

arznei-telegramm

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie
36. Jahrgang, 2. Dezember 2005

12/2005

IM BLICKPUNKT 107

Wie aussagekräftig sind vorzeitig abgebrochene Studien?

THERAPIEKRITIK 108

Fenofibrat (LIPANTHYL u.a.) bei Typ-2-Diabetes?

Betarezeptorenblocker bei arterieller Hypertonie nur zweite Wahl?

Clopidogrel (ISCOVER, PLAVIX) und Metoprolol (BELOC u.a.) bei akutem Herzinfarkt

IDEAL-Studie: Hochdosiertes Atorvastatin (SORTIS) nicht besser als Simvastatin (ZOCOR u.a.)

a-t-LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN 111

Ist Venlafaxin (TREVILOR) anderen Antidepressiva überlegen?

Mistelpräparate (ISCADOR u.a.) und Lebensqualität bei Krebsleiden

KURZ UND BÜNDIG 113

Qualitätsvergleich: Metoclopramid (PASPERTIN u.a.)

Deutscher Sportbund: „Güteprädikat“ für Nahrungsergänzungsmittel?

NETZWERK AKTUELL 113

Depression unter Angiotensin-II-Antagonisten wie

▼Olmesartan (OLMETEC, VOTUM)

NEBENWIRKUNGEN 113

▼Oseltamivir (TAMIFLU): Bedrohliche Verhaltensstörungen und Suizide bei Kindern?

▼EVRA Verhütungspflaster: Thromboembolien durch hohe Estrogenspiegel?

STICHWORTVERZEICHNIS

Angiotensin-II-Antagonisten	113	FIELD-Studie	109	Olmesartan	113
Antidepressiva	111	Fluoxetin	111	Oseltamivir	113
Atenolol	109	HERCEPTIN	107	Qualität	113
Atorvastatin	111	Herzinfarkt	110	Simvastatin	111
Betablocker	109,110	Herzkrankheit, koronare	111	Studien, vorzeitig abgebrochene	107
CHARM-Studie	108	Hypertonie	109	Suizid	113
CLARITY-Studie	110	IDEAL-Studie	111	TAMIFLU	113
Clopidogrel	110	Influenza	114	Thromboembolien	114
COMMIT-Studie	110	ISCADOR	112	Trastuzumab	107
Depression	111,113	Kinder	113	Typ-2-Diabetes	108
Deutscher Sportbund	113	Metoclopramid	113	Valsartan	113
EVRA	114	Metoprolol	109,110	Venlafaxin	111
Fenofibrat	109	Mistlextrakte	112	Verhütungspflaster	114
Fibrate	108	Nanoprodukte	113	Zwischenanalyse	107

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel, geringe Erfahrungen.

Im Blickpunkt

WIE AUSSAGEKRÄFTIG SIND VORZEITIG ABGEBROCHENE STUDIEN?

Randomisierte klinische Studien, die vorzeitig abgebrochen werden, weil sie einen Vorteil der geprüften Intervention erkennen lassen, erfahren in der Regel besondere Beachtung und beeinflussen nicht selten Therapiestandards. Jüngstes Beispiel sind die Vorgänge um Trastuzumab (HERCEPTIN) in der adjuvanten Brustkrebstherapie (a-t 2005; 36: 96-8). Gegenüber den Ergebnissen solcher Studien sei Skepsis angebracht, urteilen jetzt die Autoren einer systematischen Übersicht.¹ Sie bewerten Studien, die wegen angeblicher Vorteile vorzeitig beendet wurden, hinsichtlich ihrer Häufigkeit, dem Ausmaß und der Plausibilität des Behandlungseffekts sowie der Qualität der publizierten Informationen. Zwischen 1975 und 2004 haben sie 143 abgebrochene Studien ausfindig gemacht, mehr als die Hälfte in den Gebieten Kardiologie, Krebs und HIV/ AIDS. Jede zweite findet sich im New England Journal of Medicine (55) oder im Lancet (27). Im untersuchten Zeitraum hat sich der Anteil solcher Studien an allen in Medline aufgeführten randomisierten Studien von 0,01% auf 0,1% verzehnfacht. Die **Qualität der Veröffentlichungen** hinsichtlich der für den vorzeitigen Abbruch relevanten Informationen (z.B. geplante Fallzahl oder nach welcher Zwischenanalyse die Studie beendet wird) lässt zu wünschen übrig: Nur in acht Studien (6%) werden alle für die Beurteilung wichtigen Kriterien berichtet. Zum Zeitpunkt des Studienstopps sind durchschnittlich 63% der geplanten Teilnehmer aufgenommen, die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 13 Monate, und die Analyse basiert im Median auf 66 Ereignissen.¹

Studien, die wegen eines angeblichen Benefits vorzeitig beendet werden, zeigen häufig einen **auffällig großen Behandlungseffekt** (Verhältnis der Ereignisraten in Interventions- und Kontrollgruppe). Um den Abbruch zu rechtfertigen und zufällige Effekte trotz mehrfacher Analysen (multiples Testen) möglichst sicher ausschließen zu können, werden besonders strenge Maßstäbe angelegt, indem ein sehr niedriger p-Wert gewählt wird, beispielsweise $p < 0,001$. Vor allem in Studien mit wenigen Ereignissen muss die Risikoreduktion dann 50% und mehr betragen, um einen solchen p-Wert zu erreichen.² Angesichts üblicherweise erzielter Therapieeffekte von 25% bis 30% erscheint ein solches Ergebnis oft nicht plausibel. Zudem besteht immer die Gefahr, dass es sich – trotz aller Vorsichtsmaßnahmen – um einen zufällig gemessenen Höchstwert handelt. Da bei – auch rein zufälligen – Schwankungen hin zu einem großen Effekt die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Abbruchs steigt, ist umgekehrt bei