

## Berücksichtigung biometrischer Aspekte in Studienprotokoll und Ethikantrag

- Ethisch rechtfertigendes Ziel einer Humanstudie ist die Vermehrung unseres Wissens und ggfs. die Verbesserung der Gesundheit der Menschen oder Patienten. Die Erreichung dieses Ziels setzt einen validen Studienplan mit angemessener biometrischer Planung und Auswertung voraus.
- Wenn nicht bereits an der Erstellung des Studienprotokolls eine verantwortliche Biometrikerin/ein verantwortlicher Biometriker beteiligt ist, ist vor Einreichung des Projektes bei der Ethik-Kommission eine statistische Beratung dringend anzuraten.
- Eine statistische Beratung kann zum Beispiel erfolgen durch
  - Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
    - Statistische Beratung medizinischer Forschungsvorhaben für Mitarbeiter:innen des Universitätsklinikums Freiburg, der zugehörigen akademischen Lehrkrankenhäuser und der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg einschließlich ihrer Doktorand:innen <https://www.uniklinik-freiburg.de/imbi/stud-ber/online-anmeldung.html>
  - Zentrum Klinische Studien
    - Planung und Auswertung prospektiver klinischer Studien <https://www.uniklinik-freiburg.de/zks.html>
- Das Forschungsvorhaben ist in einem laienverständlichen Ethik-Antrag und im Studienprotokoll zu beschreiben.
- Unzureichende Angaben im Studienprotokoll betreffen aus Sicht der Biometrie häufig folgende Punkte:
  - Endpunkte (Zielkriterien)
    - Der gewählte primäre Endpunkt soll die Hauptfragestellung der Studie bestmöglich abbilden.
    - Definition der primären und sekundären Endpunkte.
      - Eindeutige Operationalisierung (wie und in welcher Einheit werden die gewählten Endpunkte gemessen und aus den erhobenen Daten abgeleitet?)
      - Zeitlicher Aspekt (wann werden die Endpunkte gemessen?)
  - Fallzahlplanung
    - Die Fallzahl soll ausreichen, um die Hauptfragestellung zu beantworten, und mit nachvollziehbarer Begründung dargestellt werden.
    - Fehlt eine statistische Begründung für die angestrebte Fallzahl, so ist der Grund hierfür explizit anzugeben, bspw. der exploratorische Charakter einer Pilotstudie.
    - Die Planung der Fallzahl erfolgt im Normalfall anhand eines einzelnen primären Endpunktes.
    - Die Darstellung der Fallzahlplanung für eine konfirmatorische Auswertung umfasst alle zur Herleitung erforderlichen Angaben, bspw. Annahmen zu Ereignisraten eines primären Endpunkts in zwei zu vergleichenden Gruppen, resultierende Effektstärke (z.B. Odds Ratio), statistischer Test, Alpha-Niveau (Fehler erster Art, ggf. einseitig/zweiseitig), statistische Power (1-Beta), resultierende Fallzahl pro Gruppe, ggf. Ausgleich für fehlende Werte.
    - Die Annahmen (klinische Relevanz des Gruppenunterschiedes, Literaturquellen, Pilotdaten,...) sollen begründet werden.
  - Statistische Auswertung
    - Beschreibung der geplanten statistischen Auswertung des primären Endpunktes (Angabe der verwendeten statistischen Methode, im Normalfall übereinstimmend mit der Fallzahlplanung).
    - Beschreibung der Auswertung sekundärer Endpunkte.
    - Erwähnung von explorativen Analysen, falls geplant.
    - Die bloße Angabe der Statistiksoftware ersetzt nicht die Beschreibung der verwendeten statistischen Methodik.
- Hilfreiche Hinweise zur Erstellung von Studienprotokollen mit erläuterten Beispielen: Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleža-Jerić K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. BMJ 2013;346:e7586. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>
- Das BMC-Journal Trials stellt ein zugehöriges ‚Structured Study Protocol Template‘ zur Verfügung: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/study-protocol/structured-study-protocol-template>