

# Ein persönlicher Wegweiser durch den Studiendschungel

Von Martina Lenzen-Schulte

Welche Studientypen gehören wohin und prüfen was genau in der medizinischen Forschung? – In der folgenden (persönlichen) Übersicht sind die wichtigsten Studientypen u.a. dort eingeordnet, wo sie in der medizinischen Forschung ihren Platz haben. Denn die Notwendigkeit, die Spreu der schlechten vom Weizen der guten Studien zu trennen, stellt sich am häufigsten in der klinischen und epidemiologischen Forschung (Gruppe 1.2.). Dagegen orientiert sich die Grundlagenforschung in der Regel an anderen experimentellen Qualitätskriterien. Den verschiedenen Phasen der Zulassungsstudien von Arzneimitteln ist eine eigene Übersicht gewidmet.

## 1. PRIMÄRFORSCHUNG:

### 1.1 Grundlagenforschung (experimentelle Forschung)

Theoretische Grundlagenforschung	Angewandte Grundlagenforschung
Entwicklung neuer Techniken und Geräte, wie z.B. zur Bildgebung (MRT), Bio-Testverfahren (Kit zum Nachweis von Viren), Hightech für Therapie und Diagnose (Endoskope, Laser)	Laboruntersuchungen ( <b>Gensequenzierung, Tier bzw. Zell-versuche</b> , z.B. zur Toxizitäts- oder Mutagenitätsprüfung, Identifizierung von neuen Erregern – s. EHEC/SARS), Entwicklung neuer Materialien für den Einsatz in der Medizin (Stentmaterial, Metalle für Gelenkersatz, künstliche Hornhaut, etc.)

### 1.2 Klinische und epidemiologische Forschung

Experimentelle/Interventionelle klinische/epidemiologische Forschung	Beobachtende/Nicht-interventionelle klinische/epidemiologische Forschung
<p><b>Phase I bis Phase IV Studien</b> zur Prüfung von Medikamenten (s. Special unten); <b>diese finden vor allem in Phase II und III als so genannte RCTs (randomisiert kontrollierte Studien) statt.</b></p> <p>RCTs vergleichen aber nicht nur Medikamente untereinander, auch andere Interventionen (Sport, Ernährung, Akupunktur, Operation, Impfung)</p>	<p><b>Wichtige Beobachtungsstudien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <b>Querschnittsstudie</b></li> <li>b) <b>Fall-Kontroll-Studie</b></li> <li>c) <b>Kohortenstudie</b></li> </ul> <p>Einzelfallberichte und Anwendungsbeobachtungen zählen auch dazu, sind aber in der Regel wenig ertragreich</p>

## 2. SEKUNDÄRFORSCHUNG

Im Gegensatz zur Primärforschung macht die Sekundärforschung keine neuen Beobachtungen oder Experimente, sondern gewichtet und wertet das schon vorhandene Datenmaterial aus der Primärforschung.

### Übersichten / Reviews

- **Systematischer Review** (z.B. Cochrane Review): Der systematische Review formuliert eine klinische Fragestellung, sichtet alles, was zu den einschlägigen Stichworten veröffentlicht wurde und ordnet es nach Evidenzkriterien.
- Einfacher Review (narrativ): Der einfache Review (wie er viel öfter in Zeitschriften veröffentlicht wird) muss nicht den strengen Such- und Bewertungskriterien eines systematischen Reviews genügen; das heißt aber nicht, dass er grundsätzlich von minderer Qualität ist, denn ausgewiesene Experten ihres Faches können mitunter auch ohne Systematik eine gute Gewichtung vornehmen
- **Meta-Analysen**: Sie sind weit weniger umfangreich, vergleichen einige wenige Arbeiten, die eine eng umrissene Fragestellung behandeln, ganz gezielt miteinander.

### Special: Medikamentenforschung / Phase I bis IV Studien:

Sie beschreiben und begleiten den Weg eines Medikamentes von der Grundlagenforschung (z.B. nach der Testung im Tier- und Zellversuch) bis zu der Tablette o.ä., die der Patient vom Apotheker erhält. Das Verhältnis ist etwa so, dass aus 10.000 Prüfsubstanzen ein Medikament hervorgeht. Phase I bis IV Studien sollten nach den Richtlinien der „*good clinical praxis*“ (GCP) ablaufen.

#### Phase I

Ein neuer Wirkstoff wird erstmals am Menschen getestet, in 100 bis 500fach niedrigerer Dosis als im Tierversuch, an wenigen (30 bis 100 / diese Zahlen sind Durchschnittswerte) freiwilligen (bezahlten), meist männlichen und *gesunden* Probanden. Hier geht es also vor allem um die Verträglichkeit, noch nicht um die Wirksamkeit.

#### Phase II (auch *explorative Therapiestudie* genannt)

Phase I muss zuvor beendet sein. 100 bis 300 genau ausgewählte Patienten (die an der Krankheit / den Symptomen leiden, die man therapieren will) erhalten die zu untersuchende Substanz. Diese Phase dient der Annäherung an die richtige Dosis (*Dosis-Findungsstudie*) und dem Nachweis, dass das Mittel/Verfahren prinzipiell als Therapie funktioniert (*proof-of-principle*).

#### Phase III (auch *confirmatorische Therapiestudie* genannt)

Über die Natur der Phase-III-Studien sollte man sich besonders im Klaren sein. Sie sind vor allem deshalb *für Journalisten wichtig*, weil sie ständig auf Kongressen referiert und in Fachzeitschriften publiziert werden, denn sie sind die Voraussetzung für die Zulassung eines Medikamentes. In ihnen wird nämlich (im besten Fall) der Beweis geführt, dass ein Medikament einem anderen Medikament, das schon auf dem Markt ist und als wirksam gilt,

überlegen ist, oder besser ist als ein Placebo. Hier dreht sich das Karussell der so oft erwähnten *RCTs (randomised controlled trial)* oder der randomisiert kontrollierten Studien. Es werden hierfür in der Regel mehr als 1000 für die Erkrankung typische Patienten ausgewählt. Sie sind oft *multizentrisch* (viele Klinikstandorte beteiligen sich) angelegt.

### **Exkurs: RCT – Randomisiert kontrollierte Studien**

Der Nachweis der Wirksamkeit eines Medikamentes, aber auch einer anderen Therapie-maßnahme (prinzipiell auch einer Operation, Laserbehandlung, etc.) überzeugt am ehesten, wenn aus einer Grundgesamtheit von Patienten mit ähnlichen Eigenschaften zufällige Vergleichsgruppen gebildet werden. Sie sollen sich ähneln, weil Unterschiede das Ergebnis verfälschen (Sind in der einen Gruppe mehr Raucher als in der anderen, ist die Sterblichkeit der einen Gruppe höher – aber nicht deshalb, weil das Medikament bei ihr nicht so gut wirkt, sondern eben weil darin mehr Raucher sind). Wenn es also eine *Kontrollgruppe* gibt, ist es eine *kontrollierte* Studie.

Erhält die Kontrollgruppe eine Tablette ohne Wirkstoff (Placebo), so ist die Studie *placebokontrolliert*, erhält die Kontrollgruppe eine bereits als wirksam erkannte Substanz, oder gar das derzeit gegen die Erkrankung am besten wirksame Medikament (*Goldstandard*), so heißt sie *active-controlled*. Randomisiert nennt man sie deshalb, weil die Verteilung der Patienten zum Behandlungsarm oder zum Kontrollarm *zufällig, randomisiert* erfolgt – oft per Auslosung oder an abwechselnden Tagen der Einlieferung. Das stellt sicher, dass nicht eine Gruppe überwiegend von besonders eifrigen Patienten („Ich will unbedingt die neue Therapie!“) gebildet wird, oder eine andere vielleicht von besonders ängstlichen („Ich will kein Versuchskaninchen sein“), was ebenfalls eine *Verzerrung (bias)* des Ergebnisses mit sich brächte.

Hierher gehört auch der Begriff der *Verblindung*: Kranke, die wissen, dass sie ein Medikament bekommen, reagieren oft allein deshalb schon mit einer Verbesserung ihrer Symptomatik. *Einfach verblindet* heißt eine Studie, in der die Patienten nicht wissen, was sie bekommen. Aber auch der Arzt transportiert unbewusst das Wissen, dass er dem Kranken das eigentliche Medikament und z.B. nicht das Präparat ohne Wirkstoff gibt. *Doppelt verblindet* heißen Studien, in denen weder Arzt noch Patient wissen, was sie bekommen (*Dreifach verblindet* gibt es auch, hier weiß auch der statistische Datenauswerter nicht, wer was gemacht hat; alles ist entsprechend kodiert).

In der Regel ist solch eine Studie auch noch *prospektiv*. Das ist ein zeitliches Kriterium, um Studien einzuteilen und heißt: auf die Zukunft gerichtet. Man gibt ein Medikament und schaut nach einem Jahr, ob sich dadurch der gewünschte Effekt einstellt, die Senkung des Cholesterinspiegels etwa. Oder man operiert (z.B. die Gallensteine heraus) und überprüft ein Jahr lang, ob der Patient schmerzfrei bleibt. *Retrospektiv* heißen Studien, wenn man einen Eingriff, eine Intervention beurteilen will, die bereits in der Vergangenheit stattgefunden hat: Blieben die Patienten, die regelmäßig Salzlösungen inhalierten, in der Folge besser von Asthmaanfällen verschont als jene, die das nicht taten? Dabei kann man sich oft nur auf die Erinnerung von Patienten stützen, was die retrospektiven Studien deshalb weniger verlässlich macht; ihre Evidenz ist mithin geringer.

## Phase IV therapeutische Anwendung

Phase IV Studien sind besser als *Anwendungsbeobachtungen*, *Pharmakovigilanz- oder Marketingstudien* bekannt. Sie erfolgen nach der Zulassung, sind nicht mehr randomisiert oder kontrolliert, unterliegen insgesamt nicht dem strengen Regularium der Phase I bis III. Sie sind oft nicht mehr als Fallserien, jedenfalls in der Regel nur Beobachtungsstudien (siehe Studieneinteilung). Der Arzt verschreibt nach der Indikation das Medikament und meldet Nebenwirkungen, die vielleicht vorher (wegen zu kurzer Beobachtungszeit oder hierfür zu wenigen Patienten in Phase III) nicht aufgefallen sind. Ärzte werden für diesen Aufwand bezahlt – und oft nicht schlecht, was diese Art der „Anwendungsbeobachtung“ in die Kritik gebracht hat. Sie umfasst oft mehrere Tausend Patienten und kann im Prinzip so lange gemacht werden, wie ein Medikament auf dem Markt ist. Mitunter sind sie aber auch jenseits des Marketingaspektes sinnvoll, weil z.B. erstmals Patientengruppen (dann wenigstens unter Beobachtung) die Therapie erhalten, die bis Phase III unberücksichtigt geblieben waren; oft sind das Kinder und Schwangere. Oder es handelt sich um eine echte *Therapieoptimierungsstudie*, z.B. wenn eine Chemotherapie, die die Rückfälle bei einer Tumorerkrankung verringert, nun statt nach der Operation vor der Operation eingesetzt wird – etwa um zu testen, ob das die Lebenserwartung erhöht oder besser vertragen wird.

---

## Evidenzgrade / Evidenzlevel nach EBM\*

- Ia:** Evidenz aus mehreren RCTs oder deren Meta-Analyse.
- Ib:** Evidenz aus zumindest einer RCT.
- IIa:** Evidenz aus einer oder mehreren methodisch gut gemachten Studien, aber ohne randomisierte Zuordnung
- IIb:** Evidenz aus gut gemachter experimenteller Studie
- III:** Evidenz aus Beobachtungsstudien (z.B. Kohortenstudie oder Fall-Kontrollstudie)
- IV:** Expertenmeinung (eines einzigen, eines Komitees oder auch einer so genannten Konsensuskonferenz)

\* Es gibt auch andere Einteilungen (I-III), sie sind sich aber sehr ähnlich, am Anfang stehen immer viele RCTs, in der Mitte die nicht-randomisierten Studien, dann Beobachtungsstudien (manchmal heißen sie auch leider wenig präzise „klinische Erfahrungsberichte“), schließlich die wenig geschätzte Expertenmeinung.

Die Autorin Martina Lenzen-Schulte ist freie Medizinjournalistin und [Gutachterin des Medien-Doktor](#).

Dieser „Wegweiser“ ergänzt den Artikel von Martina Lenzen-Schulte „[Studien und Typen: Die Hackordnung der Glaubwürdigkeit \(Teil A+B\)](#)“ der Artikelserie „Praxisberichte“ des Medien-Doktor, einem medizinjournalistischen Monitoringprojektes des Lehrstuhls Wissenschaftsjournalismus an der TU Dortmund.

Link zum Artikel: <http://www.medien-doktor.de/sprechstunde/praxisberichte-1-studien-und-typen-die-hackordnung-der-glaubwuerdigkeit-teil-a>