

Registrierung Klinischer Studien

Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft der Herausgeber von Physiotherapie-Zeitschriften

Leonardo OP Costa¹, Chung-Wei Christine Lin¹, Debora Bevilaqua Grossi², Marisa Cota Mancini², Anne K Swisher³, Chad Cook⁴, Dan Vaughn⁴, Mark R Elkins⁵, Umer Sheikh⁶, Ann Moore⁷, Gwendolen Jull⁷, Rebecca L Craik⁸, Christopher G Maher⁸, Rinaldo Roberto de Jesus Guirro⁹, Amélia Pasqual Marques⁹, Michele Harms¹⁰, Dina Brooks¹¹, Guy G Simoneau¹², John Henry Strupstad¹³

¹International Society of Physiotherapy Journal Editors, ²Brazilian Journal of Physical Therapy/Revista Brasileira de Fisioterapia, ³Cardiopulmonary Physical Therapy Journal, ⁴Journal of Manual and Manipulative Therapy, ⁵Journal of Physiotherapy, ⁶Journal of Physiotherapy & Sports Medicine, ⁷Manual Therapy, ⁸Physical Therapy, ⁹Physical Therapy & Research/Fisioterapia e Pesquisa, ¹⁰Physiotherapy, ¹¹Physiotherapy Canada, ¹²Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, ¹³Tidsskriftet Fysioterapeuter/Norwegian Journal of Physiotherapy

Aus dem Englischen übersetzt von Erwin Scherfer, Physio-Akademie des ZVK

Die Registrierung klinischer Studien bedeutet, dass deren Studienprotokolle in einer gebührenfreien, öffentlich zugänglichen und elektronisch durchsuchbaren Datenbank, einem Register, gelistet werden. Die Registrierung wird als prospektiv betrachtet, wenn das Studienprotokoll gelistet wurde, bevor die Studie begann (d.h. bevor der erste Proband in die Studie aufgenommen wurde). Prospektive Registrierung hat mehrere potenzielle Vorteile. Sie könnte unnötige Duplizierung von Studien vermeiden, und sie könnte Menschen mit Gesundheitsproblemen ermöglichen, Studien zu finden, in denen sie als Probanden teilnehmen könnten. Aber vielleicht ist es noch wichtiger, dass prospektive Registrierung zwei Probleme der klinischen Forschung angeht: Selektive Berichterstattung und Publikationsbias.

Selektive Berichterstattung meint, dass Forscher nur die „günstig ausgefallenen“ Ergebnisse anstatt die Resultate aller gemessenen Outcomes berichten, wenn sie ihre Studie veröffentlichen. Wenn aber nur die günstig ausgefallenen Ergebnisse berichtet werden, so kann das zu einem irreführenden Eindruck hinsichtlich der Effekte einer Therapie in der veröffentlichten Literatur führen. Stellen wir uns zum Beispiel vor, eine völlig ineffektive Intervention würde in verschiedenen Studien getestet, und jede Studie würde eine Reihe von Outcomes messen. Dann würde sich auf den meisten Outcomes kein Effekt dieser Intervention abbilden. Aber gelegentlich würde sich doch aus Zufall auf einem Outcome ein signifikanter Effekt oder eine signifikante Schädigung abzeichnen. Wenn nun die Forscher die positiven Outcomes veröffentlichen, aber nicht alle nicht-signifikanten oder negativen Outcomes, könnten die Leser den falschen Eindruck gewinnen, dass die Intervention nützlich sei. Ein ähnliches Problem kann auftreten, wenn Outcomes zu multiplen Messzeitpunkten gemessen werden. Dann kann es auftreten, dass Forscher veröffentlichen, dass eine bestimmte Intervention die Gehgeschwindigkeit nach sechs Monaten erhöht hat, aber nicht erwähnen, dass die Gehgeschwindigkeit nach 1, 2, 3, 9, 12 und 24 Monaten nicht verbessert war.

¹Erstveröffentlichung: Costa L et al (2012) Clinical trial registration in physiotherapy journals: recommendations from the International Society of Physiotherapy Journal Editors. *Journal of Physiotherapy* 58: 211–213.

² Im Englischen wird zwischen der eigentlichen Datenbank bzw. dem eigentlichen Register (register) und der Einrichtung, die dieses trägt (registry) unterschieden. Für Beides wird hier der Ausdruck „Register“ benutzt.

Die prospektive Registrierung klinischer Studien bekämpft dieses Problem auf verschiedene Weisen. So können Herausgeber von Fachzeitschriften und Reviewer vergleichen, ob über die Outcomes, die im registrierten Studienprotokoll aufgeführt sind, auch in der Veröffentlichung berichtet wird, und ggf. auf Auflösung von Diskrepanzen hinwirken. Und auch Leser können die im Register klinischer Studien aufgeführten Outcomes vergleichen mit denen, über die in der Veröffentlichung Ergebnisse berichtet werden, und mehr Vertrauen den Studien schenken, die sich hierbei als in sich konsistent erweisen.

Publikationsbias entsteht, wenn Studien mit positiven Ergebnissen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, veröffentlicht zu werden als solche mit nicht-signifikanten Ergebnissen. Wie selektive Berichterstattung kann dies den Effekt, wie er sich durch die veröffentlichten Daten darstellt, künstlich aufblähen. So kann zum Beispiel eine Studie, in der die Intervention effektiv erschien, veröffentlicht werden, während drei weitere, in denen die gleiche Intervention ineffektiv oder schädigend erschien, in den Aktenordnern der Forscher vergilben. Wenn eine Studie registriert wurde, aber niemals veröffentlicht wurde, dann können die Autoren eines systematischen Reviews sie immer noch im Register finden, können Kontakt zu den Autoren aufnehmen, um die unpublizierten Daten im Review mit zu berücksichtigen. Auf diese Weise kann prospektive Registrierung mit dazu beitragen, den im Fundus der in den veröffentlichten physiotherapeutischen Studien verfügbaren Evidenz anzunehmenden Bias zu begrenzen.

Prospektive klinische Registrierung von Studien fördert Transparenz (Sim et al 2006) und kann es außerdem betrügerischen Autoren erschweren, Daten zu fälschen. Zum Beispiel fordern mittlerweile manche Zeitschriften routinemäßig individuelle Patientendaten zur Überprüfung an (Herbert 2008) oder überprüfen Daten bei Betrugsverdacht (Smith u. Godlee 2005). Die Messungen sollten tatsächlich in dem Zeitraum durchgeführt worden sein, der als Datenerhebungszeitraum im registrierten Studienprotokoll ausgewiesen ist. Da viele Outcomes elektronisch gemessen und gespeichert und dabei mit einem elektronischen Datumstempel versehen werden, vermehrt und verkompliziert dies den Aufwand, der mit Datenmanipulationen verbunden ist; vor allem, wenn die manipulierten Daten der Prüfung durch ein Audit standhalten sollen. Ebenso kann es sein, dass Forscher, denen unliebsame Ergebnisse von einer bestimmten Subgruppe vorliegen, versucht sind, diese zu eliminieren, indem im Nachhinein ein zusätzliches Ausschlusskriterium eingeführt wird. Wenn das Studienprotokoll prospektiv registriert wurde, dann würde dies aber öffentlich evident für jeden, der das registrierte Studienprotokoll mit dem Bericht von der Studie vergleicht.

Wie verbreitet ist die Registrierung klinischer Studien?

Das erste große Register für Studien im Bereich Gesundheitsversorgung wurde 1998 eingerichtet (De Angelis et al 2004). Obwohl bald tausende von Studien registriert waren, blieb die Mehrzahl der Studien doch unregistriert. 2004 empfahl das Internationale Komitee der Herausgeber Medizinischer Fachzeitschriften (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) die Registrierung klinischer Studien. Über die Empfehlung hinaus machten seine Mitgliedszeitschriften die prospektive Registrierung zur Voraussetzung für eine Veröffentlichung von Studien, die nach dem 1. Juli 2005 mit der Rekrutierung von Probanden begannen (De Angelis et al 2004). Viele andere Fachzeitschriften empfahlen ebenfalls die Registrierung klinischer Studien. Infolgedessen nahm die Zahl registrierter Studien schnell zu (Laine et al 2007). Seitdem haben sich viele Organisationen der Empfehlung zur Registrierung von klinischen Studien angeschlossen. So ergänzte der Weltärztebund 2008 die Erklärung von Helsinki um einen neuen Passus, der besagt, dass „Jede klinische Studie (...) vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren“ ist (Weltärztebund (WMA) 2008). Für manche Ethikkommissionen ist die Registrierung eine Voraussetzung für die ethische Befürwortung.

Obwohl auch einige physiotherapeutische Fachzeitschriften die Registrierung klinischer Studien befürworten (Askie et al 2006, Harms 2011, Costa et al 2010), wurden 2009 nur 6% aller randomisierten Studien, die die Effekte von physiotherapeutischen Interventionen untersuchten, prospektiv registriert (Pinto 2012). In der Absicht, dieses zu korrigieren, wurde dieses Editorial von mehreren Mitgliedern der Internationalen Gesellschaft der Herausgeber Physiotherapeutischer Zeitschriften (International Society of Physiotherapy Journals, ISPJE) gemeinsam verfasst. Die weiteren Abschnitte dieses Editorials werden definieren, welche Studien registriert werden sollten, erklären, wie Forscher ihre Studien registrieren können, die strengere Handhabung erläutern, die diesbezüglich von einigen Mitgliedszeitschriften der ISPJE zukünftig praktiziert wird, und erörtern, wer dazu beitragen kann, das Potenzial, das in der Registrierung klinischer Studien steckt, zu entfalten.

Welche Studien sollten registriert werden?

Jede klinische Studie sollte prospektiv registriert werden, bevor der erste Teilnehmer in die Studie aufgenommen wird. Die Weltgesundheitsorganisation definiert klinische Studie als „jede Forschungsstudie, die prospektiv menschliche Teilnehmer oder Gruppen von Menschen einer oder mehreren gesundheitsbezogenen Interventionen zuordnet, um deren Effekt auf Gesundheits-Outcomes zu evaluieren“ (WHO 2012, Übers. E. Scherfer).

Wie kann ich meine Studie registrieren?

Die Registrierung klinischer Studien sollte schnell gehen, leicht und gebührenfrei sein. Viele Register für klinische Studien wurden eingerichtet, wovon einige auf bestimmte Krankheitsbilder fokussieren (z.B. das Internet Stroke Center Trials Register, www.strokecenter.org/trials), oder sich auf eine bestimmte Region beziehen (z.B. das Pan African Clinical Trials Registry, www.pactr.org). Oft registrieren Forscher ihre Studien im nationalen Register ihres Landes, obwohl dies nicht verpflichtend ist. Wichtiger ist, dass das gewählte Register alle relevanten Inhalte des Original-Protokolls abfragt und dokumentiert (s.u.), und dass es eine befriedigende Qualität, Validität, Zugänglichkeit und technische Kapazität hat, sowie eine eindeutige Identifizierung ermöglicht und angemessen gepflegt wird. Um Forscher zu assistieren, unterhält die WHO eine Liste von Registern, die diesen Kriterien entsprechen (<http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>). Gegenwärtig sind 16 Register gelistet (hierunter befindet sich auch das Deutsche Register für Klinische Studien DRKS https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/ Ergänzung d. Übersetzers). Aus diesen können Forscher eines aussuchen, das entweder Anfragen zügig beantwortet, oder das Kommunikation in der eigenen Muttersprache ermöglicht.

Die Registrierung eines Studienprotokolls erfordert, dass die Forscher eine Reihe von Informationen über die geplante Studie bereitstellen: Beschreibungen der untersuchten Intervention(en) und Vergleichsbehandlung(en), Arbeitshypothesen, primäre und sekundäre Outcomes, Ein- und Ausschlusskriterien, Stichprobenumfänge, Verblindung, Finanzierung, Studienleiter, Beginn der Datenerhebung und voraussichtlicher Abschluss der Studie. Üblicherweise überprüfen die Register die Angaben hinsichtlich Vollständigkeit und Klarheit, so dass manchmal etwas Nacharbeit erforderlich werden kann. Dem Studienprotokoll wird dann eine eindeutige Registriernummer zugeteilt. Diese Nummer sollte dann bei allen Berichten über die Studienresultate angegeben werden, um Herausgebern, Reviewern und Lesern zu ermöglichen, schnell Zugang zum ursprünglichen Studienprotokoll zu finden. zum ursprünglichen Studienprotokoll zu finden.

³ Im Original heißt es: „any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes.“ WHO 2012

Eine prospektive Registrierung kann erfolgen, bis der erste Studienteilnehmer für die Studie rekrutiert wird. Viele Forscher warten mit der Registrierung bis unmittelbar vor Beginn der Teilnehmerrekrutierung, so dass im letzten Moment vorgenommene Änderungen des Studienprotokolls (wie zum Beispiel Änderungen, die von einer Ethikkommission gefordert wurden) keine Korrektur des Eintrags im Register erfordern. Auch wenn dies nicht ideal ist, so werden Protokolländerungen nach Beginn der Rekrutierungsphase doch manchmal gemacht. Solche Änderungen sollten auch eine Aktualisierung des Eintrags im Register zur Folge haben. Das Register wird dann öffentlich dokumentieren, welche Änderungen wann gemacht wurden.

ISPJE-Mitgliedszeitschriften führen Verpflichtung auf prospektive Registrierung ein

Die Leitung der ISPJE empfiehlt ihren Mitgliedszeitschriften mit Nachdruck, die prospektive Registrierung als verbindliche Voraussetzung für eine Veröffentlichung aller klinischen Studien einzuführen. Einige Mitgliedszeitschriften haben dies bereits implementiert. Die *Physical Therapy* hatte bereits eine Politik der obligatorischen Registrierung klinischer Studien, deren Probandenrekrutierungsphase nach dem 1. Januar 2009 begann, eingeführt. Tabelle 1 listet weitere Mitgliedszeitschriften und die von ihnen bestimmten Daten zur Einführung der obligatorischen Registrierung klinischer Studien sowie auf welche Studien diese Politik Anwendung findet (basierend auf dem Datum, an dem die Rekrutierung begann).

Wer kann noch dazu beitragen, den potenziellen Nutzen der Registrierung klinischer Studien zu realisieren?

Über die soeben dargestellten Empfehlungen für Forscher und Herausgeber hinaus können auch andere Akteure dazu beitragen, die Potenziale, die in der prospektiven Registrierung klinischer Studien liegen, zu realisieren. So kann jeder Angehörige der Profession dazu beitragen, dass seine Kollegen über die Registrierung von klinischen Studien und deren Wichtigkeit informiert sind. Im Bildungsbereich tätige Berufsangehörige sollten sicherstellen, dass die Forschungskomponente von Ausbildungsprogrammen die Bedeutung der Registrierung klinischer Studien vermittelt. Praktiker können Patienten auf die Register aufmerksam machen oder ihnen dabei helfen, in ihnen relevante Studien zu recherchieren, für die sie sich als potenzielle Probanden melden können. Administratoren, deren Register nicht den WHO-Kriterien entsprechen, können danach streben, diesen Status zu erreichen. Bei der Verteilung von Forschungsgeldern kann Förderung von der prospektiven Registrierung der zur Förderung eingereichten Studien abhängig gemacht werden. Weitere Ethikkommissionen können die ethische Befürwortung von Studienprotokollen auch von deren prospektiver Registrierung abhängig machen. Allerdings wird nicht einmal eine weltweite eingeführte prospektive Registrierung Publikationsbias und selektive Berichterstattung einschränken, so lange nicht erwartet wird, dass Berichte über Studien vor der Veröffentlichung tatsächlich mit dem ursprünglich registrierten Studienprotokoll verglichen werden. Deshalb gehört es auch zur Aufgabe von Zeitschriften-Herausgebern und von Peer-Reviewern Manuskripte auf Diskrepanzen zum Registereintrag zu überprüfen.

Physiotherapeutische klinische Studien, die entsprechend eines im Vorhinein spezifizierten Protokolls durchgeführt und veröffentlicht werden, enthalten mit größerer Wahrscheinlichkeit glaubwürdige Informationen als solche, bei denen dies nicht gegeben ist. Prospektive Registrierung klinischer Studien ist daher von einem hohen potenziellen Wert für Praktiker, Verbraucher und Forscher, die auf Daten aus klinischen Studien angewiesen sind. Deshalb empfiehlt ISPJE seinen Mitgliedern, eine Politik der prospektiven Registrierung klinischer Studien zu verfolgen.

Literatur

Sim I et al (2006) Lancet 367: 1631-1633

Herbert RD (2008) Aust J Physioth 54: 3

Smith J, Goodlee F (2005) BMJ 331: 245-246

De Angelis C et al (2004) N Engl J Med 351: 1250-1251

Laine C et al (2007) N Engl J Med 356: 2734-2736

World Medical Association (2008) WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for medical research involving human subjects. World Medical Association

Askie L et al (2008) Aust J Physioth 52: 237-239

Harms M (2011) Physiother 97: 181

Costa LO et al (2010) Rev Bras Fisioter 14: V-VI

World Health Organization (2012) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Available from: <http://www.who.int/ictrp/en>. Accessed 09/07/2012

Tabelle 1: Einführung obligatorischer Registrierung klinischer Studien durch Mitgliedszeitschriften

Journal	Datum, nach dem prospektive Registrierung klinischer Studien obligatorisch wird	Diese Praxis wird angewandt auf Studien, deren Probandenrekrutierung beginnt nach dem...
Brazilian Journal of Physiotherapy/Revista Brasileira de Fisioterapia	01.01.2014	31.01.2013
Cardiopulmonary Physical Therapy Journal	01.01.2015	01.01.2014
Journal of Manual and Manipulative Therapy	01.01.2014	06.06.2013
Journal of Physiotherapy	01.01.2013	01.01.2006
Journal of Physiotherapy and Sports Medicine	01.01.2014	01.06.2013
Manual Therapy	01.01.2014	01.06.2013
Physical Therapy & Research/Fisioterapia e Pesquisa	01.01.2014	31.12.2013
Physiotherapy	01.01.2013	01.01.2013
Physiotherapy Canada	01.01.2013	01.01.2013
The Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy	01.01.2013	01.01.2013
Tidsskriftet Fysioterapeuten/Norwegian Journal of Physiotherapy	01.01.2014	01.01.2013