

Kapitel 13

Der klinische Versuch

Der klinische Versuch ist der Motor des therapeutischen Fortschritts. Häufig sind es nur kleine Schritte, die erreicht werden, also minimale Verbesserungen in der therapeutischen Effizienz oder eine geringfügige Verminderung der Nebenwirkungen, aber das Entscheidende ist, dass die Richtung stimmt, damit sich die Forschung nicht im Kreise dreht.

Bei wegweisenden Fortschritten wie der Entdeckung des Penicillins, der Einführung von Stents oder der Entdeckung des *Helicobacter pylori* bedarf es keiner ausgefeilten statistischen Methoden, um den therapeutischen Gewinn zu erkennen, aber Sternstunden sind auch in der Medizin selten.

Doch auch der graue Klinikalltag mit seinen Trippelschritten kann die Medizin voranbringen und das soll das Thema dieses Kapitels sein.

13.1 Grundbegriffe

In den Abschnitten 12.2.4, 12.2.5 und 12.2.6 wurden bereits die Grundbegriffe erläutert. In diesem Kapitel wird schwerpunktmäßig auf zwei Aspekte eingegangen, die für den klinisch tätigen Arzt bei jedem Patienten aufs Neue eine Herausforderung bedeuten können: der Placeboeffekt und die Randomisierung. Darüber hinaus wird anhand von Beispielen aus der Hämatologie und Orthopädie gezeigt, dass die therapeutische Bewertung neuer Verfahren ohne den klinischen Versuch nicht möglich ist.

RCCT, RCT und RFC

Der klinische Versuch läuft wegen seiner großen Bedeutung unter genau standardisierten Bedingungen ab, die durch ein Studienprotokoll definiert werden. Man spricht deshalb vom kontrollierten Versuch, im Englischen vom *Controlled Trial*, das *controlled* bezieht sich weder auf eine Kontrollgruppe – obwohl fast immer mit einer solchen gearbeitet wird – noch auf eine Kontrollbehörde, sondern auf die im Studienprotokoll festgelegten Bedingungen.

Wenn mit einer Kontrollgruppe gearbeitet wird, erfolgt die Zuordnung randomisiert, so dass der englische Fachterminus *Randomised Controlled Clinical Trial (RCCT)* oder oft auch nur *RCT* für *Randomised Clinical Trial* lautet. Unter einem *RFC* versteht man einen *Randomised Field Trial*, das ist ein *RCT*, der in Praxen statt in Kliniken stattfindet.

Der Spontanverlauf

Der therapeutische Effekt einer Behandlung lässt sich nur schwer beurteilen, weil die Variabilität alles maskiert: Jeder Patient ist anders, einmal von seiner genetischen Disposition her, aber auch wegen seiner Vor- und Begleiterkrankungen, wegen seines Alters, seiner psychischen Verfassung, und oft spielen auch das Geschlecht, der hormonelle Status, seine körperliche Fitness und vorhandene Impfungen eine Rolle.

Aber auch jede Erkrankung ist anders, bei Infektionskrankheiten spielt die Virulenz des Erregers, aber auch die erhaltene Dosis eine Rolle. Ähnliche Überlegungen gelten auch für andere ätiologische Faktoren. Hinzu kommt der Zeitpunkt, an dem der Patient ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt, sowie die erste, oft nur symptomatische Therapie, die er erhalten hat.

Insgesamt gibt es bei den meisten Erkrankungen die Tendenz zur Selbstheilung: Auch ohne therapeutische Intervention würden viele Erkrankungen spontan abheilen. Dies gilt umso mehr, weil das Körpergefühl oft in Kombination mit Fieber, Schmerzen und Appetitlosigkeit eine Schonung erzwingt.

Viele Patienten gehen erst zum Arzt, wenn die Krankheit und der damit verbundene Leidensdruck bereits relativ weit fortgeschritten ist. Ungefähr zur gleichen Zeit setzt die Spontanheilung ein, was der Volksmund mit dem Sprichwort zum Ausdruck bringt „Gott kuriert und der Arzt kassiert“.

Wahrscheinlich ist nur durch die zeitliche Koinzidenz zwischen dem Beginn der Therapiebemühungen und der einsetzenden Spontanheilung erklärlich, dass sich völlig unsinnige Therapieverfahren wie der Aderlass über lange Zeit halten konnten.

Die Psyche

Bei vielen Erkrankungen spielt die Psyche eine entscheidende Rolle. Bei einigen Organen wie dem Herzen, der Haut, dem Magen oder dem Darm ist die psychovegetative Koppelung sprichwörtlich, etwa, wenn man sich etwas zu Herzen nimmt. Auch bei der neuen Volkskrankheit, den Rückenschmerzen, können die Orthopäden nur selten organische Veränderungen finden.

Aber auch psychische Erkrankungen im engeren Sinne wie Depressionen oder Angststörungen haben in den letzten Jahren zugenommen.

In diesem Zusammenhang soll es jedoch nicht um die Psyche an sich gehen, sondern darum, dass der Placeboeffekt oft auf bis heute noch nicht im Einzelnen verstandene Weise organische Erkrankungen lindern und dabei manchmal auch schwere Nebenwirkungen auslösen kann.

Für den Patienten und den Arzt ist der Placeboeffekt etwas überaus Nützliches, für den Forscher ist er eine Quelle zusätzlicher Varianz. Näheres wird im nächsten Abschnitt behandelt.

Es gibt Patienten, die zur Übertreibung neigen und dem Arzt und in der Regel auch den nächsten Angehörigen und oft auch sich selbst etwas vormachen, indem sie eine Krankheit simulieren. Dies kann geschehen, um Aufmerksamkeit und Zuwendung zu bekommen, vielleicht aber auch aus einer tief verwurzelten Angst heraus, dass sie nur durch eine Übertreibung der gefühlten oder eingebildeten Symptomatik die ersehnte Diagnostik und Therapie bekommen können. Der umgekehrte Fall kommt vor, wenn Patienten dissimulieren und eine durchaus vorhandene Symptomatik einfach verdrängen, vor sich selbst wie auch vor dem Arzt. Die Kraft des Placebos lässt aus Ängsten und Wünschen reale Befindlichkeiten und tatsächliche Beschwerden werden.

Es ist gar nicht selten, dass auch Ärzte im Umgang mit dem eigenen Körper ein irrationales Verhalten zeigen. Die Mediziner glauben oft, bei sich die Symptome einer besonders seltenen Erkrankung zu diagnostizieren.

Ob als Hypochonder, als Dissimulant oder aus mangelnder Aufmerksamkeit, Patienten sind in eigener Sache gelegentlich ähnlich unzuverlässig, wie man es von Zeugenaussagen kennt.

13.2 Der Placeboeffekt

Placebo heißt im Lateinischen: „Ich werde gefallen“. Damit ist die pathophysiologisch und biochemisch nicht erklärbare Wirkung einer Scheinbehandlung gemeint.

Man kennt das vom Trostpflaster, das ein Kind bekommt, wenn es sich gestoßen hat. Zunächst pustet die Mutter, was ja pathophysiologisch wegen der damit verbundenen Kühlung durchaus sinnvoll ist. Dann gibt es vielleicht ein Pflaster, was medizinisch sinnlos ist, aber immerhin verhindert, dass es überall Blutflecken gibt und vom Kind als Zeichen der Wertschätzung empfunden wird. Wenn alles nicht hilft, gibt es einen Lolly, der besonders dann den Schmerz vergessen macht, wenn die Geschwister einen solchen nicht bekommen.

Ähnlich ist es auch einige Jahrzehnte später, wenn die Therapie mit großem Brimborium inszeniert wird: Es fängt an mit dem weißen Kittel des „Herrn oder der Frau Doktor“, den ungewöhnlichen Gerüchen in der Arztpraxis, geht weiter mit den lateinischen Bezeichnungen und findet seinen Höhepunkt in der ärztlichen Zuwendung, sei es durch die körperliche Untersuchung auch an allerlei sonst tabuisierten Stellen oder durch das Gespräch, das – falls notwendig – ebenfalls keine Schamgrenzen kennt. Kurzum, der Patient macht eine Regression durch, er benimmt sich wie ein Kleinkind seiner Mutter gegenüber.

Und das trifft umso mehr zu, als man auch bei relativ harmlosen Beschwerden oft die Befürchtung hat, diese könnten Vorboten einer ernsthaften, vielleicht sogar lebensbedrohlichen Erkrankung sein. Dadurch erscheint der Arzt mit sei-

nem Einblick in die Labordaten als Vertreter einer höheren Macht, als Halbgott in Weiß. Aus dieser Konstellation heraus ist der Patient für die vermeintliche Suggestion des Arztes besonders empfänglich.

Es geht nicht so sehr darum, dass der Arzt dem Patienten eine Besserung zu suggerieren versucht, sondern vielmehr geht es um die Erwartung des Patienten, also um eine *Autosuggestion*: Unsere Wahrnehmung gegenüber der Außenwelt aber auch gegenüber unserem eigenen Körper wird von unserer Erwartungshaltung bestimmt. Wenn wir glauben, das vom Arzt verschriebene Medikament werde helfen, und gleichzeitig haben wir ein unbekanntes diffuses Gefühl in der Magengegend, liegt es nahe, dieses als Zeichen der erwarteten Besserung zu interpretieren. Hier ist wie so oft der Wunsch der Vater des Gedankens, und dies umso mehr, als sich ein kranker Körper anders anfühlt als ein gesunder.

Bei fast jeder medizinischen Behandlung ist die Placebowirkung mit im Spiel. Man spricht auch von der *Droge Arzt* und meint damit die psychotrope Wirkung des Mediziners und der gesamten Behandlungssituation.

Üblicherweise behandeln Ärzte ihre Familienangehörigen nicht selbst, zum einen, weil sie nicht unvoreingenommen sind, aber auch, weil bei ihnen kein Placeboeffekt aufkommen mag.

Nocebo

Es gibt auch den umgekehrten Fall, dass man sich in eine Krankheit hineinsteigert, insbesondere wenn Gratifikationen in Form von Aufmerksamkeit, Krankenschreibung und Ähnlichem winken. In einer solchen Situation kann der Krankheitswunsch manchmal schnell Realität werden. Die Psychologen sprechen vom *sekundären Krankheitsgewinn*.

Dies könnte auch eine der Ursachen für die Nebenwirkungen sein, die mit der Placebogabe gelegentlich verbunden sind. Unter einem *Nocebo* versteht man ein Placebo, welches Nebenwirkungen hat: „Ich werde schaden.“

Kinderärzte fürchten sich vor der *Nocebowirkung* des weißen Kittels und arbeiten in Zivilkleidung, weil sie befürchten, dass der weiße Kittel wie die pawlowsche Glocke längst vergessene Pein reaktivieren könnte.

Wirkungsmechanismen

Weil ein Placebo oder auch ein Nocebo keine pharmakologisch aktiven Substanzen enthält, kann seine Wirkung nicht biochemisch erklärt werden.

Wenn man die Wirkung eines Placebos durch den Vergleich des Zustandes vor der Gabe zum Zustand nach der Gabe definiert – was wissenschaftlich eigentlich nicht zulässig ist, aber der Einfachheit halber immer wieder geschieht – ist zunächst der **Spontanverlauf**, in den meisten Fällen also die Spontanheilung, als Ursache der (scheinbaren) Wirkung zu nennen. Doch abgesehen vom

Spontanverlauf ist auch von einer tatsächlichen Wirkung eines Placebos auszugehen. Hier sind nach jetzigem Kenntnisstand zwei Mechanismen am Werk:

- Zum einen handelt es sich um die **Selbstwahrnehmung**, die von der Erwartungshaltung des Patienten gesteuert wird. Möglicherweise handelt es sich oft nur um eine eingebildete Verbesserung des Zustandes, für die sich keine Befunde z.B. laborchemischer Art finden lassen müssen. Insbesondere in der Schmerztherapie kommt der Placebogabe große Bedeutung zu. Placebos können der Einsparung von biochemisch wirksamen und damit nebenwirkungsbehafteten Schmerzmitteln dienen.
- Zum anderen sind oft **bedingte Reflexe** am Werk, die durch die Placebogabe getriggert werden und sich physiologisch und biochemisch nachweisen lassen. Dies entspricht dem pawlowschen Hund, bei dem nach kurzer Zeit des Lernens bereits eine Glocke ausreichte, die Magensaftsekretion anzuregen.

Genauso, wie beim pawlowschen Hund nicht irgendeine Glocke die Magensaftsekretion anregt, sondern nur die, die vor der Futtergabe ertönte, kommt es auch bei der Placebogabe darauf an, dass der Schein gewahrt wird: Farbe, Größe und Geschmack des Placebos müssen dem Original gleichen, und das Prozedere der Verabreichung muss der Erwartungshaltung entsprechen.

Die Placebowirkung bezieht sich nicht nur auf die Gabe einer pharmakologisch unwirksamen Tablette oder einer anderen Scheinintervention, z.B. einer Scheinoperation, sondern das gesamte Ambiente und Prozedere der Behandlung löst Assoziationen, Hoffnungen und Ängste aus, die zur Placebowirkung im weiteren Sinne beitragen. Man kennt das vielleicht von Zahnschmerzen, die bereits im Wartezimmer des Zahnarztes verschwunden sind, möglicherweise wegen einer endogenen Opiaausschüttung.

Harte und weiche Daten

Gerade bei der Placebowirkung zeigt sich, dass der Mensch mehr ist als eine Maschine aus Fleisch und Blut: Leib und Seele bilden eine untrennbare Einheit. Das Seelische greift modifizierend in physiologische Vorgänge ein, steuert die Wahrnehmung des Patienten und muss auch bei der Versuchsplanung unbedingt berücksichtigt werden:

- Insbesondere, wenn es um subjektive Daten geht, etwa um die Schmerzempfindung, die Verträglichkeit von Therapien, die Leistungsfähigkeit oder die Lebensqualität, spielen psychische Aspekte eine oft entscheidende Rolle.
- Bei objektiven, sog. harten, Kriterien, wie der Lebensdauer oder der Remission eines Tumors, tritt die Placebowirkung in den Hintergrund.

13.3 Die Zufallszuteilung

Abgesehen von den wenigen Fällen, in denen eine früher fast unheilbare Krankheit plötzlich heilbar ist, benötigt man eine Kontrollgruppe, um die Wirkung einer neuen Behandlung nachzuweisen und insbesondere um nachzuweisen, dass sie der bisherigen Standardtherapie überlegen ist.

Die Forderung nach einer Kontrollgruppe sagt sich als naturwissenschaftlich denkender Mensch sehr leicht, aber die Zufallszuteilung kratzt zutiefst am Selbstverständnis von Patient und Arzt:

- Der Patient hat den weiten Weg zur Universitätsklinik auf sich genommen in der Hoffnung, dass der berühmte Professor sich dort seiner annehmen und mit einer maßgeschneiderten, auf ihn zugeschnittenen Therapie sein Leben retten werde. Im Aufklärungsgespräch muss er jedoch erfahren, dass der Herr Professor auch nicht weiß, wie ihm am besten zu helfen ist und zum Würfel greifen will, damit es späteren Patienten einmal besser gehen wird ...
- Dem Arzt geht es dabei nicht besser, er arbeitet in dem Bewusstsein, für seine Patienten das Beste herauszuholen. Dass er nicht immer weiß, was das Beste ist, verdrängt er am liebsten. Der bekannte Epidemiologe Leon Gordis von der Johns Hopkins Universität beschreibt in seinem Lehrbuch diesen Rollenkonflikt mit einer schon einige Jahre zurückliegenden Anekdote: Ein berühmter Chirurg hielt einen Vortrag über ein bestimmtes Operationsverfahren. In der Diskussion fragte ein junger Assistent zaghaft, ob er die Ergebnisse anhand einer Kontrollgruppe geprüft habe. Der Herr Professor plusterte sich zu seiner vollen Größe auf und fragte, ob der Fragesteller meinte, dass er die Hälfte seiner Patienten nicht operiert habe. Der Fragesteller bejahte und der Professor donnerte mit der Faust auf das Pult und polterte los, dann hätte er die Hälfte seiner Patienten dem Tode geweiht. Die Stille wurde von einem kaum wahrnehmbaren „Welche Hälfte?“ unterbrochen.

Aber genau das fordert der Gesetzgeber: Eine randomisierte klinische Studie darf nur durchgeführt werden, wenn eine „**vergleichbare Ungewissheit**“ besteht, welche Therapie die bessere ist. Dieser Begriff bezieht sich nicht nur auf die Wirkung, sondern auf das gesamte therapeutische Prozedere, auf Nebenwirkungen, die Lebensqualität und zu erwartende Risiken.

Eine randomisierte Therapie-zuteilung stellt für Arzt und Patient gleichermaßen eine Zumutung dar. Für den Patienten deshalb, weil es oft um für ihn existentielle Therapieentscheidungen geht, von denen sein weiteres (Über)-Leben abhängt und weil er das Eingeständnis des behandelnden Arztes nicht gewohnt

ist, dass dieser am Ende seines Lateins sei. Der behandelnde Arzt sieht sich als Anwalt seines Patienten und hat aufgrund seiner klinischen Erfahrung meist eine deutliche Präferenz, welche Therapie für seinen Patienten die bessere wäre, muss jetzt aber aus wissenschaftlichen Gründen dem Zufall die Therapieentscheidung überlassen.

Das Studienprotokoll

Weil der oben geschilderte Konflikt zwischen Wissenschaftlichkeit und individueller Behandlung immer wieder zu Problemen geführt hat, ist die Teilnahme an einer klinischen Studie inzwischen stark formalisiert worden. Andererseits ist die Studienteilnahme für Arzt und Patient mit allerlei Anreizen verbunden, die die Nachteile in der Regel mehr als wettmachen.

Das Studienprotokoll legt alle wesentlichen Details der Studie fest: die untersuchte Fragestellung, den Therapieplan in den zwei oder mehreren Therapiearmen, die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten, die an der Studie teilnehmen sollen, die Art der Randomisation, die an der Studie beteiligten Kliniken oder Praxen, die eingesetzten diagnostischen Verfahren, das Vorgehen bei Komplikationen, erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation, Art und Dauer der Follow-up-Untersuchungen, die vorgesehene Dokumentation, die Zahl der zu rekrutierenden Patienten, Zwischenauswertungen, Bedingungen für einen eventuellen vorzeitigen Abbruch der Studie aufgrund der Zwischenergebnisse, die Art der späteren Auswertung, die Berücksichtigung von Patienten, die abweichend vom Studienprotokoll behandelt wurden oder die die weitere Teilnahme verweigert haben, und last, but not least die Art der späteren Veröffentlichung und die Rolle, Verantwortlichkeit und Honorierung des für die Dokumentation und Auswertung zuständigen biometrischen Instituts sowie die Honorierung der beteiligten Prüfärzte und der im Rahmen der Studie durchzuführenden zusätzlichen Diagnostik bzw. Therapie.

Bei eher seltenen Erkrankungen werden Studien *multizentrisch*, d.h. an mehreren Kliniken gleichzeitig, durchgeführt, um auf diese Weise schneller die notwendigen Fallzahlen zu erreichen.

Häufig werden spezielle Dokumentationskräfte eingesetzt, die sicherstellen sollen, dass die Dokumentation zeitnah und vollständig erfolgt. Weil es bei einer klinischen Studie genügend Fehlerquellen und Möglichkeiten von Protokollverletzungen gibt, soll zumindest bei der Dateneingabe und Auswertung alles korrekt ablaufen. Aus diesem Grunde wird in der Regel eine doppelte Dateneingabe vorgenommen, d.h., die Dokumentationsbögen werden zweimal unabhängig voneinander in den Computer eingegeben, und dieser meldet sich bei eventuellen Diskrepanzen.

Oft besuchen sog. *Studienmonitore* die an der Studie beteiligten Kliniken und haben das Recht, Einblick in die Originalkrankenakten zu nehmen. Dies

dient einerseits der Entlastung der beteiligten Ärzte, vor allem aber der besseren Datenqualität.

Dass die Auswertung in den Verantwortungsbereich eines biometrischen Instituts fällt, geschieht einmal deshalb, weil hier eine größere methodische Expertise vorhanden ist als bei den Klinikern, aber auch wegen des Vier-Augen-Prinzips, denn kleinste Variationen bei den Daten können zu dramatischen Änderungen bei den Ergebnissen führen.

Good Clinical Practice

Was hier in wenigen Worten geschildert wird, ist inzwischen weltweit Standard und in einem Regelwerk zusammengefasst, das sich *Good Clinical Practice* nennt. Dieses Regelwerk soll sicherstellen, dass bei der Durchführung einer klinischen Studie sowohl der Patient als auch die Wissenschaft zu ihrem Recht kommen.

Wenn es um die Erprobung noch nicht zugelassener Medikamente geht, ist auch eine Genehmigung der zuständigen Behörden einzuholen. Außerdem ist vor Studienbeginn eine Registrierung in einem Studienregister notwendig, damit im Falle von Ergebnissen, die der Geldgeber der Studie am liebsten verschweigen würde, die Arbeit nicht aus dem Blickfeld der internationalen „scientific community“ geraten kann.

Ethikkommission

Bei der Teilnahme an einer Studie verpflichtet sich der Arzt, das im Studienprotokoll vorgesehene Prozedere einzuhalten. Dazu gehören neben einer manchmal belastenden Diagnostik, die man ohne Studie in dieser Ausführlichkeit nicht machen würde, und neben der von der Randomisierungszentrale diktierten Behandlung auch eine supportive Therapie oder ein Verzicht auf eine solche. Kurzum, der Patient wird in vielerlei Hinsicht anders diagnostiziert und therapiert, als dies ohne Studie der Fall wäre. Die Liegezeit im Krankenhaus kann sich deutlich verlängern.

Es geht bei der Studienteilnahme aus Sicht des Arztes und der Klinik keineswegs immer nur um die „Förderung der Wissenschaft“, sondern oft um handfeste finanzielle Interessen, Drittmittelfinanzierung von teuren Apparaten und Personal, um Kongressreisen und um Karrierevorteile, die sich aus international beachteten Publikationen ergeben.

Aus alledem kann ein Interessenkonflikt resultieren, der Arzt mutiert zum Mediziner, der Patient zum bloßen Versuchsobjekt. Deshalb muss jede Studie vor Beginn durch eine fachkundige und unabhängige Ethikkommission geprüft und genehmigt werden. Solche Ethikkommissionen gibt es bei den Hochschulen und bei Ärztekammern.

Informed consent

In einer freien Gesellschaft muss mit offenen Karten gespielt werden. Die Teilnahme an einer Studie ist aus der Sicht des Patienten freiwillig. Wenn er nicht zustimmt, darf er keine Nachteile erleiden. Aber seine Zustimmung ist nur dann wirksam, wenn er weiß, worum es geht.

Gerade im Bereich der Onkologie kommt die Erkrankung oft aus heiterem Himmel und trifft den Patienten wie ein Schock. Während in den USA die Ärzte auch aus juristischen Gründen gezwungen sind, dem Patienten reinen Wein einzuschenken: „Sie haben noch zwei bis drei Monate zu leben, mit Therapie vielleicht vier bis fünf Monate und drei bis fünf Prozent der Patienten können sogar geheilt werden,“ ist es in Deutschland immer noch Usus, dem Patienten „nicht alle Hoffnung zu nehmen“:

„Herr Doktor, sagen Sie mir, habe ich Krebs?“

„Ach wissen Sie, Krebs ist so ein Schlagwort, bei Ihnen wuchern Zellen, die ohne Behandlung zum Tode führen würden, aber wir haben da zwei gute Mittel, mit denen können wir diese Zellen vergiften.“

„Wie lange habe ich noch zu leben?“

„Gestern war ein Patient da, der hatte vor drei Jahren dieselbe Krankheit wie Sie.“

„Seien Sie ehrlich, wie lange geben Sie mir noch?“

„Wir tun alles für Sie, das wissen Sie doch. Wir geben Ihre Daten an eine Randomisierungszentrale, und der Computer sagt dann, mit welchem unserer beiden Mittel wir Sie behandeln sollen. Im Rahmen der Studie scheuen wir keine Mühen und Kosten, Sie optimal zu behandeln. Letzte Woche war ich gerade in Amerika, und selbst dort ist unser neues Mittel noch nicht verfügbar. Sie bekommen das Allerneuste. Das wollen Sie doch, oder wollen Sie lieber mit dem herkömmlichen Mittel behandelt werden? Wir können Sie dann aber leider nicht so gründlich untersuchen, Sie wissen ja, die Kosteneinsparungen. Es ist Ihre freie Entscheidung.“

Etwas überzeichnet könnte so der *Informed consent* in der Praxis aussehen. Das Konzept der Zufallszuteilung ist dem Patienten in der Regel nur schwer zu vermitteln, zumal dieser in erster Linie damit beschäftigt ist, mit seiner eigenen Situation zurechtzukommen und seine Angelegenheiten zu regeln.

Wenn der behandelnde Arzt im Laufe der Behandlung glaubt, der Patient werde im Rahmen der Studie übertherapiert oder überdiagnostiziert, bleibt als Notbremse immer noch, dem Patienten zum Studienausstieg bzw. zum Verzicht auf einzelne Maßnahmen zu raten. Der Patient darf jederzeit ohne Angabe von Gründen seine Teilnahme an einer Studie abbrechen.

Mit oder ohne Studie, der Wunsch des Patienten ist Maßstab aller ärztlichen Bemühungen.

Warum randomisieren?

Therapiestudien sind häufig mit einem aufwendigen diagnostischen und therapeutischen Prozedere verbunden, welches viel Arbeit macht und den Patienten belastet, aber keine der Maßnahmen stößt auch nur annähernd auf soviel Widerstand beim behandelnden Arzt, wie die Zufallszuteilung zur Therapie. Das hat mehrere Gründe:

Zunächst setzt das Konzept einer randomisierten Therapiestudie eine *vergleichbare Ungewissheit* voraus. Diese vergleichbare Ungewissheit liegt aus Sicht der behandelnden Ärzte in der Regel gar nicht vor, sondern man macht die Studie, weil man fest davon überzeugt ist, die neue Therapie sei besser.

Selbst wenn insgesamt gesehen bezüglich der zu vergleichenden Therapien eine vergleichbare Ungewissheit bestehen sollte, glaubt der behandelnde Arzt doch ein *unterschiedliches Spektrum an Haupt- und Nebenwirkungen* erkennen zu können, meint also, dass für den einen Patienten die eine und für den anderen Patienten die andere Therapie geeigneter sei.

Und drittens betrachtet der behandelnde Arzt die Randomisation als *Bevormundung seiner ärztlichen Kompetenz*.

Wenn der behandelnde Arzt sich bereits eine Meinung über die zu prüfende Behandlung gebildet hat, ist dies zunächst eine subjektive Auffassung, die von einer objektiven Datenlage noch weit entfernt ist. Das ist ja gerade der Sinn wissenschaftlicher Forschung, von der Meinung zur überprüfbaren Erkenntnis zu gelangen. Trotz vorhandener Meinung der Prüfarzte ist die gesetzlich und ethisch geforderte Voraussetzung der *vergleichbaren Unsicherheit* also objektiv gesehen weiterhin gegeben. Aber als Mensch und Arzt fühlt sich der behandelnde Arzt seinen Patienten verpflichtet. Und das hat Folgen:

Randomisieren heißt ja nur soviel wie Zufallszuteilung, z.B. durch Münzwurf, Verwendung eines Würfels oder ein anderes vom Zufall gesteuertes Verfahren. In der Anfangszeit randomisierter Studien war es üblich, dass man die Zuteilung der Patienten nach Wochentagen vorgenommen hat oder dem behandelnden Arzt verschlossene Umschläge gegeben hat, in dem die Therapiezuweisungen für die nächsten Patienten enthalten waren. Es hat sich immer wieder herausgestellt, dass die behandelnden Ärzte im wohlverstandenen Interesse ihrer Patienten manipuliert haben, indem sie die Umschläge vorab geöffnet hatten oder den Patienten zum nächsten oder übernächsten Tag wieder einbestellt hatten, damit der Patient der Therapiegruppe zugeteilt wurde, die nach Meinung des Arztes für ihn optimal wäre.

Dieses Vorgehen erzeugt einen Bias, z.B. indem Patienten mit besserer Prognose dem neuen Verfahren zugeordnet werden. Der behandelnde Arzt hat häufig ein Gespür dafür, welche Chancen der Patient hat, und wenn dieses Gefühl die Therapiezuweisung der Patienten steuert, ist die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen und damit die Auswertbarkeit der gesamten Studie gefährdet.

Telefonische Randomisierung

Deshalb ist es heute Standard, dass das Zuteilungsverfahren auch für den Arzt unvorhersehbar ist. Wichtig ist auch, dass der Patient erst in die Studie aufgenommen wird, bevor die Randomisierung stattfindet, denn andernfalls wird ein Patient nur dann in die Studie aufgenommen, wenn die Therapiezuweisung den Vorstellungen des Arztes entspricht. Auch das führt zu einer Verzerrung in der Zusammensetzung der Vergleichsgruppen.

Üblicherweise geschieht die Randomisation heute, indem der behandelnde Arzt bei der Randomisierungszentrale anruft, die Personalien und häufig auch die ersten Untersuchungsergebnisse des Patienten durchgibt und die Therapiezuweisung erhält. Oft wird bei dieser Gelegenheit eine *stratifizierte Randomisation* vorgenommen, bei der aufgrund der ersten Untersuchungsdaten, z. B. über den Schweregrad der Erkrankung, eine stratifizierte Therapiezuweisung vorgenommen wird. Damit wird die Strukturgleichheit der Therapiegruppen verbessert. Auch im Fall einer stratifizierten Randomisation ist für den behandelnden Arzt nicht vorhersehbar, in welche Therapiegruppe sein Patient im Falle einer Studienaufnahme fallen würde.

Die Therapiezuweisung erfolgt in diesem Fall nicht ausschließlich nach dem Zufallsprinzip, sondern in Abhängigkeit von den Patientendaten, was das Aufklärungsgespräch erleichtern kann, weil der Patient in der (irrigen) Meinung verbleibt, der Computer würde eine für ihn maßgeschneiderte Therapie ermitteln. Immerhin entspricht das seiner Erwartungshaltung, was ja viel wert ist.

Intention to treat

Bei der Auswertung randomisierter Studien ist es üblich, dass die Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren dargestellt wird. Diese Strukturgleichheit ist Voraussetzung für einen fairen Vergleich der Ergebnisse und offenbart gleichzeitig, ob es Unregelmäßigkeiten bei der Randomisierung gegeben hat. Man kann davon ausgehen, dass andere für die Prognose entscheidende Faktoren, die das Gespür des behandelnden Arztes bestimmen, aber nicht explizit erfasst wurden und auch oft nicht erfassbar sind, ähnlich verteilt sind wie die bekannten prognostischen Faktoren.

Es ist gar nicht selten, dass ein Patient anders behandelt wurde, als er eigentlich hätte behandelt werden sollen. Wenn der Therapiewechsel hauptsächlich in eine Richtung erfolgt, muss man der Sache auf den Grund gehen. Oft liegt es an der Unverträglichkeit oder auch an der Wirkungslosigkeit eines Therapiearms. Schließlich ist bei neuen Therapieformen die Praktikabilität noch nicht ausgereift.

Üblicherweise werden Therapiewechsler nach dem Prinzip „Intention to treat“ ausgewertet, also in der Endauswertung dem Therapiearm zugeschlagen,

für den sie randomisiert wurden. Die Logik dahinter besteht darin, dass man herausfinden will, mit welcher *Anfangsstrategie* zukünftige Patienten behandelt werden sollten. Ein möglicher Therapiewechsel steht nicht im Widerspruch zur Anfangsstrategie, sondern entspricht der üblichen, am Patientenwohl orientierten Vorgehensweise, die auch außerhalb einer Studie allgemeine Praxis ist.

13.4 Hämatologie und Orthopädie

Kindliche Leukämien

Im Bereich kindlicher Leukämien wird seit Jahrzehnten sowohl in den USA als auch in Deutschland die Mehrzahl der behandelten Kinder im Rahmen von randomisierten Studien behandelt. Dies hat dazu geführt, dass heute etwa 80 Prozent der ALL-Fälle heilbar sind, früher verlief die Akute Leukämische Leukämie innerhalb weniger Wochen tödlich.

In anderen Bereichen der Onkologie sind die Ergebnisse weniger spektakulär, aber auch kleine Fortschritte sind Fortschritte.

Die randomisierte klinische Studie ist schließlich nur ein Hilfsmittel, um trotz der Variabilität des klinischen Verlaufs zu verallgemeinerungsfähigen Ergebnissen zu gelangen. Therapeutische Fortschritte setzen effektive Behandlungsmethoden, z. B. wirksame Zytostatika, voraus.

Randomisierung gegen Placebo oder gegen Verum?

Eine Randomisierung darf – schon aus ethischen und rechtlichen Überlegungen – nur gegen eine solche Therapie vorgenommen werden, der gegenüber eine *vergleichbare Ungewissheit* besteht. In der Regel wird man also gegen ein Verum, gegen ein wirksames Medikament testen. Bei neuen Therapieverfahren testet man üblicherweise gegen das zur Zeit etablierte Standardverfahren.

Die Placebowirkung (aufgrund der gesamten Behandlungssituation, nicht aufgrund eines Placebopräparates) ist dann in *beiden* Therapiearmen vorhanden und dürfte insofern keinen Einfluss auf das Ergebnis haben.

In letzter Zeit gibt es immer mehr Querdenker, die alles auf den Prüfstand stellen wollen und der Meinung sind, auch viele der seit Jahren bewährten Therapiemaßnahmen seien im Grunde wirkungslos. Die beobachtete Besserung sei dem Spontanverlauf zuzuschreiben, vielleicht auch noch dem Placeboeffekt: „Eine Grippe dauert mit Arzt zwei Wochen, ohne Arzt 14 Tage.“ Nach diesem Sprichwort wäre sogar der Placeboeffekt gleich Null. Die *evidenzbasierte Medizin* hat diese medizinbetriebskritische Haltung zur Forschungsmaxime erhoben und die Gesundheitspolitiker frohlocken angesichts leerer Kassen, was man alles einsparen könnte.

Nur wenn man der Meinung ist, das zur Zeit eingesetzte Standardverfahren sei wirkungslos, ist man berechtigt, gegen Placebo zu testen. Aber solche Fälle dürften eher die Ausnahme sein.

Knie- versus Scheinoperation

Kniebeschwerden sind im mittleren und höheren Lebensalter häufig. Aus diesem Grunde nimmt die Zahl der arthroskopischen Interventionen durch Lavage oder Debridement zu. Man geht von mehr als 200 000 Eingriffen pro Jahr in den USA aus, was mit Kosten von mehr als einer Milliarde Dollar verbunden ist. In Europa dürfte es ähnlich aussehen.

Um die Effektivität zu überprüfen, hat man eine Reihe von randomisierten Studien durchgeführt, bei denen entweder operiert wurde oder auf eine Behandlung verzichtet wurde, mit dem Ergebnis, dass bei den operierten Patienten der Schmerz zurückging und die Beweglichkeit verbessert wurde. Allerdings fiel auf, dass die Ergebnisse bei einer bloßen Spülung mit Kochsalz gleich gut waren wie bei einer echten Intervention, dem Debridement. Dies zeigte sich insbesondere bei Studien, bei denen der Patient über die angewandte Methode im Unklaren gelassen wurde.

Aufgrund dieser Datenlage wurden 180 Patienten mit Osteoarthritis des Knies randomisiert einer von drei Behandlungsgruppen zugewiesen:

- Debridement (der Standardbehandlung)
- Lavage mit Kochsalz
- Scheinoperation

Bei der Scheinoperation wurde in Narkose ein Hautschnitt vorgenommen, aber kein Arthroskop eingeführt. Der Patient und auch die nachfolgend behandelnden und untersuchenden Ärzte wurden über das individuell angewandte Verfahren im Unklaren gelassen (Doppelblindstudie).

Zielgröße waren die Schmerzen und die Beweglichkeit, die anhand der *Arthritis Impact Measurement Scales* ermittelt wurde. Die Zielgrößen wurden unmittelbar vor dem Eingriff, zwei, sechs und zwölf Wochen danach und dann in sechsmonatigen Abständen über einen Zeitraum von zwei Jahren erhoben.

Bei keiner der Zielgrößen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapieverfahren, von der Tendenz her zeigt die Scheinoperation sogar die besten Ergebnisse.

Interessanterweise nimmt der Schmerz als am stärksten vom Placeboeffekt abhängige Größe nach der Operation deutlich ab und hat auch nach zwei Jahren noch nicht wieder sein Ausgangsniveau erreicht, während die stärker objektiviervbare Beweglichkeit kaum Veränderungen zeigt.

Dies spricht dafür, dass der Placeboeffekt (der in allen drei Gruppen gleichermaßen aktiv ist) bei jeder Nachuntersuchung erneut aktiviert wird, zumal man bei einer degenerativen Veränderung davon ausgehen sollte, dass das Krankheitsbild innerhalb von zwei Jahren eher fortschreitet als abklingt.

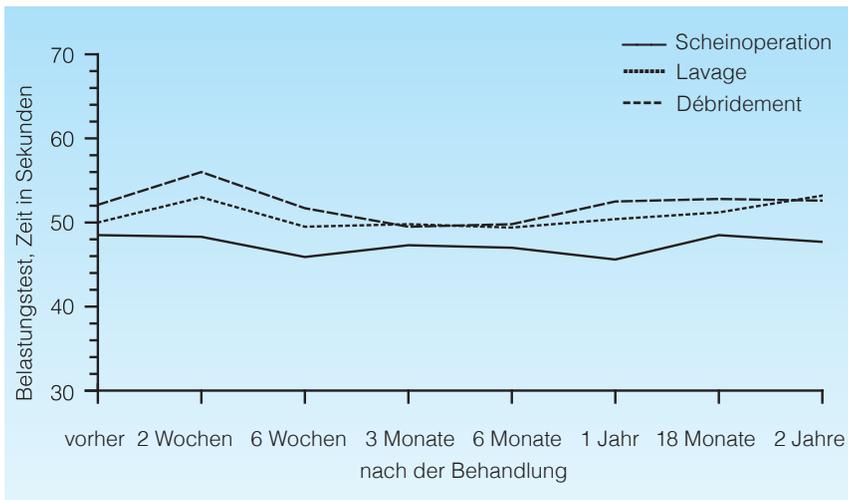
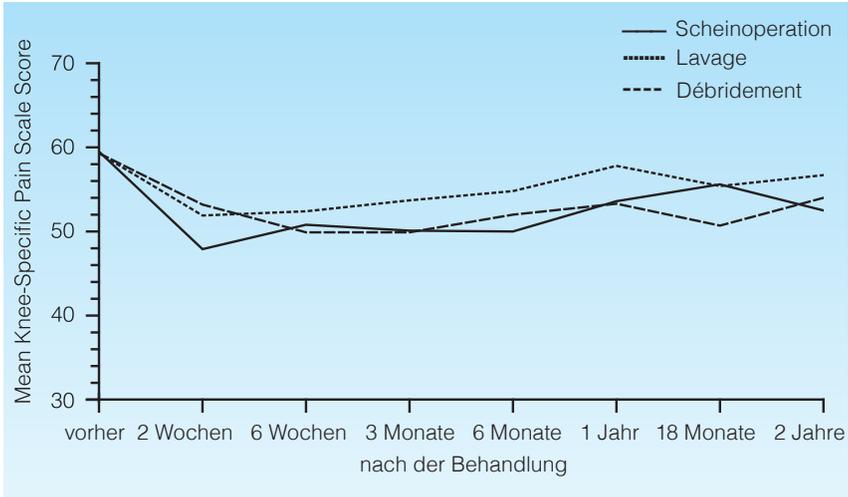


Abbildung 13.1 und 13.2: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie an 180 Patienten mit Kniegelenkarthrose. Beim Belastungstest in Abb. 13.2 mussten die Patienten 30 Meter gehen und einige Stufen hinauf- und wieder hinabsteigen. Die Zeit wurde in Sekunden gemessen. Nach: Mosely JB, O'Mallery K, Petersen NJ, Menke TJ, et al: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 347: 81–88, 2002