

1980 Nr 17

Vortrag am Beta-Blocker-Symposium, 3.11.1980, Rhodos

Langzeitstudien - Grundsätze und Probleme heute

K.K. Überla

In 15 Minuten einen Überblick über Langzeitstudien und ihre Probleme zu geben, worum ich gebeten wurde, bedeutet, auf viele wichtige Einzelheiten verzichten. Gestatten Sie mir daher einen Spazierflug über das Gebiet aus der Vogelperspektive, ohne auf einzelne Beta-Blocker-Studien einzugehen, gewissermaßen als allgemeine Einleitung in die Sitzung.

Es gibt verschiedene Formen der Erkenntnisgewinnung. Man kann durch Nachdenken zu Einsichten kommen, man kann theoretische Modellvorstellungen entwickeln und sie auf die Wirklichkeit übertragen. Der letzte Lehrmeister in der Medizin aber ist die Empirie, das wiederholbare Eintreten von Erfolgen an einer Masse von gleichartigen Patienten. Dazu sind Versuchsplanung und Statistik nötig.

Wenn man Erscheinungen am Kranken empirisch studieren will, gibt es grundsätzlich drei Studienansätze, sieht man von den vielen Varianten ab:

1. Die kontrollierte klinische Studie
2. die Beobachtungsstudie
3. die retrospektive Fall-Kontroll-Studie.

Die kontrollierte klinische Studie ist ein wissenschaftliches Experiment. Ihr Kennzeichen ist die Zufallszuteilung. Studien ohne Zufallszuteilung sind keine kontrollierten Studien, wie gut die klinische Kontrolle auch sei. Kausalschlüsse im Sinn einer Wirksamkeitsaussage können nur mit solchen kontrollierten Studien erreicht werden.

Beobachtungsstudien sind dadurch gekennzeichnet, daß eine definierte Gruppe von Kranken über kürzere oder längere Zeit in die Zukunft hinein beobachtet wird, ohne daß eine randomisierte

Kontrollgruppe gleichzeitig mitgeführt wird. Dabei können alle Patienten dieselbe Therapie erhalten. Der natürliche Verlauf der Krankheit und die Therapie zusammen bewirken das Ergebnis. Hier kann man lediglich historische Vergleiche heranziehen.

Fall-Kontroll-Studien schließlich gehen von einer definierten Gruppe von Patienten mit bestimmten Ereignis aus, z.B. einer Nebenwirkung. Zu diesen Patienten wird im Nachhinein eine Vergleichsgruppe gebildet. Für Patienten und Vergleichsgruppe werden bestimmte Tatbestände festgestellt, z.B. aus alten Krankenakten, und statistische Vergleiche durchgeführt. Solche Fall-Kontroll-Studien sind weniger aufwendig als prospektive Studien. Sie sind in der möglichen Aussage aber viel schwächer. Grundsätzlich können sie lediglich Hypothesen hervorbringen, solche aber nicht beweisen. Die Störeinflüsse sind nicht kontrollierbar und können nie ganz ausgeschaltet werden. Wenn wir etwas empirisch über Langzeitwirkungen von Medikamenten in Erfahrung bringen wollen, müssen wir Langzeitstudien durchführen. Spekulation genügt nicht. Chronische Krankheiten sind in ihrer Ätiologie und Pathogenese hoch komplex. Die Ansprechzeiten auf Behandlungen sind lang. Es gibt alle Möglichkeiten für den Einfluß bekannter und unbekannter Störvariablen. Schwere Nebenwirkungen können Jahre später auftreten. Die Behandlungsschemata variieren weit und sind für einzelne Patienten einmalig, wenn man genau ist. Nahezu überall sind also Fallen für den Forscher.

Was sind Langzeitstudien? Langzeitstudien sind Studien, in denen die Beobachtungszeit pro Patient länger als 6 Monate bis 1 Jahr ist. Solche Studien dauern in der Durchführung wesentlich länger: 1 Jahr Planungszeit, 1 - 5 Jahre Rekrutierungszeit, 1 - 3 Jahre Beobachtungszeit und 1 Jahr Auswertungszeit sind Erfahrungswerte für kontrollierte Langzeitstudien, die sich sehr schnell zu Gesamtzeiten von 10 Jahren und mehr summieren. Kontrollierte Studien oder Beobachtungsstudien können Langzeitstudien sein. Fallkontrollstudien werden im allgemeinen nicht dazu gerechnet. Im folgenden klammere ich die Fallkontrollstudien aus.

Langzeitstudien werden oft als Multizenter-Studien durchgeführt, an denen zahlreiche Ärzte oder mehrere Kliniken beteiligt sind. Solche Multizenter-Studien sind nötig, weil man mehr Patienten braucht, als an einer Stelle behandelt werden, weil die Rekrutierungszeit verkürzt werden muß und weil die Übertragbarkeit und Verallgemeinerungsfähigkeit besser ist, wenn an verschiedenen Orten Patienten gesammelt werden.

Die Probleme von Langzeitstudien sind Legion. Ich möchte sie in 4 Gruppen ordnen und wenigstens jeweils einige herausgreifen: Probleme der Planung, Probleme der Durchführung, Probleme der Auswertung und allgemeine Probleme.

1. Probleme der Planung

1.1 Protokollerstellung

Die Entwicklung eines guten Studienprotokolls für eine Langzeitstudie dauert etwa 1 Jahr. Diese Zeit wird meist unterschätzt. Das Studienprotokoll muß sehr spezifisch und detailliert sein. Die Übereinstimmung der verschiedenen Kliniken in den Prozeduren ist nicht leicht zu erreichen. Die Teilnehmer an einer Langzeitstudie ändern sich, nicht aber das Protokoll, das eine der wenigen Konstanten während einer Studie ist und die konkreten Handlungen zahlreicher Ärzte und Hilfskräfte im Detail regeln muß. Die Erfassungsbogen müssen erprobt sein ebenso wie die Zusammenarbeit mit einer zentralen Stelle für Organisation und statistische Planung und Auswertung. Entscheidend jedoch ist die sorgfältig bedachte klinische Fragestellung, die wissenschaftlich oder praktisch vielversprechend sein muß.

1.2 Kriterien

Die genaue Festlegung von Einschluß- und Ausschlußkriterien für einzelne Patienten ist nötig zur Beschreibung des Kollektivs und zur Ermittlung der Selektion aus dem Gesamtmaterial, sowie zum Vergleich mit anderen Studien. Die Qualität der Zielkriterien entscheidet über den Erfolg einer Studie. Wer das Falsche beobachtet, kann nicht das Richtige finden.

1.3 Fallzahl

Die Bestimmung der nötigen Fallzahl ist nicht allein ein statistisches Problem. Die verfügbaren Patienten, die mögliche Zeit, die möglichen Ein-Ausschluß- und Zielkriterien, die Größe der vermuteten Wirkung, die drop-out Rate und andere Gesichtspunkte neben dem Fehler erster und zweiter Art sind entscheidend. Statistische Formeln allein genügen also nicht und führen oft zu praktischem Unsinn. Wenn man etwa 100 - 500 Patienten pro Gruppe hat, einigermaßen häufige Zielkriterien und einen Effekt in der Größenordnung vom Faktor 2, dann liegt man in einem vernünftigen Bereich. Es ist allerdings klug, die Anfangsschätzungen der Kliniker über die Zahl der Patienten, die sie in eine Studie einbringen können, um 30 - 50% zu reduzieren. Bei Fallzahlen von mehreren tausend sind der organisatorische Aufwand und die zahlreichen möglichen Störgrößen abzuwägen gegen den zu erwartenden Erkenntnisgewinn, der nicht proportional zur Fallzahl wächst.

1.4 Patient consent

Die Zustimmung der Patienten wirft praktische Probleme auf. Nach dem geltenden Arzneimittelrecht ist nur bei Prüfungen von Medikamenten, die nicht zugelassen sind, eine Aufklärung und Zustimmung erforderlich, die nicht unbedingt schriftlich zu erfolgen hat. Man muß die Form der Zustimmung - ob schriftlich, mit Protokoll durch eine Hilfsperson oder in anderen Weise - bei jeder klinischen Prüfung sorgfältig durchdenken. Es ist besser, die Aufklärung etwas weiter zu führen, als minimal vorgeschrieben ist.

2. Probleme der Durchführung

2.1 Verantwortung des Arztes

Jeder teilnehmende Arzt bzw. die teilnehmende Klinik ist nicht nur für die Patienten verantwortlich, sondern auch für die korrekte Einhaltung des Studienprotokolls und für die Richtigkeit und Integrität ihrer Daten. Die Genauigkeit der Dokumentation ist ein Problem in der Durchführung, besonders bei Langzeitstudien, wo das Interesse aller Beteiligten nachläßt.

2.2 Zentrales Monitoring

Eine Multizenter-Langzeitstudie muß von einer zentralen Stelle kontinuierlich betreut und überwacht werden. Briefe, Telex, persönliche Besuche, Berichte, ein ständiger Datenfluß kennzeichnen ein gutes Monitoring. Die kontinuierliche Dateneingabe ist besonders wichtig. Die Zusammenarbeit mit vielen Klinikern erfordert Sensibilität und Durchhaltevermögen in der gleichen Weise.

2.3 Zwischenauswertungen

Es gibt keine allgemein akzeptierte Regel oder statistische Formel für den vorzeitigen Abbruch einer Prüfung. Zwischenauswertungen können Hinweise geben, statistische Formeln dürfen aber nicht als automatische Entscheidungsregel betrachtet werden. Demokratische Entscheidungen von ethischen Komitees - wie sie in den USA vorgeschrieben sind - haben nicht notwendig etwas mit wissenschaftlicher Wahrheit zu tun. Meiner Meinung nach muß der erfahrene klinische Forscher, kontrolliert durch gleichrangige Fachleute, verantwortlich entscheiden. Wenige Zwischenauswertungen - etwa im jährlichen Abstand - sind dazu ausreichend.

3. Probleme der Auswertung

3.1 Selektion

Ein meist ungelöstes Problem ist das der Selektion, d.h. man weiß nicht, ob und mit welchen systematischen Fehlern die Patienten, die in der Studie sind, ausgewählt wurden aus allen Patienten, die hätten aufgenommen werden können entsprechend dem Protokoll. Ein Logbuch aller Patienten, die behandelt wurden mit der gleichen oder ähnlichen Diagnose, auch wenn sie nicht in die Studie aufgenommen wurden, ist dazu nötig. Diese Information fehlt meist. Für die Wirksamkeitsaussage ist sie jedoch nicht nötig.

3.2 Compliance

In nahezu allen Langzeitstudien ist die Compliance ein wichtiges Problem. Es muß überprüft werden, in welchem Umfang die Probanden

tatsächlich das Medikament nehmen bzw. in wie weit man sich in der Durchführung an das Therapieschema hält. Ob eine schlechte Compliance dazu verwendet werden sollte, die Patienten zu beeinflussen, kann unterschiedlich beurteilt werden. Wenn die Compliance schlecht ist, kann eventuell die Wirksamkeit nicht gezeigt werden. Ist andererseits die Wirksamkeit nachweisbar, hat auch eine schlechte Compliance nicht einen so großen störenden Effekt gehabt. Wirksamkeitsunterschiede zwischen Patienten mit guter und schlechter Compliance sind dann zu beobachten.

3.3 Hypothesenbildung

Nach dem statistischen Test bezüglich der primären Zielkriterien ist die Auswertung nicht beendet. Langzeitstudien bringen so viel Information über den natürlichen Verlauf der Krankheit hervor und sind so teuer, daß man mehr tun muß, als nur einen einzigen statistischen Test anzuwenden. Eine Vielfalt von statistischen Verfahren zur Hypothesenbildung und explorativen Datenanalyse stehen zur Verfügung. Der Einfluß von Risikofaktoren und ihr Vergleich mit der Therapiewirkung, das Herausarbeiten der Patientengruppen, die auf die Therapie ansprechen und derer, die nicht ansprechen, oder der Versuch, die Stabilität der Ergebnisse mit mehreren statistischen Methoden zu zeigen, sind Fragestellungen, die man bearbeiten kann. Der statistische Signifikanztest ist eine Sache, die Herausarbeitung von Informationen und Hypothesen eine andere.

4. Allgemeine Probleme

4.1 Relevante Fragestellung

Für Langzeitstudien ist die Auswahl einer sensiblen und relevanten Fragestellung entscheidend. Der Standardvergleich zwischen zwei bekannten Behandlungsverfahren ist meist nicht sehr stimulierend von einem wissenschaftlichen Gesichtspunkt aus. Es sind differenzierte Fragestellungen zu suchen und unintelligente Vergleiche zu vermeiden. Langzeitstudien setzt man erst an, wenn man schon einiges weiß über das Gebiet. Man sollte dann auch differenziert fragen.

4.2 Balance Inhalt/Methodik

In guten Studien sind Methodik und Inhalt zu einer einheitlichen Fragestellung verschmolzen. Es reicht nicht aus, ein guter Statistiker zu sein oder ein guter Kliniker, beides muß zu einem Ganzen werden. Wie man solche Studien und Forscher entwickelt und ausbilden kann, bleibt immer eine offene Frage.

4.3 Klare Indikation

Indikationen für randomisierte klinische Studien und Beobachtungsstudien müssen klarer eingehalten werden. Man sollte z.B. randomisierte klinische Studien nur ansetzen, wenn man eine gute Fragestellung hat, das statistische Instrumentarium wirklich zur Verfügung steht und wenn die Organisation Aussichten auf Erfolg bietet. Solche klare Indikationen für Studien bilden sich erst langsam heraus.

4.4 Studien in der niedergelassenen Praxis

Studien in der niedergelassenen Praxis sind hinsichtlich der Verfahren z.B. im Labor, schwerer zu standardisieren. Man ist im allgemeinen auf weniger genaue und erheblich eingeschränkte Diagnostik angewiesen. Die Variabilität von Praxis zu Praxis ist groß. Die räumliche Entfernung trägt zur Erschwernis der Organisation bei. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien in der niedergelassenen Praxis ist jedoch besser. Wenn hier etwas herauskommt, dann wird es auch in der breiten Anwendung Bestand haben können. Studien aus der Klinik bieten immer das Übertragungsproblem in die Verhältnisse der ganz anders gearteten Praxis. Nach dem Arzneimittelgesetz müssen die Hersteller 2 Jahre nach der Zulassung einen Erfahrungsbericht vorlegen. Hierzu bieten sich grundsätzlich Beobachtungsstudien in der niedergelassenen Praxis an.

4.5 Anwendung auf den Einzelfall

Die Anwendung statistischer Massenaussagen auf den Einzelfall ist grundsätzlich möglich und erwünscht. Man macht ja schließlich Studien, um Therapierichtlinien für den Einzelfall zu ver-

bessern. Die Übertragung auf den Einzelfall ist bisher dem einzelnen Arzt und seinem Wissen überlassen. Methodisch wäre es denkbar, auch hierfür Modelle und Standards aufzustellen. Was fehlt, ist ein ständig fortgeschriebenes Kompendium therapeutischer Handlungsanweisungen für den Arzt, dessen Inhalt sich auf empirisch nachgewiesene Fakten stützt, die konsensfähig sind und das nicht auf Spekulationen einzelner Schulen beruht.

Langzeitstudien können - trotz aller Probleme - bei überschaubarem Aufwand und in überschaubarer Zeit mit überzeugenden Ergebnissen durchgeführt werden, auch wenn man am Ende kontrovers diskutiert. Negativ gesehen könnten Langzeitstudien bis zu einem gewissen Grad nutzlose Seitenarme des Flusses der wissenschaftlichen Entwicklung sein, breit, aber nicht tief. Sie können auch als Alibifunktion mißbraucht werden.

Positiv gesehen tragen Langzeitstudien zur systematischen Sammlung von Wissen über den natürlichen Verlauf von Krankheiten unter definierten Therapieschemata bei. Sie können in der Zukunft ein Paradigma werden für die Gestaltung des menschlichen kranken Lebens und für unsere medizintechnische Kultur. Als Instrument der Erkenntnisgewinnung sind sie jedenfalls unersetzlich.