

## Methodik

# Reihe Epidemiologie 7: Geheimhaltung der Randomisierungslisten in randomisierten Studien: Wie man sich gegen Entschlüsselung wappnet

Kenneth F. Schulz\*, David A. Grimes

Family Health International, PO Box 13950, Research Triangle Park NC 27709, USA

Lancet 2002; 359: 614–18

Korrekte Randomisierung beruht auf einer angemessenen Geheimhaltung der Randomisierungsliste. Die Geheimhaltung sorgt dafür, dass Ärzte und Studienteilnehmer die nachfolgenden Zuteilungen nicht kennen. Ohne Geheimhaltung können auch korrekt erstellte Randomisierungslisten ausgehebelt werden. Dabei geht die so wichtige Eigenschaft der Verzerrungsfreiheit randomisierter, kontrollierter Studien mit höchst ärgerlichen Implementierungsproblemen einher. Häufig steht eine angemessene Geheimhaltung ärztlichen Neigungen entgegen, was bei denen, die Studien durchführen, zu Verdruss führt. Randomisierte, kontrollierte Studien sind Ärzten ein Grauel. Viele, die an Studien teilnehmen, kommen in Versuchung, die Zuteilungen zu entschlüsseln, und unterlaufen dadurch die Randomisierung. Für manche Studienärzte stellt die Entschlüsselung des Zuteilungsschemas eine viel zu große intellektuelle Herausforderung dar, als dass sie ihr widerstehen könnten. Ob ihre Motive nun harmloser oder boshafter Natur sind, in jedem Fall untergraben derlei Manipulationen die Validität einer Studie. Tatsächlich führt eine unzureichende Geheimhaltung im Durchschnitt zu übertriebenen Effektschätzern, doch mit Raum für Bias in beide Richtungen. Studienärzte sind in ihren Bemühungen um die Ent-

schlüsselung von Zuteilungslisten sehr erfinderisch, sodass Studienplaner bei ihren Planungsanstrengungen ebenso geschickt vorgehen müssen, um dies zu verhindern. Sie müssen ihre Studien durch eine angemessene Geheimhaltung der Behandlungszuteilung wirksam vor Selektionsbias und Confounding schützen. Vergleiche der Ausgangscharakteristika zu wichtigen prognostischen Variablen sollten angegeben werden. Hypothesentests für Ausgangscharakteristika sind dagegen überflüssig und könnten sogar Schaden anrichten, wenn sie Studienleiter dazu verleiten, Unausgewogenheiten hinsichtlich der Ausgangscharakteristika zu verschweigen. „Der Grund dafür, warum die kontrollierte Studie des Medical Research Council über Streptomycin zur Behandlung von Lungentuberkulose als Meilenstein betrachtet werden sollte, ist nicht, wie häufig vermutet wird, dass zur Generierung der Randomisierungsliste Zufallszahlentabellen verwendet wurden. ... Der Grund sind vielmehr die eindeutig beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen, die ergriffen wurden, um die Randomisierungsliste vor den an der Rekrutierung der Patienten beteiligten Personen geheim zu halten [1].“

Das erste Kernelement der Randomisierung in einer randomisierten, kontrollierten Studie ist die Generierung einer unvorhersagbaren Zuteilungsliste [2]. Das zweite wichtige Element, mit dem die Randomisierung in einer Studie steht und fällt, ist die praktische Umsetzung dieser Liste [3,4], die zu-

mindest bis zur endgültigen Zuteilung der Patienten zu ihren Gruppen geheim gehalten werden sollte (*allocation concealment*, unvorhersagbare Zuteilung). Als direkte Konsequenz aus der Randomisierung enthalten die meisten Berichte über randomisierte, kontrollierte Studien in der ersten Tabelle eine Be-

schreibung der Ausgangscharakteristika der Vergleichsgruppen [5]. Darin sollten die Studienpopulationen beschrieben und die jeweiligen Ausgangswerte der Studiengruppen verglichen werden, sodass der Leser ihre Vergleichbarkeit beurteilen kann [5]. In diesem Beitrag geht es hauptsächlich

\*Zuschriften an: Dr. Kenneth F. Schulz  
E-Mail: [KSchulz@fhi.org](mailto:KSchulz@fhi.org) (K.F. Schulz).

um die richtige Vorgehensweise zur Geheimhaltung der Randomisierungslisten sowie die Darstellung der Ausgangscharakteristika.

## Geheimhaltung der Randomisierungslisten

Forscher haben vielfach falsche Vorstellungen von einer unvorhersagbaren Zuteilung. Die angemessene Geheimhaltung der Randomisierungsliste gewährleistet die präzise Implementierung einer zufälligen Zuteilungsliste ohne vorherige Kenntnis der Behandlungszuteilungen. Der Begriff „Concealment“ bezieht sich auf das Verfahren, das zur praktischen Anwendung [4], nicht zur Generierung der Randomisierungsliste eingesetzt wird. Trotzdem wird die Geheimhaltung der Zuteilung gelegentlich mit Exkursen über Münzwurf oder Zufallszahlentabellen erörtert. Das entspricht allerdings einem methodischen Gedankensprung; die Geheimhaltung der Zuteilung ist wohl zu unterscheiden von der Erstellung der Randomisierungsliste. Zu allem Überfluss wird manchmal die Geheimhaltung der Randomisierungsliste auch mit der Verblindung der Behandlungen verwechselt [3,4,6].

Ohne angemessene Geheimhaltung kann sogar eine zufällige, unvorhersagbare Zuteilung unterlaufen werden [4,7,8]. Die Kenntnis der nachfolgenden Zuteilung kann dazu führen, dass bestimmte Patienten aufgrund ihrer Prognose ausgeschlossen werden, weil sie nach subjektiver Einschätzung in die falsche Gruppe randomisiert würden. Außerdem kann das Wissen um die nächste Zuteilung bewirken, dass manche Teilnehmer den subjektiv gesehen „richtigen“ Gruppen zugeteilt werden, was problemlos dadurch bewerkstelligt werden könnte, dass die Aufnahme eines Teilnehmers in die Studie verzögert wird, bis die nächste „richtige“ Zuteilung an der Reihe ist. Die Vermeidung eines solchen systematischen Fehlers (Bias) hängt davon ab, ob man verhindern kann, dass die Behandlungszuteilung vorher bekannt wird. Die Geheimhaltung der Randomisierungsliste gewährleistet, dass diejenigen, die die

Teilnehmer in eine Studie aufnehmen, keine Kenntnis der nachfolgenden Zuteilungen erlangen. Die Entscheidung über Aufnahme oder Ablehnung eines Teilnehmers sowie das Einholen der Einverständniserklärung sollte in Unkenntnis der nachfolgenden Zuteilung erfolgen [9].

## Die Bedeutung der unvorhersagbaren Zuteilung

Die Ergebnisse von vier empirischen Untersuchungen [4,10–12] haben gezeigt, dass der Schätzer des Therapieeffekts in Studien mit unzureichender oder unklarer Geheimhaltung der Randomisierungsliste um bis zu 40% höher lag als in Studien mit angemessener Geheimhaltung der Behandlungszuteilung. Schlecht durchgeführte Studien zeigten eine Tendenz zu übertriebenen Behandlungseffekten. Außerdem ergab sich bei den Studien mit der schlechtesten Geheimhaltung eine stärkere Heterogenität der Ergebnisse, d.h. die Ergebnisse zeigten gegenüber den Schätzern aus besseren Studien starke Abweichungen nach oben und unten [4]. Diese Ergebnisse liefern die empirische Evidenz, dass sich durch eine unzureichende Geheimhaltung der Behandlungszuteilung systematische Fehler (Bias) in Studien einschleichen können.

Tatsächlich sollte eine randomisierte (unvorhersagbare) Zuteilung ohne angemessene Geheimhaltung der Zuteilungsliste kaum Wirkung entfalten. Nehmen wir einmal an, die Studienleiter erstellen mit Hilfe einer Zufallszahlentabelle eine korrekte Randomisierungsliste, die sie anschließend aber am Schwarzen Brett aushängen, sodass alle an der Studie Beteiligten über die nachfolgenden Zuteilungen Bescheid wissen. Genauso gut könnte man die Randomisierungsliste praktisch umsetzen, indem man die Karten, die Hinweise auf die Zuteilung geben, in durchsichtige Umschläge steckt. Ein solch inadäquates Geheimhaltungsverfahren ließe sich einfach entschlüsseln, wenn man die Umschläge gegen helles Licht hält. Mit Hilfe des Schwarzen Bretts wie auch der Umschläge könnten die für die Aufnahme der Patienten

verantwortlichen Mitarbeiter die nachfolgenden Behandlungszuteilungen ermitteln und die Patienten mit einer besseren Prognose in die experimentelle Gruppe und die Patienten mit einer ungünstigeren Prognose in die Kontrollgruppe dirigieren oder umgekehrt. Auf diese Weise können sich trotz einer korrekt generierten Randomisierungsliste systematische Fehler in die Studie einschleichen [7].



Entschlüsselung der Behandlungszuteilung

Deshalb sollte man sowohl für eine angemessene Erstellung als auch eine adäquate Geheimhaltung der Randomisierungspläne sorgen [3,4,13]. Fehler bei der Generierung oder der Geheimhaltung der Behandlungszuteilung können die Randomisierung beeinträchtigen und zu falschen Ergebnissen führen. So könnten die Ergebnisse einer Studie beispielsweise auf einen großen Behandlungseffekt schließen lassen, der in Wirklichkeit lediglich ein verzerrtes Zuteilungsverfahren reflektiert, oder es ließe sich kein Effekt nachweisen, obwohl in Wirklichkeit eine schädliche Wirkung vorliegt. Überdies könnten die Ergebnisse einer solchen Studie größeren Schaden verursachen als vergleichbare Ergebnisse einer eindeutigen Beobachtungsstudie [14]. In Beobachtungsstudien rechnet man nämlich im Allgemeinen mit systematischen Fehlern, räumt solche auch ein und versucht, ihnen bei der statistischen Auswertung und

abschließenden Interpretation Rechnung zu tragen. Umgekehrt geht man bei Studien, die als randomisiert bezeichnet sind, davon aus, dass sie frei von Bias sind, und kaschiert ihre potenziellen Schwächen häufig durch eine unzureichende Berichterstattung [3,13].

In der Folge führt die Glaubwürdigkeit randomisierter, kontrollierter Studien zu schnelleren und einschneidenderen Veränderungen im klinischen oder präventiven Handeln, die, gestützt auf eine entsprechend beeinträchtigte Studie, zur Vergeudung knapper Gesundheitsressourcen oder, schlimmer, zu gesundheitlichen Schäden führen. Die wohlverdiente Glaubwürdigkeit randomisierter, kontrollierter Studien erzeugt also indirekt Verantwortung. Aus unzureichend randomisierten Studien können leicht Fehleinschätzungen erwachsen.

### **Persönliche Erfahrungen mit der Entschlüsselung von Randomisierungslisten**

Die Ergebnisse empirischer Untersuchungen [4,10–12] lassen darauf schließen, dass Studienleiter die Randomisierung manchmal unterlaufen, wobei sie ein solches Vorgehen aber nur selten dokumentieren. Wenn Studienärzte in epidemiologischen Workshops jedoch anonym zu diesem Thema befragt wurden, berichteten viele von ihnen über Fälle, in denen Randomisierungspläne sabotiert worden waren [7].

In den jeweiligen Erzählungen über diese Fälle wird eine Vielzahl von einfachen bis hin zu komplizierten Vorgehensweisen beschrieben [7]. Die meisten Randomisierungslisten konnten von Studienärzten einfach deshalb entschlüsselt werden, weil die Geheimhaltungsmethoden unzureichend waren. Die Studienärzte gaben beispielsweise zu, die Aufnahme von Teilnehmern oder deren Zuteilung zu bestimmten Studiengruppen geändert zu haben, nachdem sie die nachfolgenden Zuteilungen herausgefunden hatten, weil diese entweder am Schwarzen Brett ausgehängt worden waren oder sichtbar gemacht werden konnten, wenn

man die durchscheinenden Umschläge gegen helles Licht hielt. Manche berichteten auch, dass sie unversiegelte Randomisierungsumschläge aufgemacht, Gewichtsunterschiede zwischen den Umschlägen erspürt oder – bei nicht nummerierten Umschlägen – einfach so viele geöffnet hätten, bis sie auf die gewünschte Zuteilung stießen.

Bei besseren Geheimhaltungsmethoden fiel den Studienärzten die Entschlüsselung schwerer [7]. Dennoch gab es letzten Endes immer wieder jemanden, dem es gelungen war, nahezu alle möglichen Geheimhaltungsverfahren zu „knacken“. Um die Zuteilungen zu entschlüsseln, halten manche Ärzte beispielsweise die fortlaufend nummerierten, undurchsichtigen, versiegelten Umschläge unter starke Glühlampen, wie sie in der Radiologie verwendet werden. Bei Studien mit zentraler Randomisierung hatten einige der Studienärzte die Randomisierungszentrale angerufen, um die nächsten paar Zuteilungen auf einmal abzurufen, und sie zumindest in einigen Fällen auch erhalten. Bei Studien mit fortlaufend nummerierten Arzneimittelbehältern etwa war es manchmal gelungen, die Zuteilungen nach dem Aussehen der Etiketten auf den Behältern zu ermitteln. Eine Studienärztin hatte es schon aufgegeben, die Etikettierung zu entschlüsseln, bis sie beobachtete, wie ein Dienst habender Arzt spät abends die Aktenordner des Studienleiters nach der Randomisierungsliste durchstöberte. Es illustriert ihre Naivität und Ahnungslosigkeit bezüglich methodischer Fragen, dass ihr erster Gedanke war, wie clever dieser Arzt doch sei, und nicht, dass ein solches Vorgehen wahrscheinlich zur Verzerrung der Studienergebnisse führen könnte.

Obwohl sich Studienärzte theoretisch darüber im Klaren sind, wie wichtig biasfreie Forschung ist, so gelingt es ihnen – wenn sie selbst an einer Studie beteiligt sind – doch nicht immer, Objektivität zu wahren. Möglicherweise hätten sie es gerne, dass bestimmte Patienten von einer der Therapien profitieren oder dass die Studienergebnisse ihre Annahmen bestätigen. Deshalb vereiteln in korrekt durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien

bestimmte Verfahrensweisen die Absichten der Ärzte und verärgern somit diejenigen, die die Studie durchführen [7,15,16].

Manche Forscher legen es auch darauf an, ihre Ergebnisse absichtlich zu sabotieren. Allerdings lassen viele Versuche zur Entschlüsselung von Randomisierungslisten wohl einfach darauf schließen, dass Studienärzte sich nicht bewusst sind, welche wissenschaftlichen Konsequenzen ein solches Vorgehen mit sich bringt. Überdies können manche auch der intellektuellen Versuchung, Randomisierungspläne zu entschlüsseln, einfach nicht widerstehen. Schon Oscar Wilde schrieb: „Die einzige Möglichkeit, eine Versuchung zu überwinden, ist ihr nachzugeben.“ Ganz gleich, ob nun von harmlosen Motiven getrieben oder nicht, eine solche Manipulation untergräbt die Validität einer Studie. Studienleiter müssen sich im Klaren sein, dass der Mensch von Natur aus neugierig ist, und entsprechende methodologische Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Eine angemessene Geheimhaltung der Randomisierungsliste verhindert Manipulationen und schützt Studien vor Selektionsbias und Confounding [7,15,16].

Die Erstellung eines geeigneten Randomisierungsplans kostet Zeit und Mühe und will wohlüberlegt sein, und diese Aufgabe kann ohne gründliche Prüfung des Endprodukts nicht einfach delegiert werden. Studienärzte sind in ihren Bemühungen um die Entschlüsselung von Randomisierungslisten sehr gewieft, sodass die Planer der Studie bei ihren Planungsanstrengungen ebenso raffiniert vorgehen müssen, um solches zu verhindern.

### **Worauf man in Bezug auf die Geheimhaltung achten sollte**

In der Forschung betrachtet man folgende Verfahren zur Geheimhaltung von Randomisierungslisten als angemessen: fortlaufend nummerierte, undurchsichtige, versiegelte Umschläge; kontrollierte Randomisierung durch die Krankenhausapotheke; nummerierte oder kodierte Behälter; zentrale Randomisierung – z.B. per Telefon über eine Studienzentrale – oder andere

überzeugende Geheimhaltungsvorkehrungen, etwa eine sichere computer-gestützte Methode [3,4,17].

Diese Kriterien gewährleisteten methodologische Mindeststandards, die allerdings nur von etwa einem Viertel der Studien erfüllt werden [3,17]. Folglich kann sich ein Leser glücklich schätzen, wenn er bei der Beurteilung der Geheimhaltung anhand veröffentlichter Studienberichte feststellt, dass solche Standards einigermaßen erfüllt sind (Kasten 1) [18–23]. Eigentlich sollten diese Mindeststandards aber noch übertroffen werden. Wenn Forscher Beschreibungen liefern, die nicht nur den Mindeststandard erfüllen, sondern auch Elemente enthalten, die höheren Anforderungen standhalten, kann sich der Leser schon eher darauf verlassen, dass Selektionsbias und Confounding vermieden werden konnten (Kasten 2).

### Kasten 1: Beschreibungen unvorhersagbarer Behandlungszuteilungen

„... bei der kodierte Nummern mit der Medikamentenzuteilung kombiniert wurden. Jeder aus zehn Nummern bestehende Block wurde von der Randomisierungszentrale an die im jeweiligen Studienzentrum für die Randomisierung verantwortliche Person weitergegeben. Diese Person (ein Apotheker oder eine Krankenschwester, die nicht in die Versorgung der Studienpatienten eingebunden und nicht vom Studienleiter des jeweiligen Studienzentrums abhängig sind) war für die Zuteilung, Vorbereitung und Dokumentation der Studieninfusion verantwortlich. Die Studieninfusion wurde an einem separaten Ort zubereitet und der für den Patienten zuständigen Krankenschwester alle 24 Stunden ausgehändigt. Die Krankenschwester verabreichte dem Patienten die Lösung mit der richtigen Infusionsrate. Dadurch wurde der Randomisierungsplan gegenüber dem gesamten Betreuungspersonal, allen Stationsärzten sowie den anderen wissenschaftlichen Mitarbeitern geheim gehalten [18].“

„... wurden in fortlaufend nummerierten, versiegelten und undurchsichtigen

Umschlägen vom Krankenhausapotheker der beiden Zentren aufbewahrt“ [19].

„Die Behandlungen wurden zentral zugeteilt, nachdem die Erfüllung der Einschlusskriterien telefonisch verifiziert worden war ...“ [20].

„Die Randomisierung erfolgte durch die Krankenhausapotheke des Glenfield Hospital, die auch für die Verteilung der Studienpräparate sorgte und die Studiencodes verwahrte, welche nach Beendigung der Studie bekannt gegeben wurden“ [21].

„Die verschiedenen Placebo- und Therapieblöcke wurden dann mit einer Medikationsnummer versehen und den Patienten der Reihe nach zugeteilt. Es wurden zwei Kopien der Randomisierungsliste angefertigt: eine davon für die Verpackungsabteilung, ..., die Medikation wurde in Blisterpackungen mit je 20 Kapseln zur morgendlichen und abendlichen Einnahme über 10 Tage geliefert. Diese Blisterpackungen wurden in etikettierten Schachteln geliefert, d.h. eine Schachtel pro Patient und pro Dosis“ [22].

„Die Teilnehmer wurden anhand einer computergenerierten Liste randomisiert, die zentral aufbewahrt wurde, so dass kein Studienzentrum die Behandlungszuteilung der einzelnen Patienten kannte. Für jeden Patienten waren entsprechend markierte Kapselbehälter bestimmt, wobei für den Fall, dass der Studienarzt eine Erhöhung der Dosis auf 15 mg oder 20 mg Sibutramin bzw. Placebo verordnen sollte, zusätzliche Behälter bereitgestellt wurden“ [23].

Verfahren, bei denen Umschläge zum Einsatz kommen, sind angesichts des menschlichen Einfallsreichtums mani-

pulationsanfälliger als andere Vorgehensweisen und gelten deshalb als suboptimale Methode der Geheimhaltung [24]. Wenn dennoch Umschläge verwendet werden, sollte der Studienleiter, um Geheimhaltung zu gewährleisten, den Zuteilungsprozess daher sorgfältig planen und überwachen. Abgesehen von der Verwendung fortlaufend nummerierter, undurchsichtiger, versiegelter Umschläge sollte sichergestellt werden, dass die Umschläge vorher nummeriert und der Reihe nach geöffnet werden, und zwar erst dann, wenn der Name des Studienteilnehmers sowie weitere Angaben auf dem entsprechenden Umschlag vermerkt sind [25]. Ferner empfehlen wir den Gebrauch von druckempfindlichem oder Durchschlagpapier im Innern des Umschlags. So werden die Daten auf die entsprechende Zuteilungskarte übertragen, wodurch ein wertvoller Audit Trail generiert wird. Eine Pappeinlage oder Aluminiumfolie im Umschlaginnern verhindert, dass man die Zuteilungen unter hellem Licht sehen kann.

Auch durch die Apotheken kann es zu Problemen sowohl bezüglich der Geheimhaltung als auch der Erstellung der Randomisierungsliste kommen. Obwohl die Geheimhaltungsmechanismen in den Studien, in denen die Behandlungszuteilung durch die Apotheke erfolgte, generell als akzeptabel eingestuft wurden [3,4,17], weiß man nicht, ob die Apotheker in diesen Studien die Randomisierungsmethoden angemessen befolgen. Dazu müsste angegeben sein, welche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen worden waren. Uns sind Fälle bekannt, in denen Apotheker gegen Zuteilungspläne verstießen [7]. Beispielsweise berechnete eine große Apotheke bei einem Studienprojekt für

#### Beispiel für eine Tabelle mit korrekter Angabe der Ausgangscharakteristika

Variable	Antibiotikagruppe (n = 116)	Placebogruppe (n = 129)
Alter (Mittelwert [SD]) (Jahre)	30.2 (5.2)	31.1 (5.9)
Gewicht (Median [25. bzw. 75. Perzentil]) (kg)	141 (122; 181)	144 (123; 188)
Nullipara (Anzahl, %)	62 (53%)	63 (49%)
Frühere PID (entzündliche Beckenerkrankungen) (Anzahl, %)	24 (21%)	28 (22%)

die Randomisierung pro Teilnehmer US-\$150. Im Studienverlauf ging nun der Apotheke über das Wochenende eines der beiden Vergleichsmedikamente aus. Um eine Verzögerung bei der Rekrutierung zu vermeiden, teilte man deshalb alle neu aufgenommenen Teilnehmer dem anderen Medikament zu. Ferner wissen wir von einer Apotheke, die die Patienten den Gruppen alternierend zuteilte. Studienleiter sollten nicht davon ausgehen, dass Apotheker und andere an ihren Studien beteiligte Personen mit der Methodik randomisierter, kontrollierter Studien vertraut sind. Sie müssen dafür sorgen, dass ihre Forschungspartner die Studienmethoden korrekt befolgen. Abgesehen von der Erfüllung der Mindestkriterien hätte der Leser größeres Vertrauen in die Studienergebnisse, wenn erkennbar wäre, dass die Studienleiter den Zuteilungsmechanismus der Apotheke selbst angeordnet bzw. überprüft haben.

Die Verwendung fortlaufend nummerierter Behälter verhindert die vorherige Kenntnis der Behandlungszuteilung, aber nur dann, wenn Studienleiter entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Zusätzlich zu den Mindestkriterien sollten die Autoren von Studienberichten weitere methodische Einzelheiten spezifizieren. Die Versicherung, dass alle Behälter manipulationsicher und gleich schwer waren, gleich aussahen und ein Audit Trail erstellt wurde (wie etwa das Beschriften der leeren Flaschen oder Behälter mit den Namen der jeweiligen Teilnehmer), würde dem Leser dabei helfen zu beurteilen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Geheimhaltung der Zuteilung erfolgreich war. Auch wenn die zentrale Randomisierung nach wie vor als ausgezeichnete Methode zur Geheimhaltung der Behandlungszuteilung gilt, müssen im Rahmen der Studie wirksame Maßnahmen ergriffen und befolgt werden. Zumindest sollten aber Angaben darüber gemacht werden, wie der Kontakt hergestellt wurde (z.B. per Telefon, Fax oder E-mail), welche Maßnahmen ergriffen wurden, um sicherzustellen, dass die Aufnahme in die Studie vor der Randomisierung erfolgte, und ob eine gründliche Schulung

der Mitarbeiter der Randomisierungszentrale erfolgt ist. Auf all diese Punkte sollte eingegangen werden, wenn man eine Studie durchführt oder einen Studienbericht verfasst [7,13].

Aber auch andere Methoden können zur Gewährleistung einer angemessenen Geheimhaltung genügen. Der Leser sollte nach Beschreibungen suchen, die ihn von der Unvorhersagbarkeit der Behandlungszuteilung überzeugen. So könnte zum Beispiel ein sicheres, computergestütztes Verfahren die Geheimhaltung dadurch gewährleisten, dass die Zuteilungen so lange zurückgehalten werden, bis die Aufnahme eines Teilnehmers in die Studie zugesagt und bestätigt wurde. Wahrscheinlich wird man zukünftig immer häufiger auf solche automatisierten Zuteilungssysteme zurückgreifen [26,27]. Ein einfaches Computersystem, das die Zuteilungen lediglich speichert oder sie nur auf einfache Art schützt, könnte sich allerdings als ebenso transparent erweisen wie das Aushängen der Randomisierungsliste am Schwarzen Brett. Bei der Beschreibung des Geheimhaltungsmechanismus sollten die Studienleiter zu erkennen geben, dass sie wissen, welches Prinzip der Geheimhaltung zugrunde liegt und inwieweit ihre Methode dem Standard entspricht.

Häufig wird noch nicht einmal ein Minimum an Informationen über die Geheimhaltung mitgeteilt, was dem Leser die Bewertung randomisierter, kontrollierter Studien schwer macht. In 93% der dermatologischen Studienberichte [28], in 89% der Studien über rheumatoide Arthritis [29], in 48% der in geburtshilflichen und gynäkologischen Fachzeitschriften veröffentlichten Studien [3] sowie 45% der Studien in allgemeinmedizinischen Fachzeitschriften [17] war der Mechanismus für die Zuteilung zu den Interventionen nicht angegeben. Glücklicherweise bessert sich die Situation allmählich, denn immer mehr medizinische Fachzeitschriften geben für randomisierte, kontrollierte Studien Berichtstandards vor [5,13,30]. Außerdem könnten sich angesichts dieser Entwicklung mehr Studienleiter veranlasst sehen, methodisch robuste Studien zu planen und durchzuführen.

## Vergleich der Ausgangswerte

Auch wenn eine Randomisierung systematische Fehler vermeiden hilft, führt sie nicht notwendigerweise zu Gruppen, die hinsichtlich der prognostischen Faktoren genau ausgeglichen sind. In den Interventionsgruppen bleiben zufallsbedingte Unterschiede bestehen, es kommt zu einer zufälligen Unausgewogenheit. Statistische Tests tragen diesen zufälligen Unterschieden jedoch Rechnung. Die den Signifikanztests zugrunde liegende Randomisierung ist von (bekannten und unbekanntem) prognostischen Faktoren unabhängig [31]. Trotzdem sollten Forscher die Verteilung der Ausgangscharakteristika nach Behandlungsgruppe angeben, am besten in Tabellenform (siehe z.B. die Tabelle unten). Diese Angaben beschreiben die hypothetische Population, auf die sich die Studie bezieht, und ermöglichen es dem Leser, sich ein Bild davon zu machen, ob die Ergebnisse auf andere Populationen übertragbar sind [32]. Außerdem können Ärzte daraus Rückschlüsse auf bestimmte Patienten ziehen [5].

Eine Tabelle mit Angaben zu den Ausgangswerten der Studienteilnehmer gestattet es dem Leser auch, die Studiengruppen hinsichtlich wichtiger demographischer und klinischer Charakteristika zu Beginn der Studie miteinander zu vergleichen. Besorgniserregend ist in unseren Augen allerdings die häufig vorkommende unangemessene Anwendung von Hypothesentests zum Vergleich von Patientencharakteristika – z.B. *p*-Werte in den Tabellen [3,17,33,34]. Mit solchen Tests lässt sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die beobachteten Unterschiede zufallsbedingt sind. In korrekt randomisierten Studien sind jedoch alle beobachteten Unterschiede *per definitionem* zufallsbedingt. „Ein solches Vorgehen ist“, wie Altman meint, „eindeutig absurd“ [34].

Hypothesentests in Bezug auf die Ausgangscharakteristika sind womöglich nicht nur unnötig, sondern richten sogar Schaden an. Forscher, die Hypothesentests durchführen, um die

Ausgangscharakteristika ihrer Teilnehmer zu vergleichen, berichten weniger signifikante Ergebnisse als nach dem Zufallsprinzip zu erwarten wären [3,17]. Eine plausible Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass manche Studienleiter signifikante Unterschiede möglicherweise bewusst nicht angeben, weil sie der Meinung sind, dass sie die Glaubwürdigkeit ihres Studienberichts durch Zurückhalten dieser Information erhöhen. Hypothesentests sind nicht nur überflüssig, sondern können sich sogar nachteilig auswirken, wenn sie Studienleiter indirekt dazu verleiten, Angaben zu ungleichen Ausgangswerten zu unterdrücken.

### Worauf man bei den Ausgangscharakteristika achten sollte

Zu wichtigen prognostischen Variablen sollten Vergleiche der Ausgangswerte angegeben werden. Der Leser sollte nach Vergleichen suchen, bei denen die prognostische Stärke der gemessenen Variablen und die Größe der zufallsbedingten Ungleichheiten berücksichtigt werden, und nicht etwa nach zu Studienbeginn durchgeführten statistischen Signifikanztests [34]. Als geeignetes Format für die Präsentation von Ausgangscharakteristika bieten sich Tabellen an (siehe Tabelle). Kontinuierliche Variable wie Alter und Gewicht sollten dabei unter Angabe von Durchschnittswerten und einem Streuungsmaß (meist Mittelwert mit Standardabweichung) dargestellt werden. Bei asymmetrischer Verteilung der Daten eignen sich zur Beschreibung eher Median und Perzentile (z.B. der Quartilsabstand). Die Streuung sollte nicht anhand von Standardfehlern und Konfidenzintervallen beschrieben werden, da diese nicht aus der deskriptiven Statistik, sondern aus der Inferenzstatistik stammen [5]. Bei qualitativen Variablen sollten absolute und relative Häufigkeiten angegeben werden [5].

Etwaiger zufälliger Unausgewogenheit wird bei der Analyse durch statistische Tests Rechnung getragen. Trotzdem kann die Adjustierung nach zufälligen Unterschieden, korrekt geplant und durchgeführt, zu einem genaueren Ergebnis führen [35]. Man sollte alle Ad-

justierungen angeben und beschreiben, wie und warum nach bestimmten Kovariablen adjustiert wurde.

### Fazit

Eine korrekte Randomisierung ist die einzige Möglichkeit, Selektionsbias und Confounding zu vermeiden. Paradoxerweise geht dabei die so wichtige Eigenschaft der Verzerrungsfreiheit randomisierter, kontrollierter Studien mit höchst ärgerlichen Implementierungsproblemen einher. Randomisierte, kontrollierte Studien laufen der Natur des Menschen zuwider, weil sie seinen ärztlichen Vorstellungen nicht entsprechen. Folglich sind viele, die an der Durchführung von Studien beteiligt sind, versucht, die Randomisierung zu unterlaufen, wenn sich ihnen die Gelegenheit bietet, die Zuteilungen zu entschlüsseln. Um die Auswirkungen dieser menschlichen Neigung zu minimieren, müssen Studienärzte der Geheimhaltung der Randomisierungslisten besondere Aufmerksamkeit widmen. Eine angemessene Randomisierung steht und fällt mit einer ausreichenden Geheimhaltung der Behandlungszuteilung.

Unser Dank gilt Willard Cates und David L. Sackett für ihre hilfreichen Kommentare zu einer früheren Version dieses Artikels. Ein Großteil des Materials entstammt einer mehr als 15-jährigen Lehrtätigkeit im Rahmen des Berlex Foundation Faculty Development Course.

**Anmerkung der Redaktion:** Die Übersetzung dieses Artikels erfolgte durch Frau Karin Beifuss (Stuttgart), die fachliche Bearbeitung übernahm Frau Gerta Rücker (IMBI – Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg). Beiden sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

### Literatur

- [1] Chalmers I. Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol* 2001;30:1156–64.
- [2] Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials:

- chance, not choice. *Lancet* 2002;359:515–519. Deutsch:ZaeFQ2007;101:xxx–xxx.
- [3] Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994;272:125–8.
- [4] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.
- [5] Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663–94.
- [6] Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomised trials. *Ann Intern Med* 2002;136:254–9.
- [7] Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995;274:1456–8.
- [8] Pocock S. Statistical aspects of clinical trial design. *Statistician* 1982;31:1–18.
- [9] Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Berrier J, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline, I: control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med* 1987;6:315–28.
- [10] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609–13.
- [11] Kjaergard L, Villumsen J, Gluud C. Quality of randomised clinical trials affects estimates of intervention. Abstracts for Workshops and Scientific Sessions, 7th International Cochrane Colloquium.
- [12] Juni P, Altman D, Egger M. Assessing quality of controlled trials. *BMJ* 2001;323:42–6.
- [13] Moher D, Schulz KF, Altman DG, Lepage L. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports or parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–4.
- [14] Torgerson DJ, Roberts C. Understanding controlled trials: randomisation methods—concealment. *BMJ* 1999;319:375–6.
- [15] Schulz KF. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. *CMAJ* 1995;153:783–6.
- [16] Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996;348:596–8.
- [17] Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990;335:149–53.
- [18] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139–43.

- [19] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- [20] Anon. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
- [21] Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5.
- [22] McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
- [23] James WP, Astrup A, Finan N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356:2119-25.
- [24] Meinert CL. *Clinical trials: design, conduct, and analysis*. New York: Oxford University Press; 1986.
- [25] Bulpitt C. *Randomised controlled clinical trials*. Netherlands: Martinus Nijhoff; 1983.
- [26] Dorman K, Saade GR, Smith H, Moise Jr. KJ. Use of the world wide web in research: randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2000;96:636-9.
- [27] Haag U. Technologies for automating randomized treatment assignment in clinical trials. *Drug Inform J* 1998;118:7-11.
- [28] Adetugbo K, Williams H. How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature? *Arch Dermatol* 2000;136:381-5.
- [29] Gøtzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials* 1989;10:31-56.
- [30] Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001; 285:1992-5.
- [31] Fisher RA. *The design of experiments*. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1966.
- [32] Lachin JM. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Control Clin Trials* 1988;9:289-311.
- [33] Senn S. *Statistical issues in drug development*. Chichester: John Wiley and Sons; 1997.
- [34] Altman D. Comparability of randomised groups. *Statistician* 1985;34:125-36.
- [35] Lavori PW, Louis TA, Bailar 3rd. JC, Polansky M. Designs for experiments: parallel comparisons of treatment. *N Engl J Med* 1983;309:1291-9.

## Bundesärztekammer plädiert für bundeseinheitliche Regelungen zur ärztlichen Leichenschau

„Wir unterstützen das Bemühen der Länderjustizminister, endlich zu einheitlichen Regelungen bei der Leichenschau zu kommen. Die Bundesärztekammer hat bereits im Januar 2003 ein Mustergesetz zur ärztlichen Leichenschau- und Todesbescheinigung vorgelegt, das dem Ziel bundeseinheitlicher gesetzlicher Vorschriften dient. Jetzt ist es an der Zeit, gemeinsam nach zukunftsweisenden Lösungen Ausschau zu halten“, kommentierte Bundesärztekammer-Präsident Prof. Dr. Jörg-Dietrich Hoppe den jüngsten Beschluss der Justizministerkonferenz zur Überprüfung des derzeitigen Systems der Leichenschau in Deutschland. Die bestehenden Defizite seien auch auf die konkurrierende Gesetzgebungskompetenz der Länder in dieser Frage zurückzuführen. „Einige Bundesländer haben Fragen des Leichenschaurechts in speziellen Gesetzen über das Leichen-, Friedhofs- und Bestattungswesen geregelt, andere haben überhaupt keine gesetzliche Regelung getroffen und entspre-

chende Verordnungen lediglich im Rahmen des Polizei- und Ordnungsrechts erlassen“, kritisierte Hoppe. Die von den Justizministern aufgezeigten Mängel könnten deshalb auch nicht allein mit dem Hinweis auf eine weitergehende Fortbildung der Ärzte beseitigt werden. „Die Idee mag ja verlockend sein, generell jeweils nur eine Leichenschau vorzunehmen. Es ist jedoch fraglich, ob künftig tatsächlich eine ausreichende Zahl spezialisierter Ärzte flächendeckend zur Verfügung steht. Fehler werden auch dann nur vermieden werden können, wenn eine zweite Leichenschau durchgeführt wird, wie sie bei Feuer- und Seebestattungen in einigen Ländern schon jetzt vorgeschrieben ist“, sagte Hoppe. Diese zweite Leichenschau an einem neutralen Ort müsse durch besonders qualifizierte und erfahrene Ärzte, beispielsweise Pathologen, durchgeführt werden. Eine so erfolgte Attestierung eines natürlichen Todes könne zu mehr Rechtssicherheit beitragen.

## Magazin

„Künftige Reformbemühungen sollten auch sicherstellen, dass der medizinisch unklare Todesfall unabhängig von Ermittlungen der Polizei und Staatsanwaltschaft einer medizinischen Klärung durch Verwaltungsobduktionen zugeführt wird. Mit dem weitgehenden Verzicht auf Sektionen fehlt ein wichtiges Instrument zur Aufklärung von Kapitalverbrechen. Auf den hohen Erkenntniswert der Autopsie können und dürfen wir nicht verzichten“, appellierte der Ärztepräsident an die Länderminister.

**Korrespondenzadresse**  
 Bundesärztekammer  
 Herbert-Lewin-Platz 1  
 10623 Berlin  
 Tel.: 030/4004 56 700  
 Fax: 030/4004 56 707  
 E-Mail: presse@baek.de