

Wer evidenzbasiert argumentiert, bezieht sich auf den aktuellen Wissensstand aus Studien, nicht nur auf persönliche Erfahrungen oder auf die Meinung von Experten. Das bloße Zitat einer Studie ist aber noch keine evidenzbasierte Argumentation. Studien bieten keine unumstößlichen Wahrheiten, sondern Ergebnisse statistischer Analysen. Jeder Studientyp hat dabei spezifische Stärken und Schwächen. Diese Artikelreihe konzentriert sich auf klinische Studien, die experimentell Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln prüfen. In kurzen Beiträgen möchten wir Sie mit dem nötigen „Werkzeug“ ausstatten, um klinische Studien zu Arzneimitteln kritisch zu lesen und sich Ihre eigene, evidenzbasierte Meinung zu bilden.

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

Wie groß ist der Nutzen? – Absolute Risikoreduktion, relative Risikoreduktion und Number needed to treat

Rückblick: Nur wenn es eine Kontrollgruppe gibt, kann zwischen dem natürlichen Krankheitsverlauf und dem Effekt des Arzneimittels unterschieden werden ([Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts](#)). Idealerweise stimmen Kontroll- und Interventionsgruppe in allen Merkmalen überein, die die Therapieauswahl, den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen können. Diese Strukturgleichheit wird am besten dadurch erreicht, dass die Teilnehmer zufällig („random“) den unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeteilt werden ([Randomisierung – der reine Zufall](#)). Die Datenanalyse sollte darauf zielen, trotz Protokollverstößen und Studienabbrüchen die ursprüngliche Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen möglichst gut zu bewahren: Bei einer Intention-to-treat (ITT) Analyse werden Studienteilnehmer daher auch dann entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung ausgewertet, wenn sie die Studienmedikation nicht wie vorgesehen einnahmen ([Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?](#)) und mit Hilfe von Imputationsverfahren können fehlende Daten durch plausibel erscheinende Werte ersetzt werden ([Verloren, aber nicht unersetzlich](#)). Hierdurch wird vermieden, dass die Strukturgleichheit durch systematisch fehlende Werte (z. B. Patienten mit schlechteren Therapieergebnissen weisen mehr fehlende Werte auf) verletzt wird.

Stellen Sie sich vor, es ist Freitagmittag und Frau Müller ist bei Ihnen in der Sprechstunde, um die Ergebnisse ihres Check-ups zu besprechen. Frau Müller ist 64 Jahre alt und hat – bis auf einen mit Ramipril gut eingestellten Hypertonus – keine wesentlichen Vorerkrankungen. Beim Check-up haben Sie einen erhöhten Nüchternblutglukosewert festgestellt, der sich auch bei der Kontrolle bestätigt hat. Neben der Einstellung des Diabetes mellitus möchten Sie mit Frau Müller den Beginn einer lipidsenkenden Therapie besprechen. Frau Müller ist wenig begeistert davon, auf einen Schlag gleich mehrere neue Medikamente zu bekommen. Sie wollen Frau Müller deshalb verdeutlichen, wie groß der Nutzen einer Statintherapie für sie wäre. Dabei können Sie sich auf randomisierte kontrollierte Studien beziehen, die den Nutzen von Statinen bei Patienten wie Frau Müller untersuchten (d. h. bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung) (1).

Relevant für Frau Müller ist insbesondere die Verhinderung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkte und Schlaganfälle) und ein längeres Gesamtüberleben. In unserem Beispiel wollen Sie Frau Müller erklären, wie stark Statine das Risiko für einen Myo-

Einhart, N.

Mathes, T.

Klinische Studien zu Arzneimitteln – Wo ist der Haken?

[Studientypen – ohne Kontrolle geht nichts](#)

[Randomisierung – der reine Zufall](#)

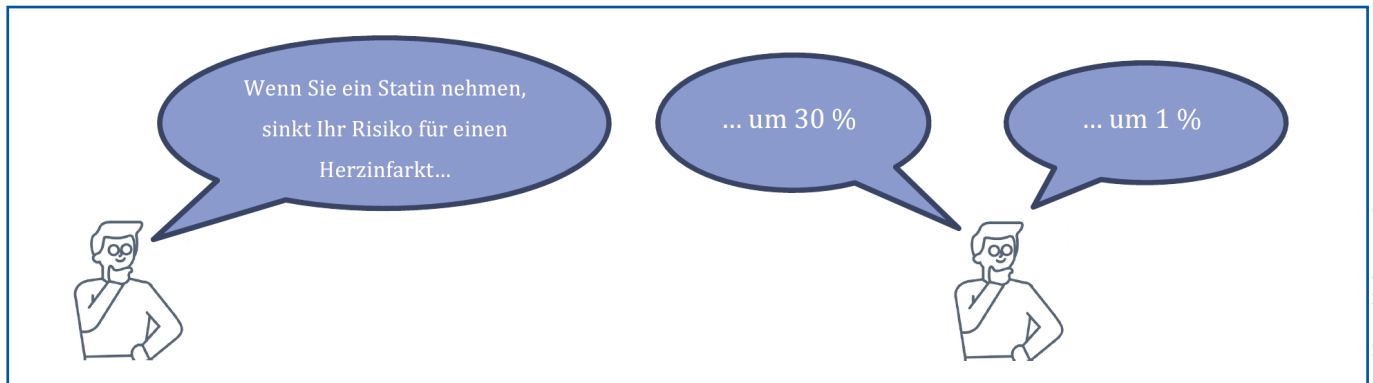
[Per-protocol, As-treated oder Intention-to-treat: Was machen wir mit den „Abtrünnigen“?](#)

[Verloren, aber nicht unersetzlich? – Vom Umgang mit fehlenden Daten](#)

Literatur

- 1 de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18):2365-73. doi: 10.2165/11638240-000000000-00000.

kardinfarkt im Vergleich zum Therapieverzicht senken. Welche Information wäre wohl (annähernd) die richtige?



Beide Angaben zur Risikoreduktion sind richtig, sie beschreiben den gleichen Sachverhalt nur unterschiedlich. Das Ereignis „Myokardinfarkt“ ist aus Sicht eines Statistikers ein dichotomes bzw. binäres Merkmal: Es ist entweder vorhanden oder nicht vorhanden (Myokardinfarkt ja oder nein). Die Häufigkeit dichotomer Merkmale wird in Studien zumeist als Wahrscheinlichkeit dargestellt und – unabhängig davon, ob diese Ereignisse für den Patienten negativ (Myokardinfarkt) oder positiv (Schmerzfreiheit) sind – als „**Risiko**“ beschrieben. Das „Risiko“ für ein Ereignis ergibt sich aus der Anzahl von Personen mit Ereignis im Verhältnis zur Gesamtzahl der Personen in einer Untersuchungsgruppe.

In einer Metaanalyse randomisierter Studien kam de Vries zu dem Ergebnis, dass unter moderat dosierten Statinen 99 von 3645 Patienten mit Diabetes mellitus einen Myokardinfarkt erlitten, das Risiko für einen Myokardinfarkt unter Statintherapie also bei 2,7 % lag. In der Kontrollgruppe, d. h. ohne Statintherapie, ereignete sich ein Myokardinfarkt bei 141 von 3630 Studienteilnehmern, das Risiko für einen Myokardinfarkt ohne Statintherapie lag somit bei 3,9 %. Diese beiden Risiken können miteinander verglichen werden. Das **relative Risiko (RR)** wird berechnet, indem das Risiko der Interventionsgruppe (2,7 %) durch das Risiko der Kontrollgruppe (3,9 %) geteilt wird, es beträgt im Beispiel also 0,69. Das RR ist (sofern dichotome Endpunkte untersucht wurden) das häufigste in den Ergebnistabellen randomisierter Studien publizierte Effektmaß.

Was bedeutet ein RR von 0,69?

Das relative Risiko ist 1, wenn das Risiko der Interventionsgruppe genau dem Risiko der Kontrollgruppe entspricht. In unserem Beispiel liegt das RR unter 1, das Ereignis tritt in der Interventionsgruppe also seltener auf als in der Kontrollgruppe. Da es sich hier um einen negativen Endpunkt handelt, bedeutet ein $RR < 1$ einen Vorteil für die Interventionsgruppe. Bei einem positiven Endpunkt (Erreichen eines Therapieziels, z. B. Schmerzfreiheit) würde ein $RR < 1$ hingegen für einen Nachteil sprechen. Die Differenz zu 1 wird als **relative Risikoreduktion (RRR)** bezeichnet. In unserem Beispiel ist die RRR 31 % ($1 - 0,69$), d. h. Myokardinfarkte traten unter Statinen zu 31 % seltener auf als ohne Statintherapie. Dagegen beschreibt die **absolute Risikoreduktion (ARR)** – wie der Name bereits sagt – den absoluten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Die ARR gibt an, um wie viele Prozent-

punkte das Risiko für einen Myokardinfarkt durchschnittlich sinkt, wenn der Patient sich für die Intervention entscheidet (3,9 % minus 2,7 %).

Aus der ARR lässt sich die **Number needed to treat (NNT)** errechnen. Die NNT ist die Anzahl der Patienten, die durchschnittlich behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern (im Beispiel 100 geteilt durch 1,2 %). Die NNT wird gerundet angegeben, da es keine anteiligen Patienten gibt. Um eine konservative Schätzung zu erhalten, wird immer aufgerundet. Die NNT liegt in unserem Beispiel (errechneter Wert: 83,3) deshalb bei 84, d. h. es müssen durchschnittlich 84 Patienten über vier Jahre (dies war die Studiendauer) ein Statin erhalten, um einen zusätzlichen Myokardinfarkt zu verhindern. Analog dazu kann bei unerwünschten Ereignissen die Number needed to harm (NNH) berechnet werden. Die NNH ist die Anzahl an behandelten Patienten, bei der eine zusätzliche Nebenwirkung zu erwarten ist. Die NNH wird immer abgerundet (bei einem errechneten Wert von 33,7 wäre die NNH beispielsweise 33).

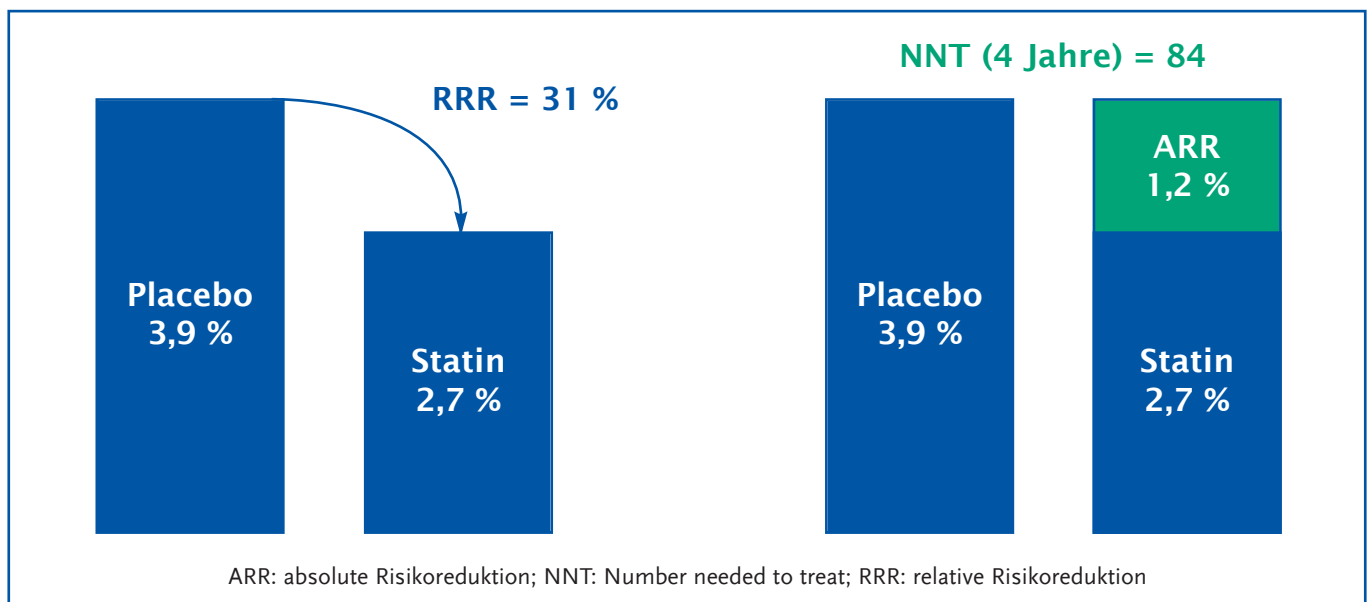


Abbildung 1: Reduktion von Myokardinfarkten durch moderat dosierte Statine bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (1)

Für die Behandlungsentscheidung ist die ARR relevanter als die RRR. Nur die absoluten Risikoangaben vermitteln die Größenordnung von Effekten und erlauben, Nutzen und Schaden gegeneinander abzuwiegen. Bei geringen Ausgangsrisiken kann die RRR sehr irreführend hohe Zahlenwerte annehmen. So klingt beispielsweise ein um ein Drittel erhöhtes Risiko für Leberwerterhöhungen dramatisch, entspricht jedoch bei moderat dosierten Statinen drei zusätzlichen Fällen pro 1000 Patienten über eine Behandlungsdauer von vier Jahren (2). Daher sollte nie ausschließlich die RRR berichtet werden, sondern immer auch absolute Zahlen genannt werden (3).

Allerdings sollte insbesondere die ARR immer gemeinsam mit der Therapiedauer genannt werden: Bei chronischen Erkrankungen nimmt die ARR bei steigender Therapiedauer zu. Außerdem darf die in Studien ermittelte ARR nicht direkt auf den individuellen Patienten übertragen werden, da ihr Ausmaß abhängig ist von der Höhe des Ausgangsrisikos. Tabelle 1 zeigt, wie sich die ARR bei gleichbleibender RRR in verschiedenen Patientengruppen

2 Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374:n1537. doi: 10.1136/bmj.n1537.

3 Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials. *Nat Med* 2025; 31(6):1776-1783. doi: 10.1038/s41591-025-03635-5.

pen unterscheidet: Es profitieren diejenigen Patienten absolut mehr, die ein höheres Ausgangsrisiko haben. Da die ARR stark von Patientencharakteristika abhängig ist, müssen Sie prüfen, ob die Studienpopulation ähnliche Risikofaktoren (z. B. Begleiterkrankungen) aufweist wie Ihr konkreter Patient. So ist es beispielsweise nicht zulässig, die ARR aus Studien der Sekundärprävention auf Frau Müller zu beziehen, denn Patienten nach erlittenem Herzinfarkt oder Schlaganfall haben ein ungleich höheres Ausgangsrisiko für Rezidivereignisse als Patienten ohne symptomatische kardiovaskuläre Erkrankung. Für die Abschätzung der ARR in bestimmten Patientengruppen (z. B. jüngere vs. ältere Patienten) können Subgruppenanalysen in Studien hilfreich sein.

Idealerweise können Sie das individuelle Ausgangsrisiko des Patienten beurteilen und hieraus die zur erwartende individuelle ARR ermitteln (siehe Tabelle 1). Im Beispiel von Frau Müller stehen verschiedene Scores zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos zur Verfügung, unter anderem Arriba (absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis, empfohlen von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin) und SCORE2-Diabetes (Systematic Coronary Risk Estimation 2, empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie). Die Ergebnisse der Risikokalkulatoren unterscheiden sich kaum, wohl aber die empfohlenen Interventionsschwellen in den Leitlinien (4, 5). Je niedriger die Interventionsschwelle angesetzt wird, desto geringer ist der zu erwartende Nutzen der Statintherapie und desto sorgfältiger muss der Nutzen gegen die Risiken der Therapie abgewogen werden.

4 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. AWMF-Register-Nr. 053-024, Version 2; Leitlinienreport; November 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024m_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.

5 Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023; 44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre 10-Jahres-Ereignisraten bei Patientengruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil mit und ohne Statintherapie (relative Risikoreduktion jeweils 30 %)

Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren ohne Statintherapie	Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren mit Statintherapie	Absolute Risikoreduktion durch Statintherapie
20 %	14 %	6 % (20 % x 0,3)
10 %	7 %	3 % (10 % x 0,3)
5 %	3–4 %	1–2 % (5 % x 0,3)

Exkurs: Chancen und Odds Ratio

Gelegentlich werden dichotome Endpunkte nicht als Risiken beschrieben, sondern als „Chancen“ wie beim Glücksspiel (z. B. Gewinnchance 1 zu 1.000.000). Eine Chance (englisch odds) beschreibt die Anzahl von Personen mit einem bestimmten Ereignis im Verhältnis zur Anzahl der Personen, bei denen das Ereignis nicht auftritt. Der Ausdruck „Chance“ bezieht sich dabei im medizinischen Kontext – abweichend vom üblichen Sprachgebrauch – sowohl auf für den Patienten positive wie negative Ereignisse. Wenn beispielsweise in einer Studie 4 von 10 Patienten ohne Therapie einen Myokardinfarkt erleiden, ist die Chance auf einen Myokardinfarkt 4 geteilt durch 6, also 67 %. Dagegen liegt das Risiko für einen Myokardinfarkt bei gleicher Datengrundlage bei 40 % (4 geteilt durch 10, siehe Haupttext).

Chancen können ebenso wie Risiken miteinander verglichen werden. Der Quotient aus zwei Chancen heißt **Odds Ratio (OR)**. Wenn bei obiger Beispielstudie im Interventionsarm 2 von 10 Patienten einen Myokardinfarkt erleiden, ist die OR 0,375 (2/8 geteilt durch 4/6). Die Chance durch die Intervention keinen Myokardinfarkt zu erleiden, ist somit 62,5 % niedriger als im Kontrollarm (1–0,375). Zum Vergleich: Bei gleicher Da-

tengrundlage beträgt das relative Risiko (RR) 0,5 (2/10 geteilt durch 4/10), d. h. das Risiko für einen Myokardinfarkt ist unter der Therapie um 50 % niedriger.

Weil Menschen eher in Risiken als in Chancen denken, birgt die Darstellung als Chance bzw. OR die Gefahr einer Fehlinterpretation: Aufgrund des in der Regel größeren Zahlenwertes erscheint die Chance dramatischer und die Odds Ratio lässt den Therapieeffekt überzeugender wirken (6). Problematisch ist dies insbesondere bei häufigen Ereignissen. Bei seltenen Ereignissen verliert der Unterschied zwischen der Darstellung als Chance und als Risiko an Bedeutung: Wenn nur einer von 1000 Patienten erkrankt, liegen Risiko ($1/1000 = 0,001\%$) und Chance ($1/999 \approx 0,001\%$, bei Rundung auf drei Nachkommastellen) sehr dicht beieinander.

In Interventionsstudien und prospektiven Beobachtungsstudien können sowohl Chancen als auch Risiken berechnet werden. Bei **Fall-Kontroll-Studien** ist dagegen nur die Angabe als Chance bzw. OR möglich: Hier wird bei der Planung der Studie festgelegt, wie viele „Fälle“ (Personen mit Erkrankung, z. B. Echinokokkose) und wie viele „Kontrollen“ (möglichst ähnliche Personen, aber ohne Erkrankung) eingeschlossen werden. Anschließend wird untersucht, mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Merkmale (zum Beispiel „Tätigkeit als Jäger“) bei den Fällen (Personen mit Echinokokkose) und bei den Kontrollen (Personen ohne Echinokokkose) auftreten. Die Untersuchung des Erkrankungsrisikos ist nicht möglich, da das Verhältnis zwischen Kontrollen und Fällen (anders ausgedrückt: die „Patienten unter Risiko“ in den Gruppen) durch die Studienplanung gegeben ist.

6 Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3; Cochrane, 2022. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06>.

Fazit

In Werbeanzeigen und Pharmaindustrie-gesponserten Fortbildungen wird häufig nur die relative Risikoreduktion genannt, die in der Regel sehr viel eindrucksvoller klingt als die absolute Risikoreduktion. Die klinische Relevanz kann jedoch allein auf Basis der relativen Risikoreduktion nicht eingeschätzt werden. Fragen Sie deshalb nach den Ereignisraten der zitierten Studien: Wie viele Patienten hatten im Kontrollarm das Ereignis (Myokardinfarkt, Tumorrezidiv, Schmerzfreiheit etc.) und wie viele Patienten hatten dieses Ereignis unter Therapie X? Der absolute Behandlungsunterschied hilft Ihnen und Ihren Patienten, den erwartbaren Nutzen gegen die Risiken abzuwägen.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart

Prof. Dr. Tim Mathes
Ressortleiter Gesundheitsökonomie am Institut für Qualität
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln