.
- Prel, du JB, Röhrig B, Blettner M. Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel: Teil 1 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(7): 100-5.
- Prel, du JB, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(19): 335-9
- Prel du JB, Röhrig B, Hommel G, et al. Auswahl statistischer Testverfahren. Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2010;107:343-348.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(27): 456-63.
- Ressing M, Blettner M, Klug S. Auswertung epidemiologischer Studien. Teil 11 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2010;107:187-192
- Röhrig B, Prel du JB, Blettner M. Studiendesign in der medizinischen Forschung: Teil 2 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(11): 184-9.
- Röhrig B, Prel du JB, Wachtlin D, Blettner M. Studientypen in der medizinischen Forschung: Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(15): 262-8
- Röhrig B, Prel du JB, Wachtlin D, et al. Fallzahlplanung in klinischen Studien. Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2010;107:552-556.
- Sauerbrei W, Blettner M. Interpretation der Ergebnisse von 2x2-Tafeln. Teil 9 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2009;106:795-800.
- Schneider A, Hommel G, Blettner M. Lineare Regressionsanalyse: Teil 14 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2010;107:776-782.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.
- Selbmann HK, Meisner, C. Wie beurteilt man die Qualität klinisch-therapeutischer Studien. Internist 2000;41:344-8.
- Spix C, Blettner M. Screening. Teil 19 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. [Dtsch Arztebl 2012;109:385-90](#)
- Spiestersbach A, Röhrig B, Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M. Deskriptive Statistik: Angabe statistischer Maßzahlen und ihre Darstellung in Tabellen und Grafiken - Teil 7 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Literatur. Dtsch Arztebl Int 2009;106:578-83.
- Timmer A, Richter B. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 1 – Was ist eine systematische Übersichtsarbeit? Arzneimitteltherapie 2008;26:137-9.
- Timmer A, Richter B. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 2 – Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus? Arzneimitteltherapie 2008;26:252-5.
- Timmer A, Rücker G. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 3 – Wie werden die Ergebnisse zusammengefasst und dargestellt? Arzneimitteltherapie 2008;26:299-303.
- Timmer A, Richter B. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 4 – Cochrane und die Cochrane Collaboration? Arzneimitteltherapie 2008;26:376-9.
- Timmer A, Richter B. Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 5 – Cochrane-Autor werden! Arzneimitteltherapie 2009;27:88-94.
- Überla K. Meta-Analyse: Wünschelrute oder hochauflösender Detektor? Münch Med Wochenschr 1991;133:319.
- Victor A, Elsässer A, Hommel G, et al. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit multiplen Testen. Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2010;107:50-56.
- Wellek S, Blettner M. Klinische Studien zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit. Teil 20 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl. 2012;109:674-9.
- Werner J. Biomathematik und Medizinische Statistik. München: Urban und Schwarzenberg 1992.
- Windeler J, Koch A. CONSORT – was eine ordentliche wissenschaftliche Publikation leisten muss. Med Klinik 2000;95:171-7.
- Windeler J. Das Intention-to-treat-Prinzip in klinischen Arzneimittelprüfungen. Arzneimitteltherapie 1993;11:103-11.

Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2011;108:163-169.

How to read a paper (Artikelserie im BMJ):

- Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* 1997 Aug 2; 315(7103): 305-8.
- Greenhalgh T: How to read a paper. The Medline database. *BMJ*. 1997 Jul 19; 315(7101): 180-3.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Getting your bearings (deciding what the paper is about). *BMJ*. 1997 Jul 26; 315(7102): 243-6.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *BMJ*. 1997 Aug 9;315(7104): 364-6.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Statistics for the non-statistician. II: Significant relations and their pitfalls. *BMJ*. 1997 Aug 16; 315(7105): 422-5.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Papers that report drug trials. *BMJ*. 1997 Aug 23; 315(7106): 480-3.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ*. 1997 Aug 30; 315(7107): 540-3.
- Greenhalgh T: How to read a paper. Papers that tell you what things cost (economic analyses). *BMJ*. 1997 Sep 6; 315(7108): 596-9.
- Greenhalgh T: Is my practice evidence-based? *BMJ*. 1996 Oct 19; 313(7063): 957-8.
- Greenhalgh T, et al. Papers that go beyond numbers. *BMJ*. 1997 Sep 20; 315(7110): 740-3.
- Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ*. 1997 Sep 13; 315(7109): 672-5.
- Warriner D, How to read a paper: The basics of evidence-based medicine. *BMJ* 2008;336:1381. 14. Juni. doi:10.1136/bmj.a186.

Users' guides to the medical literature (Artikelserie in JAMA):

- Guyatt G, Rennie D and the Evidence Based Medicine Working Group. Why Users' Guides? EBM Working Paper Series #1. Only available on the Internet as : http://www.cche.net/principles/content_why.asp
- Guyatt GH. Users' guides to the medical literature [editorial]. *JAMA* 1993; 270 (17) : 2096-2097.
- Oxman A, Sackett, DL & Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA* 1993 Nov 3; 270 (17) : 2093-2095.
- Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270 2598-2601.
- Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271:59-63.
- Jaesckhe R, Guyatt G and Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994 Feb 2; 271 (5) : 389-391.
- Jaesckhe R, Gordon H, Guyatt G & Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. what are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271 : 703-707.
- Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A & Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA* 1994 May 25; 271 (20) 1615-1619.
- Laupacis A, Wells G, Richardson S & Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA* 1994; 272: 234-237.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1367-71.
- Richardson WS , Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1995;273 (16) : 1292-1295.
- Richardson WS, Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1995; 273 (20) : 1610-1613.
- Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines A. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995; 274 (7) : 570-574.
- Wilson MC, Hayward RSA, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? *JAMA* 1995 Nov 22-29; 274 (20) : 1630-1632.
- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al. Users' Guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995 Dec 13;274 (22) : 1800-1804.
- Naylor CD and Guyatt GH Users guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996 Feb 21; 275(7) : 554-558.
- Naylor CD and Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1996 May 8; 275 (18) : 1435-1439.
- Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E et al. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997 Apr 16; 277 (15) : 1232-1237.

- Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1997 May 21;277(19):1552-1557.
- O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group [published erratum appears in AMA 1997 Oct 1;278(13):1064]. [Journal Article] JAMA 277(22):1802-6.
- Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the Medical Literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence Based Medicine Working Group. JAMA 1998; 279 (7): 545-549.
- Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. JAMA 1999 Apr 7;281(13):1214-1219.
- Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. JAMA 1999 May 19;281(19):1836-1843.
- Barratt A, Irwig L, Glasziou P, et.al. Users guide to medical literature XVII How to use guidelines and recommendations about screening. JAMA 1999;281:2029
- Randolph AG, Haynes RB, Wyatt JC, Cook DJ, Guyatt GH. Users guide to medical literature. XVIII How to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system. JAMA 1999;282: 67-74:
- Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. JAMA 1999 Aug 25;282(8):771-8
- McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. JAMA. 1999 Oct 13;282(14):1371-7.
- McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. JAMA 2000 June 7;283(21):2829-2836
- Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000 Apr 12;283(14):1875-9.
- McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: How to use articles about clinical decision rules. JAMA 2000 Jul 5;284(1):79-84
- Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature XXIII. Qualitative research in health care A. Are the Results of the Study Valid? JAMA. 2000 Jul 19;284(3):357-362.
- Richardson SW, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XXIV. How to Use an Article on the Clinical Manifestations of Disease. JAMA 2000;284:869-875.
- Guyatt GH, Haynes B, et al. Users' guides to the medical literature XXV. XXV. Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. JAMA 2000;284:1290-1296.
- Mills EJ et al. Users' guides to the medical literature. How to use an article reporting a multiple treatment comparison metaanalysis. JAMA 2012;308:1246-1253
- Mulla SM, Scoss IA et al. Users' guides to the medical literature. How to use a noninferiority trial. JAMA 2012;308:2605-2611.

Dr. Susanne Heinzl, Aulberstr. 8, 72764 Reutlingen, E-Mail: sh@medpharm-text.de