

Arzneimittelstudie

Rainer Muehe und Dietrich Rothenbacher

1 Einleitung

Unter dem Begriff Arzneimittelstudien werden Studien verstanden, in denen interventionell oder nicht-interventionell klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln erforscht oder nachgewiesen werden und sich von einem vertretbaren Nutzen-Risikoverhältnis oder der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel überzeugt wird (AMG § 4). Arzneimittel werden im AMG, § 2 Abs. 1 folgendermaßen definiert: „(1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

Studien zu Arzneimittelleffekten haben vielfältige Ziele (Shein-Chung und Jen-Pei 2004), die in verschiedenen Phasen (I-IV) der Medikamentenentwicklung (Details siehe Teil I: Die Phaseneinteilung klinischer Studien) realisiert werden: Einmal muss eine toxische Wirkung ausgeschlossen sowie die Sicherheit des Arzneimittels (Tierversuche, Beobachtungsstudien, Sicherheitsanalysen in klinischen Studien) sowie die therapeutischen Effekte untersucht werden. Dies geschieht typischerweise in kontrollierten Studien, in denen der Effekt mit einer Vergleichsgruppe anhand

R. Muehe (✉)

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Schwabstraße 13,
89075 Ulm, Deutschland

E-Mail: rainer.muehe@uni-ulm.de

D. Rothenbacher

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Helmholtzstraße 22,
89081 Ulm, Deutschland

E-Mail: dietrich.rothenbacher@uni-ulm.de

einer Kontrolltherapie verglichen wird. Je nach Fragestellung sind diese Studien als Wirksamkeits-, Überlegenheits-, Äquivalenzstudien oder in anderen Studiendesigns durchzuführen (sog. Pivotalstudien zur Wirksamkeit in Phase III) (ICH 1998; Friedman et al. 2010). In diesem Kapitel soll das grundlegende Vorgehen in einer Arzneimittelstudie im Vordergrund stehen. Im wesentlichen Vorgehen unterscheiden sich Arzneimittelstudien aber nicht von anderen klinischen Studien zur Überprüfung von Therapien. Deshalb werden im Folgenden einige Studiendesigns beschrieben, wobei der Schwerpunkt auf der Durchführung von randomisierten klinischen Studien (randomised controlled trials, RCT) liegt (Schumacher und Schulgen 2008, s. Teil VI: Studiendesign). Es gibt bei der Planung, Durchführung und Auswertung viele – gerade auch ethische – Aspekte, die zu beachten sind (Karlberg und Speers 2010).

2 Notwendigkeit einer Kontrollgruppe und Vergleichbarkeit der Gruppen

Zur Untersuchung einer neuen Therapie ist es notwendig, eine Kontrollgruppe einzusetzen (ICH 2000). Wird nur eine Gruppe von Patienten bzw. Probanden mit einer neuen Therapie behandelt und beobachtet, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine beobachtete Besserung oder gar Heilung auch ohne die zu untersuchende Therapie entstanden sein könnte. Es können also nicht alle beobachteten Erfolge in der Behandlungsgruppe der Studientherapie zugerechnet werden. Die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme ist erst dann evident, wenn der Therapieerfolg mit dieser spezifischen Maßnahme statistisch gesehen größer ist als ohne diese spezifische Maßnahme. Die Evidenz einer solchen kontrollierten Studie wird durch Randomisierung und Verblindung noch wesentlich stärker.

Damit beobachtete Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs im Vergleich zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe tatsächlich nur auf die spezifische Studienbehandlung zurückgeführt werden können, muss statistische Vergleichbarkeit vorliegen 1) hinsichtlich der Struktur der Gruppen (Strukturgleichheit), 2) bei den Behandlungen mit Ausnahme der Prüftherapie (Behandlungsgleichheit) und 3) auch hinsichtlich der Beobachtung (Beobachtungsgleichheit). Dabei bedeutet statistisch gleich, dass sich die Gruppen möglichst wenig, jedoch höchstens zufällig unterscheiden.

3 Studienprotokoll

Allen Studien ist gemein, dass ein detailliertes Studienprotokoll vorhanden sein muss, in dem alle wichtigen Aspekte der Studie festgelegt werden. Eine Übersicht über die Punkte, die festzulegen sind, findet sich in der GCP-Verordnung (Gaus und

Chase 2007). Das Protokoll ist als Grundlage der Studie zwingend notwendig, da dies u. a. sowohl die Basis für die Beurteilung und Genehmigung als auch eine verbindliche Arbeitsgrundlage für alle Beteiligten darstellt.

4 Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial – RCT)

Mit dem Begriff RCT wird eine randomisierte, kontrollierte Studie bezeichnet. Dabei bedeutet „randomisiert“, dass die Patienten zufällig auf die Therapiegruppen aufgeteilt werden. Ziel dabei ist es, die Vergleichbarkeit der Gruppen bzgl. einflussreicher Störgrößen (Confounder) zu erhalten, in dem diese mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf beide Gruppen verteilt werden. Darüber hinaus ist eine Kontrollgruppe vorgesehen und zwingend notwendig („kontrollierte Studie“). Meist sind dies Phase III-Studien, die zur Zulassung, Wirksamkeits- oder Überlegenheitsprüfung von Therapien gegenüber der Kontrolltherapie eingesetzt werden. Im Idealfall ist eine solche Studie auch noch verblindet, um bewusste und unbewusste Einflüsse auf das Ergebnis auszuschließen.

5 Beobachtungsstudien

Im Rahmen von Arzneimittelstudien können auch Beobachtungsstudien implementiert werden. In diesem Studiendesign wird die Einteilung der Patienten nicht aktiv vorgenommen, sondern sie wird so beobachtet, wie sie vorgekommen ist. So können z. B. retrospektiv Patientenakten bzgl. zweier Arzneimitteltherapien in Form einer Fall-Kontroll-Studie miteinander verglichen oder kann der Ausgang einer Arzneimitteltherapie z. B. in Bezug auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Form einer prospektiven Kohortenstudie untersucht werden. Das Problem der möglicherweise nicht guten Vergleichbarkeit der Gruppen (Fälle gegen Kontrollen bzw. Patienten mit/ohne UAW) beschränkt die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse in Bezug auf die Kausalität durch die untersuchten Arzneimittel. Deshalb müssen bei diesem Studientyp immer zusätzliche Verfahren eingesetzt werden, um die Vergleichbarkeit von Gruppen zu gewährleisten. Meist sind dies multivariable statistische Analyseverfahren, die eine mögliche Ungleichverteilung potentieller Einflussfaktoren korrigieren. Ein wesentlicher Einsatzbereich bezieht sich auf die Untersuchung von Risikofaktoren sowie auf unerwünschte Therapieergebnisse wie z. B. seltene UAW's, die großer Fallzahlen bedürfen, oder auf Nebenwirkungen während der Schwangerschaft in prospektiven Registern. Die Einnahme erfolgt hier unabsichtlich in den ersten Wochen, in denen die Schwangerschaft noch nicht bekannt ist.

6 Anwendungsbeobachtung

Bei einer Anwendungsbeobachtung (AWB) handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, in der nach der Zulassung gemäß AMG § 4 „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für ihre Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert“ werden. Dabei sollen durch die Beobachtung von behandelten Patienten in der Praxis Erkenntnisse über Wirksamkeit und Nutzen über das Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Alltagsbedingungen gewonnen werden. In der Praxis bekommen z. B. auch ältere, multimorbide Patienten das Medikament verordnet, die oft aus der Studienpopulation ausgeschlossen sind. Auch seltene UAW's und weitere Langzeiteffekte können so beobachtet werden, die im Rahmen klinischer Studien auf Grund der geringen Fallzahl und des geringen Zeitrahmens meist nicht gewonnen werden können.

7 Versorgungsforschung

Studien in der Versorgungsforschung haben sich zum Ziel gesetzt, die Anwendung von Arzneimitteln/Therapien unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. In einem RCT wird meist eine künstliche Studiensituation durch die strenge Auswahl der Studienteilnehmer und die sehr stark standardisierte Therapie geschaffen, die im Alltag so oft nicht umgesetzt werden kann. Allerdings versucht man in der Versorgungsforschung mit Methoden wie Randomisierung eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen als in Beobachtungsstudien. Dementsprechend sind Studien in der Versorgungsforschung oft ein Kompromiss zwischen beiden Ansätzen. Die erzielten Therapieergebnisse können aber eher für die angedachten Patientengruppen verallgemeinert werden als die unter strengen Studiensituationen erzielten RCT-Ergebnisse. Somit ergänzen sich diese beiden Aspekte. Um einen genauen Eindruck über das Potential einer Therapie zu bekommen, sind somit kontrollierte als auch Versorgungsforschungsstudien notwendig.

8 Therapieoptimierung

Therapieoptimierungsstudien sind typischerweise Studien nach der Zulassung eines Medikamentes (Phase IV), in denen systematisch nach Therapieoptimierung z. B. durch Kombination von Wirkstoffen bzw. Dosierungen gesucht wird. Das Ziel dieser Studien ist die fortlaufende Verbesserung der Diagnostik und Behandlung,

um für jede Erkrankung und ihre verschiedenen Risikogruppen die bestmögliche Therapie zu finden. Innerhalb dieses Optimierungsprozesses wird meist eine Standardtherapie mit zusätzlich zur Standardtherapie verabreichten Behandlungen verglichen. Diese Studien sind seit der 12. AMG-Novelle 2004 ebenfalls als klinische Studien zu werten und unterliegen somit denselben Regularien wie Zulassungsstudien. Diese Studien werden oft in der Verbesserung der Therapie im onkologischen Kontext eingesetzt, indem zugelassene Chemotherapeutika jeweils unter Studienbedingungen kombiniert werden. Dazu ist eine systematische Beobachtung der Studienteilnehmer notwendig.

9 Cross-Over-Studie

Eine Cross-Over-Studie ist ein spezieller Studientyp für Arzneimittelstudien. Dabei bekommt ein Patient/Proband die zu vergleichenden Arzneimittel in zeitlicher Abfolge verabreicht. Oft wird dieses Studiendesign eingesetzt, um die Effekte verschiedener Dosierungen eines Arzneimittels miteinander vergleichen zu können. Der Vorteil dabei ist, dass jeder Patient zusätzlich als eigene Kontrolle fungiert (verbundene Studien-/Datensituation) und dementsprechend die Vergleichbarkeit maximal gegeben ist. Die üblichen Störgrößen, die beim Gruppenvergleich berücksichtigt werden müssen, spielen hier keine Rolle. Ein Einsatz dieses Studiendesigns wird oft dadurch verhindert, dass nach Gabe eines Arzneimittels sich die Krankheitssituation des Patienten ändert und somit die Ausgangssituation für den Einsatz des zweiten Arzneimittels anschließend nicht vergleichbar ist. Deshalb wird dieses Studiendesign meist in chronischen Krankheitssituationen eingesetzt, in denen bisher nur Symptomlinderung, aber keine Heilung möglich ist (z. B. bei obstruktiven Lungenerkrankungen). Aus ethischer Sicht ist es hier oft den Patienten zumutbar, dass die Therapie für eine Weile ausgesetzt wird (Wash-Out-Phase), um eine vergleichbare Ausgangssituation der Symptomatik für beide Therapien zu erreichen. Aus statistischer Sicht benötigt dieses Studiendesign weniger Patienten als ein Parallelgruppendesign (RCT) für den Nachweis eines Unterschieds der Therapieeffekte, da die Vergleichbarkeit der beiden Messungen pro Patient ausgenutzt werden kann.

In Arzneimittelstudien der Phase I, in denen an gesunden Personen das Arzneimittel erstmals am Menschen geprüft wird, um die allgemeine Verträglichkeit und Sicherheit festzustellen, kann das Cross-Over-Studiendesign gut eingesetzt werden. Hier werden pharmakokinetische Aspekte der Verteilung des Wirkstoffes im Blut über die Zeit bei verschiedenen Dosierungen geprüft. Wenn die Auswaschphase jeweils lang genug ist, können am selben Probanden verschiedene Dosierungen/ Applikationsformen des Arzneimittels miteinander verglichen werden.

10 Fallzahlplanung

Ein wichtiger Aspekt in der Planungsphase einer Studie stellt die Fallzahlplanung dar (Cook und DeMets 2008). Zu wissen, wie viele Patienten in der Studie behandelt werden müssen, ist ein wichtiger Anhaltspunkt zur Prüfung der Möglichkeiten, die Studie durchzuführen. Gibt es im Studienzentrum genügend Patienten, die zur Teilnahme aufgefordert werden können, oder muss man eine multizentrische Studie planen? Wie viele Zentren müssen sich beteiligen?

In einer kontrollierten Studie wird die Fallzahl so bestimmt, dass die Hauptzielgröße einen signifikanten, vorher festgelegten Unterschied bezüglich der Therapieeffekte zwischen der neuen Therapie und der Kontrolltherapie bei festgelegtem Signifikanzniveau und Power entdeckt. Zur Planung der Fallzahl muss also die Zielgröße, der dafür geeignete statistische Test und der zu entdeckende Unterschied gewählt werden. Je nach Testverfahren sind noch weitere Vorinformationen, z. B. aus Vorstudien oder aus der Literatur, notwendig.

In Beobachtungsstudien ist die Fallzahl nicht so eindeutig festzulegen, da zum Therapievergleich komplexere statistische Verfahren (meist multiple Regressionsmethoden) zur Adjustierung der Confounder benötigt werden. So werden die Gruppen bzgl. der in der Regression eingesetzten Störgrößen mathematisch vergleichbar gemacht. Allerdings bräuchte man für eine genaue Fallzahl Informationen über die Verteilung der Störgrößen. Diese Information ist oft nicht gegeben. Deshalb werden oft Näherungsregeln, die an der Anzahl der in der Regression eingesetzten Variablen ansetzen, eingesetzt.

Wichtig ist, die genauen Angaben und Annahmen, die zur Fallzahlplanung geführt haben, im Studienprotokoll anzugeben, damit diese Überlegungen nachvollzogen und geprüft werden können. Eine Studie mit zu hoher Fallzahl ist unethisch, da in der unterlegenen Therapie unnötigerweise Patienten in die Studie aufgenommen werden. Aber auch eine zu geringe Fallzahl ist unethisch, da so eine eindeutige Erkenntnis über den Effekt der untersuchten Therapie nicht gewonnen werden kann.

11 Randomisierung

Mit dem Begriff Randomisierung wird die zufällige Zuteilung der Patienten in einer Studie zu den jeweiligen Behandlungsgruppen bezeichnet. Diese ist wichtig, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen (Strukturgleichheit) zu erhalten. Ist die Experimentalgruppe bis auf die Therapie vergleichbar mit der Kontrollgruppe, können eventuell am Ende der Studie beobachtete Therapieunterschiede nur durch die unterschiedlich eingesetzten Therapien entstanden sein, so dass der Effekt der neuen Therapie gegenüber der Kontrolltherapie quantifizierbar ist. Für die Interpretation der Studienergebnisse ist demnach diese Vergleichbarkeit extrem wichtig. Durch die Zufallszuteilung werden nicht nur die Patienten, sondern auch die zugehörigen Eigenschaften/Einflussgrößen wie z. B. Alter und Geschlecht zufällig

auf die Gruppen verteilt. Dabei hat die gleichmäßige Verteilung auf die Gruppen die höchste Wahrscheinlichkeit. Dieses Argument berechtigt zu der Annahme, dass in einer randomisierten Studie die Patientengruppen mit größter Wahrscheinlichkeit vergleichbar sind und keine systematischen Verzerrungen durch unterschiedliche Verteilung von Störgrößen (bekannten und unbekannten) das Studienergebnis beeinflussen können (s. Teil VI: Randomisierung).

12 Doppelblindstudie

Bei einer Doppelblindstudie handelt sich um eine Studie, in der die Patienten und die Behandler (Ärzte, Therapeuten) von der Information ausgeschlossen werden, welchen Wirkstoff der Patient bekommt. Diese Maßnahme berechtigt zu der Annahme, dass die erhobenen Daten nicht durch Suggestionseffekte, z. B. durch Erwartungshaltungen der Beteiligten, bewusst oder unbewusst beeinflusst werden. Dies kann zu systematisch verzerrten Informationen führen, wenn die Zielgrößen in der Studie subjektive Messungen oder Beobachtungen darstellen. Beispiele dafür sind die Messung von Schmerzen oder die Messung der Lebensqualität der Patienten. Diese sind naturgemäß subjektive Angaben der Patienten, die aber auch durch die Behandler z. B. in einer Befragungssituation beeinflusst werden könnten. Dies gilt insbesondere auch in Placebostudien, in denen die Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo – ein Medikament ohne Wirkstoff – erhalten. Um diese Effekte auszuschließen, wird die Verblindung vorgenommen.

Eine Verblindung ist in Arzneimittelstudien eher zu erreichen als in anderen Therapiestudien, da sich die einzunehmenden Medikamente oft gut eignen, verblindet zu werden. Die zu vergleichenden Arzneimittel, die in den beiden Gruppen eingesetzt werden, müssen u. a. bzgl. Aussehen, Geschmack, Verpackung gleich sein. Dieser Vorteil unverzerrter Studienergebnisse muss aber aus ethischen und Sicherheitsgründen entsprechend abgesichert eingesetzt werden. Um eine Gefährdung des Patienten in Krankheits- oder Unfallsituationen ausschließen zu können, muss die Information über das eingenommene Arzneimittel jederzeit erreichbar sein. Die Patienten müssen einen Patientenpass mit sich führen und an einer zentralen Stelle muss die Information über die eingesetzte Therapie jederzeit abrufbar sein. Eine Öffnung der Behandlungsinformation führt dann allerdings zum Ausschluss des Patienten aus der Studienanalyse.

Neben der doppelblinden Durchführung einer Studie kann eine Studie auch offen oder einfachblind durchgeführt werden. In einer offenen Studie wissen alle Beteiligten über die eingesetzten Therapien Bescheid. Falls die Zielgrößen objektiv gemessen werden können (z. B. standardisierte Laborwerte), sind Verzerrungen der Therapieergebnisse nicht zu erwarten. Sonst muss man bei der Interpretation der Studienergebnisse vorsichtig sein und diesen Umstand diskutieren. In einer Einfachblindstudie ist demnach eine Seite verblindet. Oft kann so durch die verblindete Befundung durch unabhängige Experten eine unverzerrte Erhebung der Zielgrößen

erreicht werden in einer ansonsten offenen Studie. Nachzuweisen ist, dass die Verblindung eingehalten wurde. Entsprechende Kontrollen und Dokumentationen sind vorzusehen, damit die Studienergebnisse entsprechend durch gute Datenqualität auch hochwertig interpretiert werden können.

13 Wirksamkeits- (Placebo)/Überlegenheitsnachweis

Um zu überprüfen, ob ein Arzneimittel überhaupt wirkt, muss der Therapieeffekt einer „Nichtbehandlung“ überlegen sein, d. h. der Effekt muss besser sein als die Selbstheilungskräfte des kranken Körpers (Bundesärztekammer 2010). Damit die Rahmenbedingungen der Studienbehandlung wie z. B. die Zuwendung des Behandlers, Hoffnungen und Ängste der Patienten, den Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe nicht verzerren, wird die Kontrollgruppe möglichst doppelblind mit einer Placebotherapie behandelt. Ein Placebo für ein Arzneimittel herzustellen ist für die meist kleine Charge, die in einer Arzneimittelstudie benötigt wird, sehr aufwendig und teuer. Um die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels in einer kontrollierten Studie nachweisen zu können, ist dieser Aufwand aber dringend notwendig.

Allerdings ist ein solcher placebokontrollierter Wirksamkeitsnachweis aus ethischer und regulatorischer Sicht nicht immer durchführbar. Unter anderem besagt die Deklaration von Helsinki, dass jeder Patient mit der bestmöglichen Therapie behandelt werden muss. Existiert ein anerkanntes und zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung eines Patienten in einer Studiensituation, ist ein Placeboeinsatz für die Kontrollgruppe schwer begründbar. In dieser Situation ist nur ein Überlegenheitsnachweis der neuen Therapie gegenüber der bestmöglichen bisher anerkannten Therapie möglich. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Kontrolltherapie ihrerseits den Wirksamkeitsnachweis bzw. Überlegenheitsnachweis gegenüber älteren Vergleichstherapien gezeigt hat.

14 Add-on

Eine Variante, die Wirksamkeit einer Therapie zu untersuchen, ist die der Add-on-Studie. Dabei kann die neue Therapie auf Basis einer Standardtherapie gegen Placebo verglichen werden. Da beide Gruppen dieselbe Standardtherapie bekommen, ist die Forderung der Deklaration von Helsinki nach bestmöglicher Therapie für alle Patienten erfüllt. Darüber hinaus wird die neue Therapie zusätzlich als Add-on in der Interventionsgruppe eingesetzt, in der Kontrollgruppe wird zusätzlich ein Placebo gegeben. Der Unterschied der Therapieeffekte zwischen beiden Gruppen kann so auf die neue Zusatztherapie zurückgeführt werden. Allerdings lässt sich dieser Therapieeffekt nicht direkt messen, sondern nur als Wechselwirkung bzw. in Kombination mit der Standardtherapie.

15 Äquivalenz-/Nichtunterlegenheitsstudie

Nicht selten wird nicht die Überlegenheit gegenüber einer Vergleichstherapie angestrebt, sondern man möchte zeigen, dass die neue Therapie in der Hauptzielgröße mindestens genauso gut ist, aber Vorteile in weiteren Bereichen hat wie z. B. weniger Nebenwirkungen, angenehmere Anwendung, nicht-invasive Verabreichung oder auch geringere Kosten. Diese Situation kann in einer Nichtunterlegenheitsstudie untersucht werden. Neben den sonstigen Festlegungen für die Planung und Auswertung einer Überlegenheitsstudie muss hier angegeben werden, welcher Bereich noch akzeptabel ist. Die neue Therapie sollte im Therapieeffekt besser oder gleich der Kontrolltherapie sein, darf aber im Rahmen des Nichtunterlegenheitsbereichs auch etwas schlechter abschneiden. Dieser Nichtunterlegenheitsbereich muss bei Studienplanung aus klinisch-inhaltlicher Sicht festgelegt werden. Ein zu groß gewählter Bereich könnte dazu führen, dass eine eigentlich unterlegene Therapie noch als akzeptabel angesehen wird.

Ein Spezialfall der Untersuchung einer Vergleichbarkeit von zwei Therapien stellt die Äquivalenzstudie dar. In dieser wird um den Therapieeffekt der Kontrollgruppe in beide Richtungen ein Äquivalenzbereich definiert, der den Bereich angibt, in dem beide Therapien als vergleichbar angesehen werden. So soll ausgeschlossen werden, dass die Werte der neuen Therapie wesentlich schlechter oder wesentlich besser als die der Kontrolltherapie sind. Dieser Studientyp wird z. B. bei der Untersuchung von Generika eingesetzt.

Für beide Studienansätze müssen spezielle statistische Tests und demnach auch spezielle Fallzahlplanungsmethoden eingesetzt werden. Für die Beantragung ist es wichtig, den gewählten Äquivalenzbereich anzugeben und klinisch zu motivieren, da davon die Fallzahl und Interpretation abhängt.

Schrifttum

- Bundesärztekammer (Hrsg) (2010) Placebo in der Medizin. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Cook TD, DeMets DL (2008) Introduction to statistical methods for clinical trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL (2010) Fundamentals of clinical trials. Springer, New York
- Gaus W, Chase D (2007) Klinische Studien: Regelwerke, Strukturen, Dokumente, Daten. Books on Demand, Norderstedt
- ICH (1998) E9: statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96
- ICH (2000) E10: choice of control group and related issues in clinical trials. CPMP/ICH/364/96
- Karlberg JPE, Speers MA (2010) Reviewing clinical trials: a guide to the ethics committee. Karlberg, Hong Kong
- Shein-Chung C, Jen-Pei L (2004) Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. Wiley, New Jersey
- Schumacher M, Schulgen G (2008) Methodik klinischer Studien. Springer, Berlin

Handbuch Ethik und Recht der Forschung am
Menschen

Lenk, C.; Duttge, G.; Fangerau, H. (Hrsg.)

2014, XXVIII, 675 S. 3 Abb., 1 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-642-35098-6