

Randomisierte kontrollierte Studien: ein Kommentar

Randomised Controlled Trials: a Commentary

Philipp Conradi

Randomisierte kontrollierte Studien – auch RCT genannt – sind der Goldstandard der klinischen Forschung. Es besteht die weitverbreitete Annahme, dass die Einhaltung formeller Aspekte, wie beispielsweise korrekte Randomisierung, Intention-to-treat-Analyse und hohe Patientenzahlen sichere und unverzerrte Studienaussagen ermöglicht. Zwei Studien der jüngeren Vergangenheit lassen Zweifel an dieser Annahme aufkommen und zeigen, dass an gute Studien neue Anforderungen gestellt werden müssen.

Die TOPCAT-Studie [1] von 2014 untersuchte Spironolacton gegenüber Placebo bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz. Es wurden 3445 Patienten aus den Vereinigten Staaten, Kanada, Argentinien, Brasilien sowie Russland und der früheren Sowjetrepublik Georgien rekrutiert. Sponsor der Studie war eine staatliche US-Behörde, das *National Heart, Lung and Blood Institute*. Sämtliche Daten wurden vom *New England Research Institute* (NERI) [2] – einem anerkannten kommerziellen Studieninstitut – elektronisch gesammelt und validiert. Das NERI übernahm ebenfalls die Überwachung der einzelnen Studienorte [1: supplementary appendix S. 4/33]. Das Ergebnis von TOPCAT war enttäuschend, die Therapie mit Spironolacton ergab keinen Vorteil eines zusammengesetzten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität, überlebtem Herzstillstand und Krankenhauseinweisung aufgrund der Herzinsuffizienz.

Ein Jahr später veröffentlichten die Autoren eine Post-hoc-Analyse [3] und zeigten, dass Spironolacton bei der amerikanischen Patientenkohorte durchaus einen Vorteil ergab; dieser wurde jedoch durch das schlechte Ergebnis der osteuropäischen Länder egalisiert. Weiterhin beschrieb der Artikel absurde Unter-

schiede der physiologischen und biochemischen Nebenwirkungen zwischen amerikanischen und osteuropäischen Patienten [3: figure 2]. Im Frühjahr des vergangenen Jahres letztendlich enthüllten die Autoren in einer weiteren Post-hoc-Analyse [4], dass bei 30 % der Serumproben russischer Spironolacton-Patienten kein Wirkstoff nachgewiesen werden konnte. Es ist nicht ersichtlich, ob ein Betrug oder eine grobe Nachlässigkeit osteuropäischer Studienzentren zu dieser Verzerrung führte. So gibt es keine Aussage darüber, ob es Serumproben mit Nachweis von Spironolacton bei Patienten gab, die für Placebo randomisiert waren. Ich schrieb deshalb einen Brief an den korrespondierenden Autor der letzten Mitteilung [4], erhielt aber keine weiterführende Antwort. Ebenfalls wandte ich mich an das NERI und fragte, ob das Institut im Rückblick auffällige Daten identifizieren könne und ob es ihrer Meinung nach Möglichkeiten der Verbesserung der Datenkontrolle gebe. Nicht unerwartet, erhielt ich wiederum keine Antwort.

TOPCAT liefert daher zwei zusätzliche Aspekte zur Bewertung von RCT.

- Erstens: Das Ergebnis von RCT kann durch mangelhafte Studiendurchführung einzelner Ländern entscheidend beeinflusst werden.
- Zweitens: Die bisherigen Datenvalidierungs- und -kontrollverfahren sind wertlos, weil sie offensichtlich absurde Daten nicht herausfiltern konnten.

EMPA-REG OUTCOME [5] vom November 2015 untersuchte den Effekt von Empagliflozin bei Typ-2 Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko. 7020 Patienten erhielten nach korrekter Randomisierung entweder das Antidiabetikum oder ein Placebo. An der Studie beteiligten sich 590 Studienzentren aus 42 Ländern. Sie ergab einen handfesten

Vorteil für die Empagliflozintherapie einschließlich einer absoluten Differenz von 2,6 % in der Gesamtmortalität. Das Studiendesign ist jedoch problematisch, weil es eine periphere Entblindung zulässt – also die Kenntniserlangung der tatsächlich verwendeten Studienmedikation mit möglicher Andersbetreuung des einen Therapiearmes.

EMPA-REG OUTCOME hat darüber hinaus ein Alleinstellungsmerkmal, das ich bisher in keiner Studie veröffentlicht sah – die Studienautoren benennen Art und Umfang der Begleitmedikation, die NACH der Randomisierung beiden Therapiegruppen zugeteilt wurde. Placebopatienten erhalten sehr viel häufiger eine zusätzliche Insulintherapie oder eine Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff, ACE-Hemmer, Betablocker, Calciumantagonisten usw. [5: supplementary appendix S. 64/66].

An dieser Stelle erübrigt sich die weitere Diskussion von EMPA-REG OUTCOME. Zwei Therapiearme können nicht verglichen werden, die neben der Testmedikation unterschiedlich behandelt werden. Ich habe darüber hinaus erhebliche ethische Bedenken, warum der Placeboarm intensiver nachtherapiert wurde, trotz festgestellter Gleichheit der Gruppen vor der Randomisierung [5: supplementary appendix, S. 36/66].

Aus EMPA-REG OUTCOME ergeben sich daher ebenfalls neue Anforderungen an die Evaluation von randomisierten Studien. Seriöse Studien sollten die wesentliche Begleitmedikation vor Randomisierung und bei Studienende darstellen, insbesondere wenn das Studiendesign des RCT eine periphere Entblindung zulässt.

In der Evidenzbasierten Medizin gibt es eine anschwellende Diskussion über regionale Unterschiede multizentrischer Studien [6]. Die beiden o.a. Publikationen

sind ein Glücksfall, weil sie unerwartete Erklärungen für dieses Phänomen geben und ebenfalls Schwachstellen in der medizinischen Forschung offenlegen.

Es ist an uns Ärzten darauf zu reagieren – bevor die Gesellschaft uns dazu auffordert.

Korrespondenzadresse

Dr. Philipp Conradi
Otto-Dix-Ring 98, 01219 Dresden
Tel.: 0351 2752457
philippconradi@yahoo.de

Literatur

1. Pitt B, Pfeffer M, Assmann S, Boineau R et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–1392
2. <https://www.neriscience.com/> (letzter Zugriff am 19.03.2018)
3. Pfeffer M, Claggett B, Assmann S, et al: Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT Trial). *Circulation*. 2015; 131: 34–42
4. Denus de S, O'Meara E, Desai A, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT — new insights into regional variation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1690–1692
5. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128
6. Salim Y, Wittes J. Interpreting geographic variations in results of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 2263–2271



43. GHA-Symposium

„Perspektivwechsel – Vom Studium zur Weiterbildung Vom Lernenden zum Lehrenden“

Termin: 16./17. Juni 2018

Veranstaltungsort: Stiftung RUFZEICHEN GESUNDHEIT

Wolfratshauer Straße 9, 82065 Baierbrunn bei München

Ihre Teilnahme haben u.a. zugesagt:

Prof. Dr. med. Martina Kadmon, Gründungsdekanin der Med. Fakultät Universität Augsburg;

Prof. Dr. med. Stefan Boesner, Phillips-Universität Marburg;

Dr. med. Goetz Fabry, Medizinische Psychologie, Freiburg;

Dr. med. Folkert Fehr, Pädiater und stellv. Vorsitzender der AG Primärversorgung der GMA;

Dr. med. Dagmar Schneider, KoStA Bayern;

Dr. med. Andy Maun PhD, Lehrbereich Allgemeinmedizin, Freiburg;

Dr. med. Julia Friedel, Vorstand für Weiterbildung der JADE

Peter Jan Chabiera, Vizepräsident für Externes der bvmd

Weiterhin freuen wir uns auf Beiträge von Studierenden, ärztlichen Nachwuchs-Lehrenden sowie ÄrztInnen in Weiterbildung Allgemeinmedizin und des akademischen Mittelbaus.

Programm und Hotelbuchung unter www.gha-info.de

Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme, interessante Beiträge und engagierte Diskussionen im anregenden Baierbrunner Ambiente.