

Warum ist es wichtig, Menschen in Studien zu randomisieren?

Ende der 1940er Jahre haben Forschergruppen in Europa und den USA eine der wichtigsten Entwicklungen in der modernen Medizin angestoßen: Sie haben die Methoden zur Prüfung von Therapien verfeinert, indem sie randomisierte kontrollierte Studien einführten. Die freiwilligen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer werden randomisiert, das heißt, per Zufall unterschiedlichen Gruppen zugeteilt - wie in einer Lotterie. Eine der so entstandenen Gruppen erhält die Behandlung, deren Nutzen untersucht werden soll. Die Erfahrungen der Teilnehmenden in der anderen Gruppe liefern Kontroll- oder Vergleichsdaten. So kann man feststellen, welche Auswirkungen die untersuchte Behandlung tatsächlich hat, und sicherstellen, dass nicht schon vorher Unterschiede zwischen den Gruppen existierten - beispielsweise die Menschen in einer Gruppe gesünder waren. Mit dieser einfachen Maßnahme kann man herausfinden, ob eine Therapie effektiv, nutzlos oder sogar schädlich ist.

Wie wichtig diese wissenschaftliche Methode war, zeigte sich schnell. Die erste moderne Studie zu einem Medikament begann 1948 in England: Ein Mittel gegen Tuberkulose - eine lebensbedrohliche, chronische Lungenkrankheit - wurde auf diese Weise untersucht. In den USA verfolgten Forscher aus dem Bereich der Neonatologie diese Studie mit großem Interesse. Die Neonatologie ist ein Teilgebiet der Kinderheilkunde, das sich besonders mit Früh- und Neugeborenen befasst. Diese Ärzte waren besorgt, da sie bei tausenden Frühgeborenen eine neue Form des Sehverlusts festgestellt hatten. Sie nannten diese Erkrankung retrolentale Fibroplasie; heute wird sie Frühgeborenen-Retinopathie (englisch: retinopathy of prematurity, ROP) genannt. Die Retina (Netzhaut) ist die lichtempfindliche Schicht an der hinteren Innenseite des Auges. Bei einer ROP kann sie so stark geschädigt sein, dass das Baby erblindet.

Einige Jahre zuvor hatten Ärzte in den USA festgestellt, dass zu früh geborene Babys sich anscheinend besser entwickelten, wenn sie viel mehr Sauerstoff als üblich erhielten. Mit der Entwicklung des Brutkastens in den 1940er Jahren war es nun möglich, Frühchen in einer vollständig kontrollierten Umgebung zu versorgen und die Sauerstoffmenge in ihrer Atemluft genau zu regulieren. Dies war eine von mehreren gleichzeitig stattfindenden Entwicklungen - und die Überlebenschancen für kleine Frühchen verbesserten sich dramatisch.

Gleichzeitig nahmen jedoch die Fälle erblindeter Frühgeborener in epidemischem Ausmaß zu. Krankenschwestern in England und Australien wiesen

darauf hin, dass vielleicht der Sauerstoff die Ursache dafür sein könnte, und veröffentlichten Analysen zu den Behandlungsergebnissen in ihren Krankenhäusern. Es gab aber auch zahlreiche andere Theorien - immer wenn eine neue Krankheit oder eine neue Behandlung auftaucht, entwickeln sich rasch widerstreitende Annahmen. Die Aufgabe der Wissenschaft ist es, diese sogenannten Hypothesen zu testen, um herauszufinden, welche am ehesten der Wahrheit entspricht. Forschung findet meistens jedoch nicht mithilfe formal korrekt durchgeführter Studien statt. Medizinische Fachzeitschriften sind voll mit Berichten und allen möglichen Studienarten, die meistens nicht für eine zuverlässige Untersuchung einer Hypothese geeignet sind. So entsteht rasch ein verwirrendes Bild widersprüchlicher Forschungsergebnisse.

Als so viele Babys eine Frühgeborenen-Retinopathie entwickelten, häuften sich auch hier gegensätzliche Forschungsergebnisse. Krankenhäuser überall auf der Welt veröffentlichten Berichte, die scheinbar bewiesen, dass Frühgeborene, die viel Sauerstoff erhielten, keine ROP bekamen. Andere Forscher versuchten, unterschiedliche Gruppen von Babys miteinander zu vergleichen. Diese Arbeiten stellten die Gabe von hohen Dosen Sauerstoff massiv in Frage, konnten jedoch auch keine definitive Antwort geben.

Im großen neuen "Babies Hospital" in New York hatten einige auf Neonatologie spezialisierte Ärzte genau verfolgt, auf welche Weise die englischen Forscher das Tuberkulose-Mittel untersucht hatten. Sie selbst führten eine Studie durch, in der sie eine Behandlung der beschriebenen Augenprobleme bei Frühgeborenen untersuchten. Einer dieser Ärzte war William ("Bill") Silverman (1917-2004). Er beschrieb, was dann geschah:

"Anfang 1953 erreichte die heiße Kontroverse, ob die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff die Ursache für ROP war, ihren Höhepunkt. Schließlich berief der US Public Health Service eine Konferenz in Bethesda, Maryland, ein - in der Hoffnung, einen Plan zu entwickeln, der das internationale Desaster endlich beenden würde (mittlerweile hatte diese merkwürdige Krankheit weltweit ungefähr 10.000 Kinder erblinden lassen). Sofort war klar, dass es auf der Konferenz zwei lautstark im Streit liegende Gruppen gab: Die eine argumentierte, dass eine formal korrekt durchgeführte, randomisierte Studie zur Senkung der Sauerstoffzufuhr ohne weitere Verzögerung vorbereitet werden müsse. Es gebe schließlich drei mögliche Behandlungsfolgen, deren Auftreten genau

untersucht werden müsse: Erblindung, Tod und Hirnschädigungen. Die andere Gruppe behauptete, es sei bereits hinreichend nachgewiesen, dass Sauerstoff die Ursache der ROP sei. Eine randomisierte kontrollierte Studie sei deshalb nicht nur überflüssig, sondern unethisch! Nach einer nächtelangen Debatte wurde ein Kompromiss geschlossen: 18 Krankenhäuser waren damit einverstanden, drei Monate lang an einer randomisierten kontrollierten Studie teilzunehmen."

Immer noch gab es zahlreiche Widerstände dagegen - ein Experte sagte einem nationalen Leistungsträger, der den Antrag für eine Studie prüfte: "Diese Leute werden viele Kinder durch Sauerstoffmangel töten, nur um eine verrückte Idee zu überprüfen."

Diese "verrückte Idee" erwies sich als richtig. Die Studienergebnisse wurden 1954 veröffentlicht, und ihr Bekanntwerden stellte sicher, dass die Sauerstoffzufuhr in Brutkästen gesenkt wurde. Damit fand diese ROP-Epidemie ihr Ende. Im Vergleich zu den Frühgeborenen, die hohe Sauerstoffmengen erhielten, entwickelte nur ein Drittel der Babys in der Kontrollgruppe der Studie eine Frühgeborenen-Retinopathie. Da die Studie erst durchgeführt wurde, als sich der Brutkasten bereits weithin durchgesetzt hatte, dauerte es zwölf Jahre, bis man diesen Zusammenhang verstanden hatte und der Streit über den Nutzen des zusätzlichen Sauerstoffs sich lösen ließ. Man kann fast nie sicher sein, dass eine Behandlung so wirkt wie gedacht, bevor man sie nicht in Studien untersucht hat.

Die Forschung beschäftigte sich weiterhin mit der Frage, welche Sauerstoffmenge für ein Frühchen ideal ist. Ist sie niedriger, werden zwar die Augen weniger Schaden nehmen - mehr Frühchen könnten jedoch sterben. Wegen dieser Studie wurde jedoch vielen Menschen klar, wie wichtig eine Randomisierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ist. Wenige Monate später wurde eine andere nationale Studie veröffentlicht, die die Wirksamkeit der Impfung gegen Kinderlähmung (Polio) nachwies. Damit wurde der Wert randomisierter kontrollierter Studien für die Medizin noch bekannter.

Bill Silverman kritisierte, was er "the impatient let's-try-it-and-see approach" (etwa: "die ungeduldige Lass-es-uns-versuchen-und-mal-sehen-Methode") nannte. Auf diese Weise kann irreführende Information entstehen, und Menschen lassen sich von Hypothesen überzeugen, die nicht gründlich überprüft worden sind: "Der zwölfjährige Kampf darum, die Verbreitung dieser Erkrankung zu stoppen, lieferte letztendlich den

ernüchternden Beweis, dass alle medizinischen Innovationen systematisch bewertet werden müssen, bevor sie zum allgemeinen Gebrauch zugelassen werden."

Autor: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Glossar

Netzhaut

Die Netzhaut (Retina) kleidet die Rückwand des Augapfels aus, auf die die Linse ein Abbild der Umwelt wirft. In der Netzhaut befinden sich lichtempfindliche Zellen, die Farben und Helligkeit des Bildes in Nervensignale umwandeln, die das Gehirn verarbeiten kann.

Retina

Retina ist der medizinische Begriff für Netzhaut. Sie kleidet die Rückwand des Augapfels aus, auf die die Linse ein Abbild der Umwelt wirft. In der Netzhaut befinden sich Lichtsinneszellen, die das Bild in Nervensignale umwandeln, die das Gehirn verarbeiten kann.

Impfung

Eine Impfung regt die körpereigene Produktion von Antikörpern gegen ein bestimmtes Virus oder Bakterium an. Dies macht geimpfte Personen widerstandsfähiger, wenn sie den lebenden Erregern ausgesetzt sind. Eine Impfung zielt darauf ab, das Abwehrsystem des Körpers gezielt in Gang zu setzen, ohne die infektionsbedingte Erkrankung auszulösen. Je nach Impfstoff kann es einige Zeit dauern, bis sich eine Immunität entwickelt hat. Bei den meisten Impfungen ist eine mehrmalige Impfstoffgabe notwendig. Allerdings kann die impfbedingte Abwehrbereitschaft nach einer Zeit nachlassen. Daher müssen viele Impfungen nach einigen Jahren wiederholt werden, damit der Impfschutz aktiv bleibt. Es gibt verschiedene Arten von Impfstoffen. Manche sind "inaktiviert" oder "abgetötet" - das bedeutet, selbst wenn sie zum Beispiel aus dem Virus hergestellt wurden, enthalten sie keine lebenden Virusanteile. Ein inaktivierter Impfstoff kann keine Infektion verursachen. Andere Impfstoffe sind "abgeschwächte" Lebendimpfstoffe. Die in diesen Impfstoffen enthaltenen Erreger wurden in ihrer Wirkung so stark abgeschwächt, dass sie keine Symptome auslösen sollten.

Therapie

Als Therapie (von „therapeia“, griechisch: Pflege, Heilung) wird in der Medizin die Behandlung von Krankheiten, einzelnen Beschwerden oder Verletzungen bezeichnet. Genauer sind damit die einzelnen Maßnahmen zur Behandlung einer Erkrankung gemeint. Diese Maßnahmen umfassen beispielsweise eine Änderung der Ernährungsweise, die Einnahme von Medikamenten,

Operationen oder Krankengymnastik. Das Ziel einer Therapie ist Heilung oder zumindest eine Verbesserung der Beschwerden.

Quellen

Evans I, Thornton H, Chalmers I. *Testing treatments: better research for better healthcare*. London: The British Library, 2006. [Volltext (URL: <http://www.jameslindlibrary.org/pdf/testing-treatments.html>)]

Silverman WA. *Personal reflections on lessons learned from randomized trials involving newborn infants, 1951 to 1967*. James Lind Library (www.jameslindlibrary.org). Zugriff: 2 October 2008. [Volltext (URL: <http://www.jameslindlibrary.org/essays/cautionary/silverman.html>)]

Silverman WA. *Retrolental fibroplasia: a modern parable*. Grune and Stratton, 1980. [Volltext (URL: <http://www.neonatology.org/classics/parable/default.html>)]

Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004; 113: 394-396. [Volltext (URL: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/113/2/394>)]

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) obliegt von Gesetzes wegen die wissenschaftliche Bewertung des Nutzens, der Qualität und der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Leistungen. Dazu gehören auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie die Herausgabe von Gesundheitsinformationen für Bürger und Patienten.

Wissenschaftliche Basis dieser Gesundheitsinformation

Unsere Informationen basieren primär auf so genannten systematischen Übersichten. Um ein objektives Bild über eine medizinische Maßnahme zu erhalten, ist eine systematische Übersicht notwendig. Hierzu werden zunächst die relevanten Fragestellungen formuliert. Zu diesen Fragen werden Forscher dann alle Studien zu diesem Thema suchen und auswerten.

Eine Liste der berücksichtigten wissenschaftlichen Literatur dieser Gesundheitsinformation finden Sie unter www.gesundheitsinformation.de.

Hinweis für die Nutzer:

Diese Gesundheitsinformationen wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt und veröffentlicht. Sie basieren auf der Bewertung der zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren wissenschaftlichen Literatur und anderer Informationsquellen.

Gesundheitsinformationen des IQWiG werden ausschließlich für Patienten in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Informationen sollten nicht für die Erstellung eigenständiger Diagnosen verwendet werden, da sie eine Beratung zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient nicht ersetzen können und nicht ersetzen sollen.