

B. Al-Nawas<sup>1</sup>, C. Baulig<sup>2</sup>, F. Krummenauer<sup>2</sup>

# Studiendesigns in der Implantologie (I): Sachgerechte Wahl von Interventions- und Kontrollgruppe

*Designing clinical trials in implantology (I):*

*The adequate choice of intervention and control patient samples*

■ Auch wenn dies vielleicht wünschenswert wäre, lassen sich keinesfalls für alle Fragestellungen randomisierte Studien als Basis der externen Evidenz verwirklichen. In manchen Fällen können auch methodisch und klinisch fundiert geplante, nicht-randomisierte Beobachtungsstudien wichtige Aussagen bieten. Um allerdings belastbare Aussagen zu liefern, sind analytische Studien mit einer sachgerechten Kontrollgruppe nötig. Die Wahl der Studienpopulation und auch der Kontrollgruppe ist dabei keinesfalls trivial; historische Kontrollen können dabei sicherlich nur von beschränktem Nutzen sein. Die Wahl der Kontrollgruppe sollte bei Planung, aber auch bei Interpretation einer jeden Studie kritische Beachtung finden!

*Schlüsselwörter:* Kontrollgruppe; Studiendesign; Studienpopulation; historische Kontrolle

Although randomised clinical trials are often desirable to ensure maximum external evidence, it is obvious that not all clinical questions can be approached by randomised study designs. To a certain extent methodologically and clinically well designed non-randomised observational trials can lead to important findings. To obtain a valid conclusion analytical studies with a control group are necessary, where the adequate choice of both the overall study population and the control group is of crucial importance; historical controls will be only of limited value. This issue should be clearly addressed in the planning phase of a study, but is also important for the reader of published trial data.

*Keywords:* control group; study design; study population; historical control

<sup>1</sup> Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie, plastische Operationen (Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Wagner), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Augustusplatz 2, 55131 Mainz

<sup>2</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. F. Krummenauer), Medizinische Fakultät der Privaten Universität Witten/Herdecke, Alfred Herrhausen-Straße 50, 58448 Witten



# Jetzt noch innovativer.

Die neuen zerlegbaren Chirurgie-Instrumente mit LED und Generator.



120 Jahre W&H.  
Unterstützen Sie mit uns SOS Kinderdorf!

Leicht zu zerlegen, leicht zusammenzubauen. So simpel wie effizient: sowohl das S-11 LED G als auch WS-75 LED G sind komplett zerlegbar. Und natürlich auch wieder zusammenbaubar. Schnell, einfach und risikolos: damit Sie auch jedes Risiko los sind und unter wirklich optimalen hygienischen Bedingungen arbeiten können. Holen Sie sich den neuen Standard: perfektes Licht, umfassende Kompatibilität, Präzision, Ergonomie – und absolute hygienische Sicherheit.

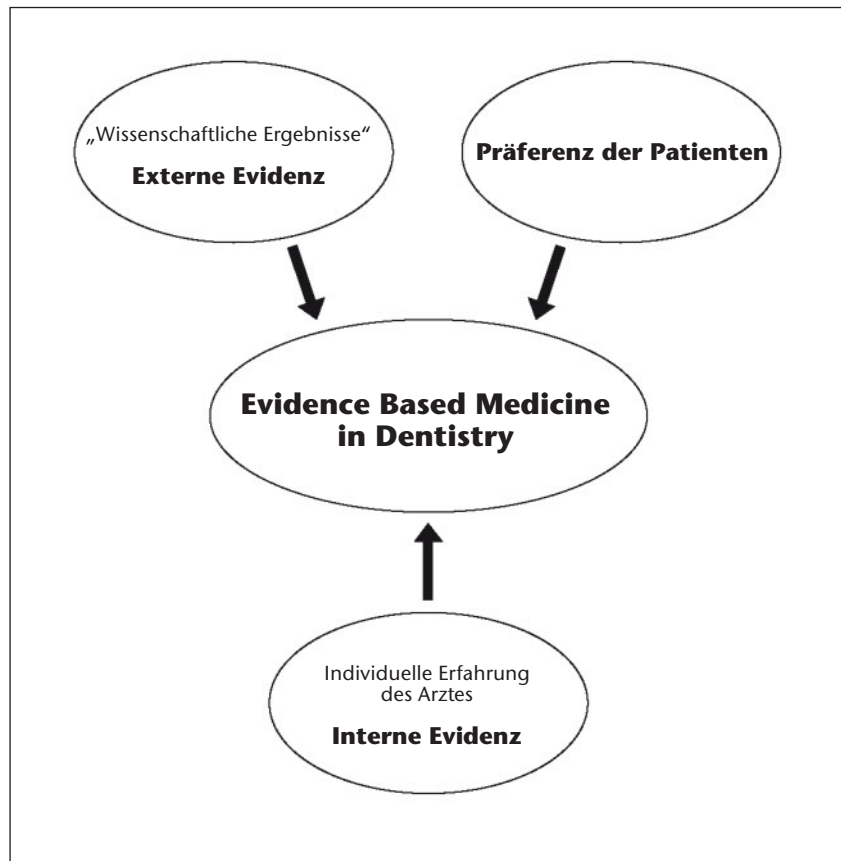
People have Priority. W&H unterstützt SOS Kinderdorf. Helfen Sie mit! Nähere Infos unter [wh.com](http://wh.com)

W&H Deutschland, t 08682/8967-0



Klinische Studien stellen eine wichtige Säule der „Evidence based Medicine“ dar. Diese wissenschaftlichen Daten werden als externe Evidenz bezeichnet (Abb. 1). Zusammen mit der individuellen Erfahrung des Arztes (interne Evidenz) und den Patientenwünschen ergibt sich dann die Entscheidungsfindung [1, 2]. In diesem Zusammenhang wird immer wieder die Bedeutung randomisierter Studien diskutiert. Dabei muss allerdings bedacht sein, dass die Randomisation nur eine von verschiedenen Möglichkeiten zur Erhöhung und Sicherung von Evidenz darstellt: Für manche Indikationen ist diese nicht immer möglich, wenn z. B. zu bewertende Versorgungs-Maßnahmen nicht auf individueller, sondern auf aggregierter Ebene verabreicht werden wie Impf- oder generell Prophylaxe-Programme. Letztere werden nicht selten direkt auf Landkreis-, mindestens aber auf Praxis-Ebene eingeführt, sodass die Patienten einer einzelnen Praxis nicht wahlweise der zu bewertenden Prophylaxe oder einer alternativen Versorgung zugeordnet werden, sondern bestenfalls Versorgungs-Alternativen zwischen verschiedenen Praxen gegenüber gestellt werden können. In solchen Fällen kann auch eine methodisch und klinisch fundiert geplante nicht-randomisierte Beobachtungsstudie wichtige (und zumindest im ersten Erkenntnis-Schritt weiterführende) Aussagen bieten. Die Aussagekraft ist jedoch dann naturgemäß der einer randomisierten klinischen Studie untergeordnet und sowohl Leser als auch Initiator einer Patientenstudie müssen sich über die entsprechenden Konsequenzen dieser Aussagekraft bewusst sein. Im Folgenden werden daher „klassische“ und in der Implantologie typische Studienformen mit Blick auf deren Evidenzgrad zusammengestellt.

Grundsätzlich lassen sich beschreibende (deskriptive) von analytischen Studien unterscheiden. In einer deskriptiven Studie wird typischerweise versucht, ein Bild davon zu gewinnen, was „in einer Population passiert“, z. B. bezüglich der Prävalenz oder Inzidenz einer Erkrankung oder zu Erfahrungen in einer Gruppe. Typische deskriptive Studien sind Fallberichte und Fallserien. Eine analytische Studie hingegen versucht in einer festgelegten Population (P) die Wirkung einer Maßnahme / Intervention oder Exposition (I) auf ein Ergebnis /



**Abbildung 1** Drei Säulen der Evidenzbasierten Medizin [1, 2].

Outcome (O) zu quantifizieren. Um diese Wirkung zu quantifizieren, benötigt man, neben einer sachgerecht zu konstituierenden Interventions-Patientenstichprobe auch eine für die Fragestellung sachgerecht zusammen gesetzte Kontrollgruppe (C).

Die so resultierende „PICO“-Fragestellung wird meist auch vorbereitet durch eine der Studie voranstehenden Informationssuche z. B. im Rahmen eines systematischen Reviews. Bei der Beantwortung einer klinischen Frage durch die synoptische Analyse publizierter klinischer Studien, bei der Planung und statistischen Auswertung einer Studie, generell aber bei der Interpretation von Studienergebnissen stellt dabei das Studiendesign eine zentrale Stellschraube zur Vermeidung möglicher Fehler- und Verzerrungsquellen (Biases) dar. Um Fehler möglichst gering zu halten und insbesondere solche systematischer Art zu vermeiden, die z. B. beim Vergleich zweier Therapie-Arme einen davon besonders favorisieren würden, sind eine Reihe von Maßnahmen praktikabel, welche sowohl der Leser als

auch der ärztlich Verantwortliche einer Klinischen Studienpublikation kennen und einordnen können sollte. Eine sehr wichtige Maßnahme besteht in der sachgerechten Wahl der Studienpopulation und nicht zuletzt der in der Studie zu verwendenden Kontrollgruppe; daher werden nachfolgend auch Hinweise zu deren Wahl in implantologischen Studien zusammen gefasst.

### **Studienpatienten – Ausschlusskriterien einer Studie**

Die Wahl der Studienpopulation, also der Stichprobe von Patienten in einer Studie und der dieser Stichprobe zugrunde liegenden Grundgesamtheit, beeinflusst unmittelbar die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Klinik. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse kann sehr unterschiedlich sein und wird als externe Validität bezeichnet. Sie wird unter anderem in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie festgelegt und sollte beim Leser unbedingt Beachtung finden. Typisch ist für Studien,



# HI-TEC IMPLANTS

Nicht besser, aber auch nicht schlechter



**NEU**



**89,-\***

\*inkl. Verschlusschraube

VISION

## VISION

Konisches wurzelförmiges Implantat mit Tri-Lobe Rotationsschutz



**NEU**



**89,-\***

\*inkl. Verschlusschraube

LOGIC

## LOGIC

Selbstschneidendes knochenverdichtendes Implantat mit Platform-Switching und Innen-Hex

## Beispielrechnung\*

\*Einzelzahnversorgung Komponentenpreis

Implantat (Vision, Logic, Self Thread).....	89,-
Abheilpfosten.....	15,-
Einbringpfosten=Abdruckpfosten.....	0,-
Modellimplantat.....	12,-
Titan-Pfosten.....	39,-

Gesamtpreis  
zzgl. MwSt.

**€ 155,-**



**89,-\***

\*inkl. Verschlusschraube

Self Thread

## Self Thread

Konisches selbstschneidendes Doppelgewinde-Implantat



**79,-**

Tite-Fit

## Tite-Fit

Einphasiges Implantat



**59,-**

TRX

## TRX

Sofortbelastungs-Implantat



**65,-**

TRX-OP

## TRX-OP

Einteiliges Sofortbelastungs-Implantat



**65,-**

TRX-TP

## TRX-TP

Sofortbelastungs-Implantat mit abnehmbarem Kugelkopf-Attachment

ohne Abbildung: Mini-Implantate  
2,4 mm Ø mit und ohne Kugelkopf-Aufbau

Internationale Standards und Zertifizierungen **FDA, CE, ISO 9001:2000, CMDCAS**

Das HI-TEC Implantatsystem bietet allen Behandlern die **wirklich kostengünstige Alternative** und Ergänzung zu bereits vorhandenen Systemen. Kompatibel zu führenden internationalen Implantatsystemen.



HI-TEC IMPLANTS · Vertrieb Deutschland · Michel Aulich · Germaniastraße 15b · 80802 München  
Tel. 0 89/33 66 23 · Fax 0 89/38 89 86 43 · Mobil 01 71/6 08 09 99 · michel-aulich@t-online.de · www.hitec-implants.com

**HI-TEC IMPLANTS**

welche der Zulassung oder CE-Zertifizierung eines Produktes dienen sollen (z. B. die Anwendung eines neuen Wachstumsfaktors), eine recht strenge Auswahl möglichst „gesunder“ Studienteilnehmer: Dies dient dem Einschluss eines möglichst homogenen Kollektivs („Comorbiditäts-Freie“, Nichtraucher etc.), um den Effekt des neuen Produktes unter Ausschluss von erwartbaren Störgrößen und Comorbiditäten zu beurteilen. In späterer Phase nach der Zulassung versucht man viel über das Produkt zu erfahren und führt daher Studien an einem großen Kollektiv durch (so genannte Anwendungsbeobachtungen bei Arzneimitteln und Medizinprodukten). Diese stellen meist deutlich weniger restriktive Ein- und Ausschlusskriterien: Schließt man beispielsweise in einer implantologischen Studie Raucher und Patienten mit Allgemeinerkrankungen aus, so stellt sich für den Praktiker die Frage, ob die resultierenden Studienergebnisse auf Patienten im klinischen Alltag übertragbar sind. Ähnlich findet sich in vielen Publikationen zu Frühbelastungsstudien als Ausschlusskriterium – oft jedoch im Abstract nicht erkennbar, sondern nur „im Kleingedruckten“ – der Untersuchung, dass Implantate im kritischen Knochenlager (D4 Knochen) und solche mit geringer Primärstabilität ausgeschlossen wurden. Damit ist die Schlussfolgerung einer solchen Studie sicherlich nicht auf alle Patienten übertragbar. Ein kritischer Blick auf die eingebrachten Ein- und Ausschlusskriterien einer Studienpublikation sollte also der erste Schritt zur Bewertung publizierter Studienergebnisse sein.

### Wahl der Kontrollgruppe

Um eine wirklich belastbare Aussage zur Wirksamkeit einer Therapie oder Prävention treffen zu können, wird so gut wie immer eine Kontrollgruppe benötigt. Dabei wird der Vergleich mit – sofern bereits existent – einer aktuell etablierten und als wirksam anerkannten Therapie, dem therapeutischen „Goldstandard“, gefordert. Existiert eine solche Therapie noch nicht, ist der Vergleich mit einer „passiven Kontrolle“ angemessen wie einer Placebo-Medikation in Studien zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln. Doch auch der Einbezug „aktiver Kontrollen“ im Sinne eines Goldstandard ist keinesfalls trivial, da der „Goldstandard“ nicht immer hinreichend verbindlich definiert sein wird. Möchte man beispielsweise ein neues Knochenersatzmaterial für den Sinuslift in einer Studie untersuchen, steht zu diskutieren, ob die Kontrolle aus autologem Knochen oder besser aus einem Gemisch aus autologem Knochen und einer Alloplastik oder gar aus reiner Alloplastik bestehen sollte.

Nicht selten wird in der Chirurgie auf die Möglichkeit einer „historischen Kontrolle“ zurückgegriffen. Dies bedeutet z. B. den Vergleich der Überlebensrate eines modifizierten Implantat-Typs, welcher in den Jahren 2007 bis 2009 verwendet wurde, auf Basis von bereits publizierten Individualdaten zur Überlebensrate eines Vorgänger-Implantats, das von 2003 bis 2006 verwendet wurde. Es kann dabei eine Reihe schwer kontrollierbarer Fehlerquellen (Lerneffekt durch wach-

sende Vertrautheit mit dem grundsätzlichen Implantatdesign, veränderte Rahmenbedingungen der behandelnden Klinik durch Arztwechsel etc.) einfließen. Diese Art der historischen Kontrolle ist daher nur in gut begründeten Ausnahmefällen angemessen – wenn z. B. aus ethischen Gründen die Verwendung eines Vorgänger-Implantats nicht mehr legitim ist – und muss in der Schlussfolgerung der eigentlichen Studie unbedingt vorsichtig interpretiert werden.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Frank Krummenauer  
Institut für Medizinische Biometrie und  
Epidemiologie  
Medizinische Fakultät der Universität  
Witten/Herdecke  
Alfred Herrhausen-Straße 50  
D-58448 Witten  
Tel.: 0 23 02 / 92 67 60  
Fax: 0 23 02 / 92 67 01  
E-Mail: Frank.Krummenauer@uni-wh.de

#### Literatur

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't BMJ.1996; 312: 71–72
2. Türp JC, Antes G: EbM-Splitter nicht nur für Zahnmediziner Ausgabe 02/2001 Was versteht man unter „Evidenzbasierter Medizin“? [http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/splitter\\_zahnmedizin](http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/splitter_zahnmedizin)