

Wie viele Patienten braucht man für eine Therapiestudie?

Gesichtspunkte der klinischen Forschung

K. K. Überla

Statistische Plausibilitätsüberlegungen zur Fallzahlbestimmung sind unerlässlich bei der Planung von Studien. Ihr Stellenwert wird oft falsch eingeschätzt. Sie dienen dazu, zu große und zu kleine Studien zu verhindern. Sie sind wegen der unsicheren Voraussetzungen nicht sehr genau. Die wissenschaftliche Qualität einer Studie hat mit der Fallzahl in weiten Bereichen nicht viel zu tun. In der Arbeit werden 7 Größen beschrieben, die bei Fallzahlschätzungen derzeit berücksichtigt werden können.

How Many Patients Are Needed for a Therapeutic Trial? Viewpoints of Clinical Research: Considerations of statistical plausibility for determination of the number of cases are indispensable when planning studies. Their importance is often wrongly estimated. They serve to prevent too large or too small a study but are not very exact

because of the uncertain requirements. The scientific quality of a study has not very much to do with the number of cases in wide ranges. In this paper 7 factors are described which may be taken into consideration when estimating the number of cases.

Die Zahl der Patienten, die man in eine Studie einbezieht, hat von jeher bei allen am Forschungsprozeß Beteiligten großes Interesse gefunden. Versuchsplanung und Statistik erlauben es, diese Zahl zu minimieren, ohne den Wirksamkeitsnachweis in Frage zu stellen. Das Prinzip, das dabei angewendet wird, wird in der Arbeit von Neiß (7) auf S. 444 ff. beschrieben.

Bezugsrahmen von Fallzahlschätzungen

Hier soll versucht werden, den Rahmen für solche statistischen Plausibilitätsrechnungen zur Fallzahlschätzung abzustecken und die allgemeinen Gesichtspunkte darzulegen, die aus der Sicht der klinischen Forschung von Bedeutung sind.

Kontrollierte klinische Prüfungen

haben zum Ziel, den Wirksamkeitsnachweis für eine Therapie zu führen. Dabei muß die bestmögliche Therapie für alle Patienten in der Studie gewährleistet sein, soweit sie empirisch bekannt und hinreichend begründet ist. Die Festlegung der Fallzahl ist nicht eine Frage, die durch die Statistik entschieden werden kann. Sie ist eine *Bewertungsfrage*, die der verantwortliche Forscher unter Heranziehung alles verfügbaren Wissens und unter Beiziehung von sachverständigen Kollegen zu entscheiden hat. Dabei spielen biometrische Begriffe und Gesichtspunkte eine wichtige Rolle. Statistische Plausibilitätsrechnungen zur Fallzahlschätzung werden in der Planung verwendet, um zu kleine und zu große Studien zu verhindern. Das Ziel, zu große Studien zu verhindern, ist aus ethischen Gründen unbestritten.

Zu kleine Studien sind zu verhindern, da sie, wenn sie auf Grund der kleinen Fallzahl kein Ergebnis bringen, ein Experiment am Menschen sind, das man hätte vermeiden können. Hier liegt eine wesentliche Funktion von Fallzahlschätzungen: die Verhinderung von kleinen Studien – z. B. 10 Patienten pro Gruppe –, die von vornherein zum Scheitern verurteilt sind. Es fragt sich allerdings, was zu groß und zu klein ist, und welche Bewertungspunkte dabei eine Rolle spielen sollen.

Fallzahlschätzungen können aus vielen Gründen *nicht sehr genau* sein. In das Kalkül gehen eine Reihe von Größen ein, die man nicht kennt, und die man schätzen oder setzen muß. Durch die Fortpflanzung dieser Unsicherheiten verändert sich das Ergebnis um den Faktor 3 bis 10 und mehr (siehe Tabelle 1).

Es wäre also unsinnig, statistische Plausibilitätsrechnungen zur Fallzahlschätzung sehr genau zu nehmen. Sie gelten außerdem nur unter der Annahme, daß das statistische Modell mit der Realität übereinstimmt, was meist nur eingeschränkt richtig ist.

Die *wissenschaftliche Aussagekraft* einer Studie hat mit Fallzahlschätzung wenig zu tun. Zwar sollten sich in jedem Studienprotokoll Überlegungen zur Fallzahl finden. Der Wert der Studie hängt jedoch mehr von anderen Faktoren ab – z. B. der sensiblen Fragestellung, der Genauigkeit der Durchführung, der Auswahl der sinnvollen Merkmale und der Qualität der Auswertung, um einige zu nennen. Das wissenschaftliche Ergebnis ist – von einer minimalen Fallzahl an – auch mit jeder größeren Fallzahl zu erreichen, d. h. es ist weitgehend unabhängig von der Fallzahl, wenn man eine untere Grenze überschritten hat.

Prof. Dr. med. K. K. Überla, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik, Klinikum Großhadern der Universität, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70.

Fallzahlschätzungen gehen in der Regel von der Situation einer kontrollierten klinischen Prüfung aus, die eine *Zufallszuteilung* beinhaltet. Solche Studien dürfen nur unter bestimmten Bedingungen (11) durchgeführt werden, zu denen gehört, daß man wirklich nicht weiß, ob eine zu vergleichende Therapie besser oder schlechter ist in einem definierten Sinn als eine andere. Wenn diese delicate Balance zwischen Wissen und Nichtwissen gegeben ist, ist es erforderlich, sich genauere Überlegungen über die Patientenzahl zu machen.

Fallzahlschätzungen sind unerlässlich bei der Planung von Studien. Sie haben den Charakter von Modellrechnungen unter mehr oder weniger willkürlich gesetzten Bedingungen. Ihre Bedeutung für die Entscheidung, ob eine Studie durchgeführt werden soll oder nicht, bedarf sorgfältiger Überlegung. Die Methoden sind nützlich, werden aber oft falsch bewertet.

Welche Größen spielen bei der Fallzahlschätzung eine Rolle?

In den derzeit verwendeten rechnerischen Ansätzen zur Fallzahlschätzung können folgende 7 Größen berücksichtigt werden:

> **Der Wirkungsunterschied zwischen den Behandlungen.** Wenn die eine Behandlung viel besser ist als die andere, z. B. um den Faktor zwei häufiger der gewünschte Erfolg austritt, wird die erforderliche Fallzahl kleiner sein, als wenn die Behandlungen sich nur wenig unterscheiden, z. B. um 10%. Je größer die erwartete Differenz zwischen den Behandlungen, desto kleiner die Fallzahl. Kleine Differenzen sind klinisch oft nicht relevant und nur mit sehr großen Studien zu sichern. Die klinisch relevante Differenz kann man vor Studienbeginn grob festlegen, wobei große Schwankungen in Kauf genommen werden müssen, weil die Meinungen, was klinisch relevant sei, naturgemäß auseinandergehen;

> **Die Streuung zwischen den Patienten.** Wenn die Variation zwischen den Patienten groß ist und sehr unterschiedliche Verläufe auftreten, wird die Fallzahl größer sein müssen, als wenn nahezu alle Patienten sehr ähnliche Verläufe zeigen. *Ceteris paribus* bestimmt die Streuung zwischen den Patienten also die

Fallzahl mit. Die Variation zwischen den Patienten läßt sich aus Vorstudien oder der Literatur schätzen. Sie soll durch die Versuchsplanung verkleinert werden, z. B. durch Blockbildung;

> **Die Inzidenz der Zielgröße.** Wenn das Zielereignis, z. B. der Tod, sehr selten eintritt – in 1% aller Patienten –, wird die Fallzahl größer sein müssen, als wenn das Zielereignis häufiger eintritt. Um die Fallzahl zu senken, versucht man eine Zielgröße zu wählen, die genügend häufig – in etwa 50% – erwartet werden kann. Man wird also bei seltenem Zielereignis die Aufnahmebedingungen in die Studie so definieren, daß besonders risikobehaftete Patienten aufgenommen werden, was die Inzidenz erhöht;

> **Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art.** Bei jeder Entscheidung – und damit bei jedem statistischen Test – treten zwei grundsätzliche Fehler auf. Vom Fehler erster Art oder Alpha spricht man, wenn man einen Unterschied annimmt, obwohl keiner vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit für diesen Fehler möchte man klein halten, z. B. bei 1% oder 5%. Man spricht dann von signifikant (Alpha = 1%) oder von statistisch auffällig (Alpha = 5%). Je kleiner man die Wahrscheinlichkeit für diesen Fehler wählt, desto größer wird die Fallzahl sein müssen. Wenn man sehr sicher sein will, daß man nicht zufällig einen Unterschied behauptet, wird man mehr Patienten brauchen. Die Festlegung des Fehlers Alpha bedeutet die Bewertung und Abwägung der Frage, wie sicher man sein möchte, wenn man eine Wirkung behauptet, gegenüber dem Aufwand an Patienten, den man in Kauf nehmen möchte. In der Praxis haben sich 1% und 5% als Größe für Alpha eingebürgert. Man kann jedoch auch andere Werte wählen. Die Sicherheit einer Aussage sollte von den Folgen, die sie mit sich bringt, abhängig gemacht werden;

> **Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler zweiter Art.** Vom Fehler zweiter Art, Beta, spricht man, wenn man einen tatsächlich vorhandenen Unterschied übersieht. Wählt man Beta klein, z. B. 5%, so hat das große Fallzahlen zur Folge. Wählt man Beta groß, z. B. 50%, so verringert das die Fallzahl beträchtlich. Auch die Festlegung dieses Fehlers ist kein statistisches Problem, sondern ein Bewertungsproblem. Es beinhaltet folgende Abwägung: Wie sicher möchte man sein, daß man einen vorhandenen – vielleicht kleinen – Unterschied nicht übersieht, gegenüber der größeren Zahl von Patienten, die man der Belastung des Versuchs aussetzen muß? Ist die Belastung der Patienten durch die Studie klein, kann man ein kleines Beta wählen. Ist sie groß, z. B. bei Krebsstudien, kann man aus ethischen Gründen auch ein Beta von 0,50 vertreten. Der Fehler zweiter Art kann nicht generell festgelegt werden, sondern ist für je-

de Studie neu nach den Umständen des Einzelfalls zu wählen. Eine einheitliche Festlegung wäre wissenschaftlicher Unsinn.

Ein *kleines Beta* ist in zwei Situationen *sinnvoll*:

1. Wenn man die ungefähre Gleichheit von Behandlungen empirisch fundieren möchte, d. h. wenn die Fragestellung lautet: sind die Behandlungen gleich gut?

2. Wenn man einen definierten Unterschied möglichst sicher entdecken möchte, sofern er existiert, d. h. wenn die Notwendigkeit besteht, sehr sicher zu sein, daß man einen Unterschied nicht übersieht.

In beiden Fällen braucht man natürlich größere Fallzahlen. Beides sind Fragestellungen, die bei klinischen Prüfungen nicht an erster Stelle stehen.

Unter *individualethischen Gründen* ist ein *kleines Beta* – ebenso wie ein *kleines Alpha* – nicht erstrebenswert. Aus ethischen Gründen werden also die Studien kleiner sein müssen, als dies von einzelnen Biometrikern, die derzeit ein Alpha und ein Beta von 0,05 fordern, angestrebt wird. Die Biometrie darf nicht allein eine Gruppenethik vertreten und auf der Seite derer stehen, die vor allem eine sichere Erkenntnis wollen. Sie muß auch auf der Seite der Patienten stehen, deren Belastung und deren Fallzahl so klein als möglich zu halten sind. Ein Beta von 0,50 – d. h. die Chance, einen vorhandenen Unterschied zufällig in 50% zu übersehen – ist in manchen Fällen durchaus eine faire Lösung. Ein Beta-Fehler von 50% wird im praktischen Leben und in der Wissenschaftsgeschichte oft in Kauf genommen;

> **Die Ausfallrate.** In manchen Studien scheiden große Anteile der Patienten im Verlauf der Untersuchung aus den verschiedensten Gründen aus (Drop-outs). Eine hohe Ausfallrate verwässert das Studienergebnis, unter Umständen bis zu dem Punkt, an dem man gar nichts mehr aussagen kann. Die Ausfallrate kann man vor Beginn empirisch schätzen und ihre Größe geht in manche Fallzahlschätzung mit ein;

> **Die individuelle Beobachtungszeit.** Bei manchen Studien – insbesondere Langzeitstudien – hängt die Inzidenz des Zielereignisses von der Beobachtungszeit ab. Eine längere Beobachtungszeit verkleinert dann die Fallzahl und umgekehrt.

Die genannten sieben Größen wirken – jedoch unterschiedlich – auf die erforderlichen Fallzahlen ein. Legt man sie alle fest, so ergibt sich eine Fallzahl. Man dreht gewissermaßen an verschiedenen Knöpfen, die zusammenhängen. Entscheidend ist nicht der einzelne Ausgangswert, sondern der gesamte Vorgang, die Abhängigkeiten der Größen untereinander, ihre Unsicherheit und ihre Bewertung.

Wie wird die Fallzahl festgelegt?

Wenn die genannten Größen bestimmt sind, ergibt sich aus ihnen rechnerisch eine Fallzahl. Dazu kann man verschiedene Formeln und Tabellen verwenden. Der entscheidende Punkt ist jedoch, daß man damit nicht automatisch ein sinnvolles Ergebnis erhält. Die empirischen Schätzungen des relevanten Wirksamkeitsunterschieds, der Streuung zwischen den Patienten, der Inzidenz der Zielgröße, der Ausfallrate und der Beobachtungszeit sind meist sehr unsicher. Wählt man die jeweils günstigsten bzw. die jeweils ungünstigsten empirisch möglichen Werte, so verändert sich die Fallzahl leicht um den Faktor 5. Die Festlegung des Fehlers Alpha und des Fehlers Beta ist ein Bewertungsproblem. Wählt man die günstigsten und ungünstigsten Werte, die in der jeweiligen Situation möglich wären und diskutiert werden können, so ergeben sich Unterschiede in der Fallzahl um den Faktor 10 und mehr.

Um vernünftig vorzugehen, führt man daher zahlreiche Fallzahlschätzungen unter unterschiedlichen Ausgangsbedingungen durch und stellt die Ergebnisse in einer Tabelle zusammen. Dies ist in der Tabelle 1 für eine Studie zur sekundären Herzinfarktprophylaxe geschehen. Die Tabellenwerte beantworten die Frage, wieviele Patienten nötig wären, wenn bestimmte Ausgangsbedingungen zuträfen. Durch die beurteilende Bewertung einer derartigen Tabelle wird die Fallzahl festgelegt. Dabei wird unter den jeweils vorliegenden Nebenbedingungen ein „Optimum“ der eingehenden Größen und der möglichen Fallzahlen angestrebt. Man kann die Eckpunkte und Voraussetzungen, die man in Betracht ziehen möchte, durchaus variieren. Im vorliegenden Beispiel werden die Inzidenz, die Ausfallrate, der Unterschied zwischen den Behandlungen, die Senkungen der Inzidenz sowie Alpha und Beta berücksichtigt.

Zunächst kommt es bei der Zusammenstellung einer derartigen Tabelle darauf an, die

Tabelle 1: Beispiel einer Entscheidungstabelle für erforderliche Fallzahlen (Planung einer Studie zur sekundären Prophylaxe des Herzinfarkts). Die kursiven Zahlen gelten für $\alpha = 0,05$, die normal gesetzten für $\alpha = 0,01$. Formeln nach Feinstein, (4). *) Bedingungen, die zu Fallzahlen von etwa 1000 oder weniger führen. Frau Dipl.-Inform. Med. D. Messerer sei für die Durchführung der Berechnungen gedankt

Inzidenz 10%	Ausfall-Rate 5 %		Ausfall-Rate 10 %	
	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,20$	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,20$
Senkung der Inzidenz um				
20%	6395	5020	6700	5259
30%	4515	3374	4730	3534
40%	2699	2118	2827	2219
50%	1904	1423	1995	1491
	1434	1127*	1503	1180*
	1013*	757*	1062*	793*
	864*	679*	905*	712*
	610*	456*	639*	477*
Inzidenz 7 %	Ausfall-Rate 5 %		Ausfall-Rate 10 %	
Senkung der Inzidenz um	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,20$	$\beta = 0,10$	$\beta = 0,20$
20%	9408	7385	9856	7736
30%	6643	4963	6960	5200
40%	3963	3111	4151	3259
50%	2798	2091	2930	2190
	2104	1653	2204	1731
	1486	1109*	1557	1163*
	1263	994*	1327	1042*
	894*	668*	936*	670*

für die jeweilige Studie wichtigen Größen aus den 7 genannten auszuwählen und die im Einzelfall sinnvollen Bereiche festzulegen. Die Inzidenz eines Reinfarkts nach überlebtem Erstinfarkt im ersten Jahr kann mit 10% oder mit 7% angenommen werden, sie könnte aber auch niedriger sein. Da die Inzidenz des Zielereignisses „Reinfarkt“ selten ist, spielt das eine große Rolle. Man sieht aus der Tabelle, daß die nötigen Fallzahlen um ca. 40% höher sind bei einer Inzidenz von 7% (untere Tabellenhälfte). Die Ausfallrate während eines Jahres wird – bei entsprechender Organisation – zwischen 5% und 10% liegen. Dies hat einen kleineren Effekt auf die nötige Fallzahl, die rechte Tabellenhälfte liegt um 5 bis 10% über den Zahlen der linken Tabellenhälfte. Die Größe der Senkung der Inzidenz (Unterschied zwischen den Behandlungen) hat demgegenüber einen wesentlich größeren Einfluß. Die Zahlen zwischen den entsprechenden Zeilen unterscheiden sich zwischen 20% und 50% Inzidenzsenkung um den Faktor 7 bis 8. Die Wahl von Alpha – 0,05 oder 0,01 – bringt hinsichtlich der Fallzahlen einen Effekt von ca. 20 bis 40%, die Wahl von Beta – 0,10 oder 0,20 – einen Effekt von ca. 20 bis 30%. Insgesamt unterscheidet sich die niedrigste Fallzahl der Tabelle – 456 – um so mehr als den Faktor 20 von der höchsten (9856).

Verhältnisse wie in dieser Tabelle sind durchaus typisch für die Entscheidungssituation, in der man sich befindet. Eine obere Grenze für das Machbare war in diesem Fall etwa 1000 Fälle pro Gruppe. Diese Zahl – oder eine kleinere – findet sich in der Tabelle, der Größenordnung nach, mit verschiedenen sinnvoll erscheinenden Ausgangsbedingungen an den mit * bezeichneten Stellen. Für 700 oder 1500 Fälle könnte man ebenso die passenden Ausgangsbedingungen kennzeichnen. Angesichts des Ganzen derartiger Überlegungen trifft man eine Entscheidung.

Die Festlegung der Fallzahlen ist damit nicht das Ergebnis eines Kalküls, sondern das Ergebnis eines bewertenden Kompromisses zwischen unsicheren, empirisch gestützten Zahlen, willkürlich festgelegten Fehlergrößen, in deren Festsetzung Bewertungsfragen eingehen, und den Nebenbedingungen, z. B. ob so viele Patienten überhaupt vorhanden sind. Es handelt sich um einen iterativen und offenen Optimierungsversuch ohne eindeutiges Ergebnis. Im vorliegenden Fall erschien es sinnvoll, eine Gruppengröße von etwa

1000 für jeden Studienarm anzusetzen.

Sofern ein Biometriker die Erfahrung im Anwendungsgebiet hat, die zur Durchführung einer Fallzahlbestimmung nötig ist, kann er sich durchaus die Fallzahlbestimmung allein zutrauen. Im allgemeinen wird dies aber nicht der Fall sein. Dann sollte er die Diskussion mit den Klinikern suchen und in Form einer Zusammenstellung analog zur Tabelle 1 so vorbereiten, daß die Bewertungsprobleme ausdiskutiert und entschieden werden können, und daß zwischen sinnvollen Möglichkeiten mit Augenmaß gewählt werden kann.

Gesichtspunkte, die nicht in die Berechnung eingehen

Eine ganze Reihe von Gesichtspunkten, die für die klinische Forschung von großer Wichtigkeit sind, gehen in die statistische Plausibilitätsrechnungen zu wünschenswerten Fallzahlen nicht ein:

> Die *Machbarkeit von Studien* ist begrenzt. Große Multizenterstudien mit für europäische Verhältnisse nicht tragbarem Aufwand sind durch organisatorische Probleme belastet und dadurch, daß sich Fehler und „noise“ an immer neuen Stellen einschleichen müssen. Auch die verfügbaren Patienten begrenzen wünschenswerte Studien;

> Das *Innovationspotential von Studien*, d. h. die Chance, einen wichtigen Erkenntnisfortschritt zu erzielen, hat mit der Fallzahl meist nichts zu tun. Dieses Innovationspotential einer Studie ist wichtiger als Fallzahlüberlegungen;

> Der *Erkenntnisgewinn* einer kontrollierten Studie liegt oft außerhalb der ursprünglichen Fragestellung. Er steigt dann auch nicht proportional zur Fallzahl. Damit sind Fallzahlschätzungen für den Erkenntnisgewinn oft nicht relevant;

> Manchmal steht man vor der *Alternative, gar keine Studie durchzuführen* oder eine mit

kleinen Fallzahlen, die am unteren Ende dessen liegen, was auf Grund von Berechnungen sinnvoll erscheint. In einer solchen Situation ist der mögliche Erkenntnisgewinn durch eine kleine, aber gut geplante und sauber durchgeführte Studie abzuwägen gegenüber dem Verzicht auf weitere Erkenntnis. Wenn die Belastung der Patienten groß ist, sollte man nicht zögern, auch Studien durchzuführen, die ein hohes Beta und kleine Fallzahlen haben;

> Die Alternative, ob man eine *größere Studie ohne Placebo* plant oder eine kleinere mit Placebo ist ein Bewertungsproblem, das bisher formal nicht berücksichtigt wird;

> Auch die Abwägung, ob man eine *größere Studie ohne eingreifende Untersuchung* ansetzt oder eine kleinere mit intensiven und eingreifenden Untersuchungen, ist bisher formal nicht zu berücksichtigen.

Derartige Gesichtspunkte ließen sich fortführen. Sie zeigen, daß man die Fallzahlschätzungen zwar ernst zu nehmen hat, daß man sie aber auch leicht überschätzt. Die Ausflucht in eine Berechnung, die für den klinischen Prüfer und den Arzt nicht mehr überschaubar ist, wird leicht zu einem Alibi. Der Erfolg in der klinischen Forschung beruht wie bisher zu großen Teil auf empirischer, wenig formalisierter Erfahrung, auf der Vision von neuen Möglichkeiten und auf der peniblen Durchführung im Detail. Die statistische Methodik – z. B. zur Fallzahlschätzung – ist dabei ein notwendiges Instrument, aber nicht mehr.

Wie viele Patienten braucht man für eine Therapiestudie?

Nicht so viele, wie eine einzige Berechnung ergibt, sondern so viele, wie man nach mehreren Plausibilitätsrechnungen unter verschiedenen Ausgangsbedingungen für sinnvoll hält, wobei die Nebenbedingungen, z. B. die Ressourcen, eine wichtige Rolle spielen. Man sollte Studien so groß wie nötig und so klein wie möglich machen. Es gibt keinen einfachen Ausweg aus dem Dilemma der

verschiedenen Bewertungen durch eine statistische Formel. Man muß mit Sachverstand, Erfahrung und Verantwortung im Einzelfall entscheiden, und zwar über das Ganze einer Studie. *Die statistischen Plausibilitätsberechnungen geben dabei Hinweise, die wichtig sind, mehr nicht.* Sowohl zu kleine als auch zu große Studien sind nicht vertretbar. Die Frage, was zu klein oder zu groß ist, ist die Frage des Gesamturteils, das nicht durch eine Formel ersetzt werden kann. Das Ganze der Studienplanung ist zu beurteilen, einschließlich Umfeld, Alternativen und Realisierungschancen.

Vernünftig große Studien sind solche mit Fallzahlen zwischen 50 und 300 pro Studienarm. Kleinere Studien sollte man nur ansetzen, wenn man sich der Probleme genau bewußt ist. Größere Studien erfordern einen Apparat, der nur selten verfügbar ist. Es ist beruhigend zu sehen, daß es nicht die riesigen Studien sind, die die Medizin am schnellsten voranbringen. Man sollte nicht meinen, daß durch ein kleines Beta und große Fallzahlen die medizinische Forschung wesentlich vorangetrieben werden kann. *Bestimmt schon nicht die Zahl der Professoren die Qualität der Forschung, wieviel weniger dann die Zahl der Patienten.*

Andererseits sind die vielen kleinen Studien, die heute noch üblich sind und die oft schlecht geplant und schlecht durchgeführt werden, überflüssig wie ein Kropf. *Die deutsche klinische Forschung sollte sich schnell von ihnen trennen.* Biometrische Überlegungen zur nötigen Fallzahl können dazu beitragen.

Dokumentation: H – H – E2 Statistik – Forschung – Therapeutika

Literatur

<p>1. Altmann, O. A.: Brit. Med. J. 281 (1980) 1336–1338.</p> <p>2. Bernstein, D., Lagakos, S. W.: J. Statist. Comput. Simul. 8 (1978) 65–73.</p> <p>3. Brown, B. W. jr.: Controlled Clinical Trials 1 (1980) 13–27.</p> <p>4. Feinstein, A. R.: Clin. Biostatistics 22 (1977) 320–334.</p> <p>5. Freiman, J. A. u. Mitarb.: New Engl. J. Med. 299 (1978) 690–694.</p>	<p>6. Halperin, M. u. Mitarb.: J. chron. Dis. 21 (1968) 13–24.</p> <p>7. Neiß, A.: Münch. med. Wschr. 124 (1982) 444–446.</p> <p>8. Pasternack, B. S.: J. chron. Dis. 25 (1972) 673–681.</p> <p>9. Schlesselmann, J. J.: J. chron. Dis. 26 (1973) 535–560.</p> <p>10. Scheiderman, M. A.: J. New Drugs 4 (1964) 3–11.</p>	<p>11. Überla, K.: Therapiestudien: Indikation, Erkenntniswert und Herausforderung. In: Victor, N. u. Mitarb. Hrsg.: Therapiestudien 26. Jahrestagung der GMDS. Springer, Berlin 1981.</p> <p>12. Überla, K.: Welche ethischen Fragen wirft die Biometrie auf und wie löst sie diese? In: Victor, N. u. Mitarb. Hrsg.: Therapiestudien 26. Jahrestagung der GMDS. Springer, Berlin 1981.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------