

Messen der Lebensqualität mit CF in klinischen Studien: Ein weiteres Puzzlestück



Dr. Janice Abbott,
Professorin für Gesundheitspsychologie
Fakultät für Gesundheit
Universität Central Lancashire
Preston, GB



Anna Hart, C Stat
Vorstand für Medizinische Statistik
Fakultät für Gesundheit
Universität Central Lancashire
Preston, GB

Dieser Artikel basiert auf einer Publikation, deren Gegenstand die Arbeit von Forschern ist, die die Lebensqualität von CF Patienten in klinischen Studien untersuchten. Zuerst beschreibt der Artikel den Fortschritt der Forschung sowie die Bedeutung der klinischen Versuche und erklärt, warum es so wichtig ist, von CF Patienten über den Therapieverlauf und darüber, welche Auswirkungen die Therapie auf sie hatten, Auskunft zu erhalten. Anschließend werden jene Methoden zusammengefasst, mit denen die Forscher die Lebensqualität auf Grund der Aussagen der Patienten gemessen und bewertet haben.

Was ist eine randomisierte kontrollierte Studie?

Forschung ist wie ein Puzzle, wobei jede Studie einem kleinen Puzzleteilchen entspricht und das Gesamtbild erst ersichtlich ist, wenn alle Teile zusammengefügt wurden. Es gibt verschiedene Arten von Forschungsstudien und jede einzelne liefert spezifische Antworten auf die einzelnen Fragen. Wenn es um die *Wirksamkeit* einer Behandlung geht, so ist die RCT (engl.: randomized controlled trial) am besten geeignet, da hierbei – wie der Name schon sagt – *Kontrolle* und *Zufälligkeit* eine Rolle spielen.

Bei einem Kontrollversuch gibt es eine Gruppe, die behandelt wird, und eine Kontrollgruppe. Wenn wir einer Gruppe von CF Patienten eine neues Antibiotikum geben, und sich nach zwei Wochen ihr Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) verbessert hat und sie weniger husten und das Sputum sich ebenfalls verringert

hat, könnte man glauben, dass das Antibiotikum wirksam war. Aber wir können uns dessen nicht sicher sein, zumal es andere Gründe für eine Verbesserung der Symptome geben kann. Um sicher sein zu können, dass die Verbesserung auf die Behandlung zurückzuführen ist, benötigen wir eine Kontrollgruppe. Diese Gruppe bekommt Tabletten, die kein Antibiotikum enthalten, sondern nur Placebo sind (dies wird Placebo-Kontrollversuch genannt). Alternativ dazu kann man der Kontrollgruppe ein bereits bekanntes Antibiotikum geben, wenn es darum geht, das neue und das alte Medikament miteinander zu vergleichen. In den beiden Gruppen sollten Patienten mit einer möglichst ähnlichen Form der CF sein, damit die Unterschiede im FEV1 oder andere Thorax-Symptome auf das Antibiotikum zurückgeführt werden können – da darin der einzige Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht.

An dieser Stelle kommt der Zufall ins Spiel. Der einzige Weg um sicher zu sein, dass zwischen den Gruppen keinerlei Unterschiede bestehen, ist, die Patienten den beiden Gruppen willkürlich zuzuordnen (ähnlich wie beim Münze werfen, nur auf wissenschaftlicher Basis). Mithilfe von Statistiken werden die RCT ausgewertet um festzustellen, ob es Unterschiede bezüglich FEV1 und Thorax-Symptomen zwischen der Antibiotika-Gruppe und der Placebo-Gruppe gibt und ob diese so groß sind, dass sie von klinischer Bedeutung sind. Bei einem Vergleich zwischen zwei Antibiotika kann festgestellt werden, ob die Wirksamkeit ähnlich ist oder inwiefern sich die Wirkungsweisen unterscheiden.

Die Qualität von RCT

In der Literatur liest man von guten RCT und weniger guten RCT; manche sind sehr gut dokumentiert, andere leider schlecht. Dadurch ist es schwierig, diese Forschungsergebnisse zu interpretieren. Vor einigen Jahren noch war es sehr wahrscheinlich, dass gute Ergebnisse einer RCT veröffentlicht wurden (wenn z.B. eine Verbesserung in der Lungenfunktion zu verzeichnen war). Einige dieser RCT waren jedoch bereits in der Planung mangelhaft und die offensichtlich positiven Ergebnisse wurden somit zweifelhaft. RCT, die zeigten, dass ein Medikament nicht wirksam war, wurden mit großer Wahrscheinlichkeit nicht veröffentlicht. Dies führte zu einem wahren Publikationszwang und es entstand der Eindruck, dass alle Behandlungen, die veröffentlicht wurden, erfolgreich waren, aber dies entsprach nicht ganz der Wirklichkeit und war nur ein Puzzlestück, wohingegen die übrigen Teile noch fehlten.

Um diese Situation zu verbessern erstellte eine Gruppe von Forschern neue Richtlinien bezüglich der Dokumentation von RCT. Diese werden als CONSORT Empfehlungen bezeichnet. Hierin sind alle Aspekte aufgelistet, die Bestandteil der Berichte bilden sollen (<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>). Viele medizinische Fachzeitschriften verwenden CONSORT um zu entscheiden, ob ein Artikel veröffentlicht werden soll oder nicht. Sobald ein Artikel die CONSORT Kriterien erfüllt, sollte er unabhängig von positiven oder negativen Ergebnissen veröffentlicht werden. Somit sind alle Puzzlestücke vorhanden und die gesamte Information ist für jedermann zugänglich.

Messmethoden

CONSORT beinhaltet u.a. auch die Messmethoden für RCT. Vor einer RCT müssen die Forscher entscheiden, welche Methoden zur Messung der Wirksamkeit sie verwenden. Was wird gemessen? FEV1? Bakterielle Infektionen? Verschlechterungen im Atemsystem? Der Ernährungsstatus? Die erwartete Verbesserung im FEV1? Was sind die wichtigsten Ergebnisse (auch primäre Ergebnisse genannt) und welche die weniger wichtigen (sekundäre Ergebnisse)? Diese Entscheidungen beeinflussen auch die Teilnehmerzahl an den Versuchen. Außerdem müssen wir sicher sein, dass die Messungen wirklich das belegen, was sie belegen sollen. Jede Wirkung der Behandlung, egal ob positiv oder negativ, sollte anhand der Messung festgestellt werden. Am günstigsten ist es, wenn zwischen verschiedenen Meßmethoden gewählt werden kann. Am häufigsten werden bei den RCT bei CF die Lungenfunktion (FEV1, FVC), die Verschlechterung bei Thoraxsymptomen, das Gewicht oder der Body Mass Index (BMI), die Nebenwirkungen und, in letzter Zeit, die Lebensqualität untersucht.

Warum soll die Lebensqualität in klinischen Versuchen untersucht werden?

Es ist sehr wichtig, für wie wirksam ein Patient eine bestimmte Behandlung hält. Wir wissen, dass klinische Tests (wie z.B. die Lungenfunktion und die Art der Infektion) nicht immer mit dem subjektiven Befinden der Patienten übereinstimmen. Darum können gerade die CF Patienten einen wichtigen Beitrag für die klinische Information leisten. Einige Behandlungswirkungen (inklusive Nebenwirkungen) können nur die Patienten kennen, da es keine objektive Methode gibt, diese zu erkennen oder gar zu messen, so z.B. Schmerzen, Müdigkeit oder Angstgefühle.

Es ist nicht neu, CF-Patienten vor, während oder nach einem Behandlungszyklus über ihre Symptome und die allgemeinen Auswirkungen der Behandlung zu befragen. In der Praxis fragt der Arzt auch die allgemeinen Fragen wie „Wie bezeichnen Sie ihren Husten?“ „Können Sie nachts ruhig schlafen?“ „Sind Sie in der Lage, zu arbeiten?“ Diese Fragen helfen im allgemeinen dem Arzt, die geeignetste Behandlung für den jeweiligen Patienten auszuwählen. Die Messung der Lebensqualität (anhand von Fragebögen und dem Interview) ist eine formale Methode um festzustellen, inwiefern eine Behandlung die unterschiedlichen Aspekte des Lebens (z.B. Thoraxsymptome, Schule/Arbeit, soziales Leben, Selbstwertgefühl, körperliches Befinden, wie glücklich und energiegeladen sie sich fühlen) beeinflusst. Jeder negative Effekt einer Behandlung kann sich nachteilig auf die Lebensqualität auswirken.

Es gibt drei Arten von Lebensqualität-Fragebögen, die in der CF Forschung angewandt werden. 1. allgemeine Fragebögen, die für jede Krankheit verwendet werden können, 2. Fragebögen speziell für Krankheiten im Thorax-Bereich und 3. gibt es nun speziell für die Lebensqualität von CF-Patienten entwickelte Fragebögen. Diese letzten sind besonders gut für RCT geeignet, da sie die entscheidenden Informationen liefern.

Bis vor kurzem wurde die Lebensqualität als sekundäres Ergebnis der RCT behandelt, da das Hauptaugenmerk auf den primären Ergebnissen – zumeist der Lungenfunktion – lag. In einigen Studien werden jedoch die Ergebnisse der Lebensqualität in den Vordergrund gestellt. Zwei unterschiedliche Behandlungen können in gleicher Weise die Lungenfunktion verbessern, wobei die eine Behandlung jedoch eine höhere Lebensqualität für die Patienten beinhalten kann, als die andere. Diese Information ist im Umgang mit CF aber gerade so wichtig.

Systematische Bewertungsmethoden

Eine systematische Bewertung ist eine Forschungsstudie, die systematisch alle Veröffentlichungen zu einem bestimmten Thema zusammenfasst, dies ist wie die Beschreibung eines Puzzlestücks. Wir haben beschlossen, eine systematische Bewertung von RCT in CF durchzuführen, deren Gegenstand die Untersuchung der Lebensqualität war. Wir durchsuchten Computer-Datenbanken auf Veröffentlichungen ab, die in Englisch verfasst waren und die ausschließlich über RCT bei CF Patienten berichteten. Ein weiteres Kriterium war, dass die Studien die Lebensqualität der Patienten als

wesentlichen Bestandteil behandelten. Für jeden RCT mussten folgende Faktoren untersucht werden:

- Der Zweck der Untersuchung;
- Die Prinzipien der Messung der Lebensqualität;
- Die Art des Fragebogens für die Messung der Lebensqualität;
- Die Teilnehmer der Untersuchung;
- Die Verbindung der medizinischen Ergebnisse und die der Lebensqualität;
- Die Gültigkeit der Schlussfolgerungen.

Ergebnisse

Wir fanden 16 Studien. Die Behandlungen teilten sich folgendermaßen auf: Antibiotika (5 Studien), Steroide (1 Studie), mucolytische Therapien (6 Studien), Übungen (3 Studien) und pankreatische Enzyme (1 Studie). In Tabelle 1 findet man eine Kurzbeschreibung sowie die Schlussfolgerungen der Verfasser hinsichtlich der medizinischen Ergebnisse und die der Lebensqualität.

Bei der Durchführung der Studien ist es wichtig zu wissen, warum die Lebensqualität gemessen wird und aus welchem Grund dies die Behandlung beeinflussen kann.

Lediglich 4 Studien verfügten über einen Schlüssel zur Messung der Lebensqualität und nur 4 Studien rechtfertigten ihre Messmethode.

Sechs Studien wurden an Kindern durchgeführt, 4 an Erwachsenen und sechs sowohl an Kindern als auch an Erwachsenen. Nur eine Studie untersuchte primär die Lebensqualität. Dabei wurde die Verabreichung von Antibiotika zu Hause und im Krankenhaus miteinander verglichen. In dieser Situation, wo die Patienten die Verabreichung zu Hause bevorzugen, ist es wichtig zu betonen, dass nicht die Wirksamkeit, sondern das Befinden untersucht wurde.

Wenige Untersuchungen lieferten genug Information, um verstehen zu können, inwiefern die Lebensqualität beeinflusst wurde oder in welchem Zusammenhang die medizinischen Ergebnisse mit der Lebensqualität standen. Die meisten Verfasser präsentierten definitive Aussagen über die Lebensqualität, aber kein RCT lieferte genug Daten, um diese Aussagen zu stützen.

Schlussfolgerung

Eine gute RCT liefert den Ärzten wichtige Informationen und trägt zur so genannten “beweisbasierten Medizin” bei. Die Qualität dieser Beweise hängt von der Qualität der RCT und der Studie ab. Es reicht nicht zu wissen, dass eine Behandlung die Lebensqualität beeinflusst – die Ärzte müssen die Ursachen für diese Effekte kennen. Es ist z.B. vorteilhaft, dass zu Beginn der RCT (also vor der Behandlung) die Ziele für die Lebensqualität beschrieben werden und am Ende der Studie. Es gibt noch andere Faktoren, die die Qualität der Daten beeinflussen, wenn z.B. Versuchsteilnehmer ausscheiden und dadurch die Daten verloren gehen. Je vollständiger die Ergebnisse sind, desto zuverlässiger ist die gesamte Studie. Auch diese Problematik sollte beschrieben und dokumentiert werden.

Unser Bericht zeigt, dass es viele Fallen bei der Messung der Lebensqualität in CF Studien gibt und liefert zugleich konstruktive Information hinsichtlich der Lebensqualität in der Planung von Studien und der Erstellung der Berichte. Wir hoffen, dass es dazu beiträgt, alle Teile des Puzzles zusammen zu fügen. Als Teil des EuroCareCF Projekt (Klinische Forschung – Arbeitspackage 3) wurde eine eigene Gruppe zusammengestellt, die sich eigens damit auseinandersetzt, wie die Aussagen von CF Patienten am besten als Bestandteil der klinischen Studien integriert werden. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte die Internetseite: <http://www.eurocarecf.eu>.

Die Originalstudie kann online eingesehen werden:

Abbott J, Hart A. (2005). Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. *Health and Quality of Life Outcomes*;3;19. <http://www.hqlo.com/contents/3/1/19>

Tabelle 1 Zusammenfassung der Schlussfolgerungen der Autoren von RCT, die die Lebensqualität maßen

Kurzbeschreibung	Die Hauptschlussfolgerung des Autors	Schlussfolgerung des Autors hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität
ANTIBIOTIKA		
Tobramycin gegen Placebo	Tobramycin verbesserte die Lungenfunktion	Tobramycin verbesserte die Lebensqualität
Azithromycin gegen Placebo	Azithromycin verbesserte die Lungenfunktion	Lebensqualität aller Gruppen ähnlich
Azithromycin gegen Placebo	Azithromycin verbesserte die Lungenfunktion	Azithromycin verbesserte alle Aspekte des Wohlbefindens
Azithromycin gegen Placebo	Azithromycin verbesserte die	Azithromycin verbesserte nur



Antibiotika zu Hause gegen Krankenhaus	Lungenfunktion und das Gewicht, hat allerdings mehrere Nebenwirkungen. Keine medizinischen Kompromisse in der Heimtherapie	Körperfunktionen Zu Hause ist die Müdigkeit größer, positive Auswirkungen auf die Persönlichkeit, die Familie, Schlaf- und Essverhalten
STEROIDE		
Corticosteroide gegen Placebo	Keine Verbesserung	Keine Verbesserung des Wohlbefindens
MUCOLYTISCHE THERAPIEN		
DNase gegen Placebo	DNase verbesserte FEV ₁	DNase verbesserte nicht den allgemeinen Zustand, aber einzelne Symptome
DNase gegen Placebo	DNase verbesserte die Lungenfunktion	DNase besserte Atemnot und Wohlbefinden
DNase gegen Placebo	DNase verbesserte die Lungenfunktion	DNase verbesserte das Wohlbefinden
DNase gegen Placebo	Keine Verbesserung	Keiner Verbesserung des Wohlbefindens
Täglich gegen jeden zweiten Tag DNase gegen Salzlösung	Tägliche Behandlung für Lungenfunktion besser als Salzlösung	Keine Verbesserung
Normale oder hypertonsche Salzlösung	Hypertonic saline improved lung function	An improvement, but inconclusive results
ÜBUNG		
Aerobic-Übungen oder Gewichtstraining oder Standard-Übungen	Aerobic Training verbesserte die Fitness. Gewichtstraining verbesserte das Gewicht, die Lungenfunktion und die Kraft in den Beinen.	Aerobic Training verbesserte die Lebensqualität
Anaerobisches Training gegen normale Aktivität	Training verbesserte die Leistung	Training verbesserte die Lebensqualität
Aerobic gegen Oberkörperkrafttraining	Krafttraining und Aerobic können den Oberkörper stärken und die Arbeitsleistung steigern	Keine Verbesserung
PANKREATISCHE ENZYME		
4 gegen 1 Kapsel täglich	Kein Unterschied	Keine Steigerung des Wohlbefindens

Translated by: Doris Lasser
E-mail: doris.lasser@gmx.at