

Möglichkeiten und Grenzen klinischer Studien. Grundlage der evidenzbasierten Medizin

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf

Stand April 2008, ©Profile-Zertifizierte Fortbildung, Köln, alle Rechte vorbehalten, siehe
Impressum: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Impressum.html>

Bewertung klinischer Studien

Zu erwartender Nutzen aus klinischen Studien

Vorhersage von Erkrankungen

(Durchschnittswerte für Einzelrisiken sind nur von geringem Wert)

Ursachen von Erkrankungen eingrenzen

(wertvoll für Forschung)

Nutzen für die Diagnose

(oft ist der beste Prädiktor einer Krankheit das erste Auftreten von Symptomen)

Nutzen für die Therapie

(Wirksamkeitsnachweis, Therapierisiken, vergleichende Beurteilungen)

Nutzen für die Prävention

(Vermeidung von Risikofaktoren, Berücksichtigung bei Therapiestrategie)

Bewertung klinischer Studien

Typen klinischer Studien

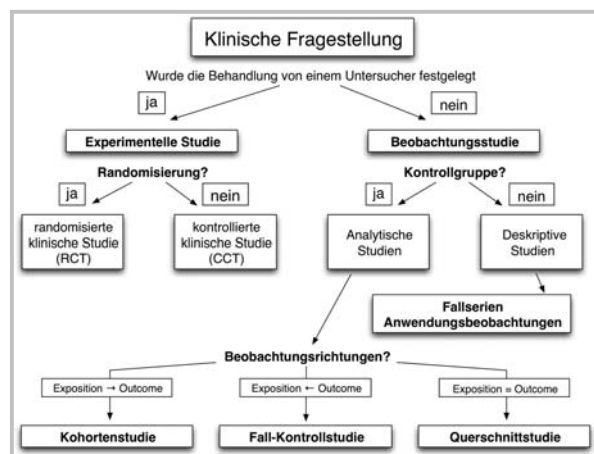
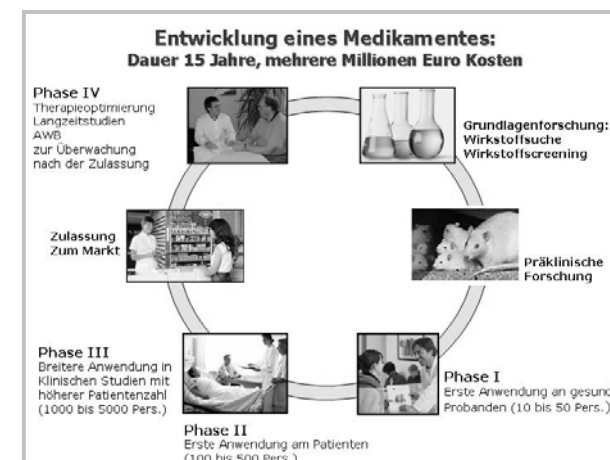


Abb. aus: Günther J. Arzneimittelstudien. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007;1:75-87
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>, Juli 2007

Bewertung klinischer Studien

Nutzen für die Therapie

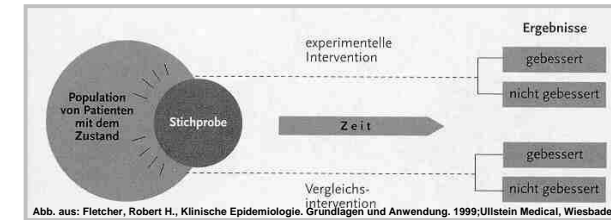
(Wirksamkeitsnachweis, Therapierisiken, vergleichende Beurteilungen)





Welcher Typ klinischer Studien ist für die Entwicklung neuer Arzneimittel am besten geeignet?

Die kontrollierte klinische Studie

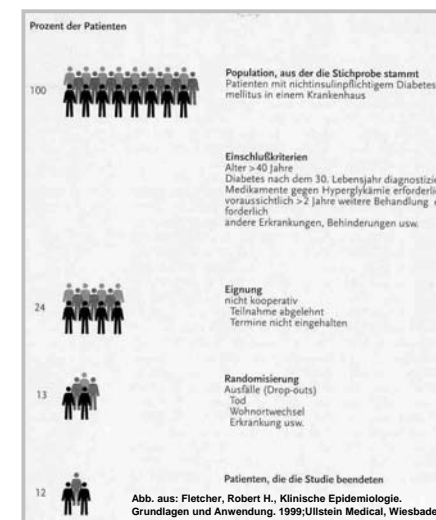
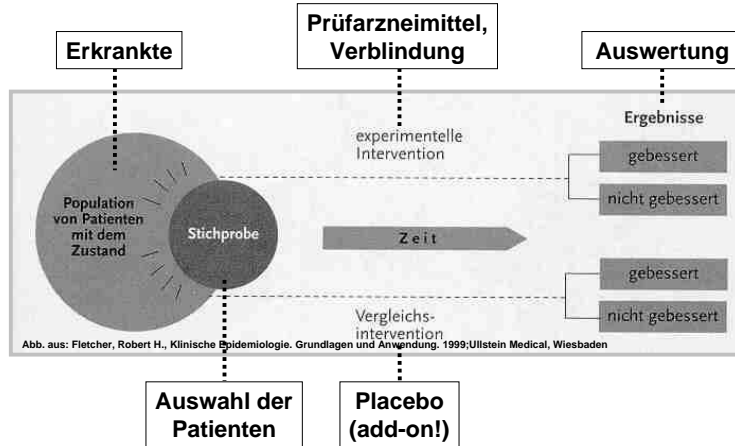


Klinische **prospektive** Prüfung von Interventionen (bessere Validität, schlechtere Verallgemeinerung)

- Strenge Maßstäbe zur Vermeidung systematischer und zufälliger Fehler
- Randomisierung** (geheime Zuteilung)
- Kontrollgruppe** (ermöglicht Vergleich gegen Placebo bzw. Standardtherapie)
- Verblindung** (offen, einfachblind, doppelblind)

Bestes bisher bekanntes Studiendesign (führt zu höchstem Evidenzgrad)

Die kontrollierte klinische Studie



- Stichprobe: Patienten am Studienzentrum
- Auswahl der Patienten am Studienzentrum
- Einverständniserklärung
- Studienbeginn
- Studienende



World Medical Association
WELTÄRZTEBUND


Deklaration des Weltärztebundes
von Helsinki

**Ethische Grundsätze
für
die medizinische Forschung am Menschen**

<http://www.wma.net/e/>




Abschnitt B.10:
„Bei der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes das Leben, die Gesundheit, die Privatsphäre und die Würde der Versuchsperson zu schützen.“



World Medical Association

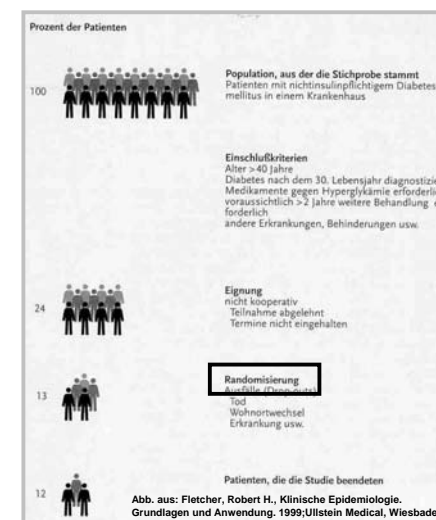
<http://www.wma.net/e/>



22. Bei jeder Forschung am Menschen muss jede Versuchsperson ausreichend über die Ziele, Methoden, Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen des Forschers, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuchs sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson ist darauf hinzuweisen, dass sie das Recht hat, die Teilnahme am Versuch zu verweigern oder eine einmal gegebene Einwilligung jederzeit zu widerrufen, ohne dass ihr irgendwelche Nachteile entstehen. Nachdem er sich vergewissert hat, dass die Versuchsperson diese Informationen verstanden hat, hat der Arzt die freiwillige Einwilligung nach Aufklärung ("informed consent") der Versuchsperson einzuholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden. Falls die Einwilligung nicht in schriftlicher Form eingeholt werden kann, muss die nichtschriftliche Einwilligung formell dokumentiert und bezeugt werden.

Auswahl der Patienten

- Einschluß- und Ausschlußkriterien
(bessere Validität, schlechtere Verallgemeinerung)
- Teilnahmeverweigerung der Patienten
(Ängste, zu hoher Aufwand, invasive Prozeduren etc.)
- Ausschluß von unzuverlässigen Patienten
- hochselektiertes Patientengut
(Übertragbarkeit auf die klinische Routine eingeschränkt)



- ← Stichprobe: Patienten am Studienzentrum
- ← Auswahl der Patienten am Studienzentrum
- ← Einverständniserklärung
- ← Studienbeginn
- ← Studienende

Randomisierung

Ausschluß externer Faktoren
(auch solcher, die uns (noch) nicht bekannt sind)

Ausschluß von Selektionsbias
(geheime Zuteilung bzw. „concealment of allocation“)

Merkmale gelungener Randomisierung:
Randomisierung erfolgt unabhängig von Prüfarzten
Randomisierung muss durch Zufall bestimmt sein
(keine Quasirandomisierung wie z.B. Patientencode)
Randomisierung sollte zu vergleichbaren Patienten-
charakteristika führen

Strategien zur Validierung klinischer Studien

Randomisierung
(reduziert Bias,
erfordert größere Patientenzahlen)

Bias vermeiden
(systematische Fehler verschiedener Ursache,
schränkt Studienwert stark ein)

Verblindung
(offen, einfach blind, doppelblind)

Placebokontrolle
(oft problematisch, Erkennung
des Placebos durch fehlende Wirkung)

Placebo

Placebo ist ein Begriff für viele verschiedene Einflussgrößen.

Der **Placebo**-Effekt ist klinische Realität.

Erst bei der Prüfung gegen **Placebo** wird die eigentliche Leistung des
Pharmakons ersichtlich.

Placebo-Effekte treten z.B. bei der Schmerztherapie besonders deutlich auf

Placebo induziert auch Nebenwirkungen

Der Bruttoeffekt eines Arzneimittels besteht aus Arzneimittel + **Placebo**,
sowohl bei Wirkungen als auch bei unerwünschten Wirkungen

Was kann ein Placebo leisten?

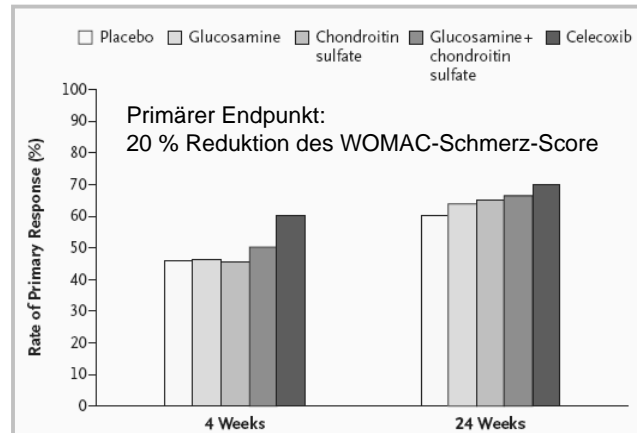
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 23, 2006 VOL. 354 NO. 8

**Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination
for Painful Knee Osteoarthritis**

Daniel O. Clegg, M.D., Domenic J. Reda, Ph.D., Crystal L. Harris, Pharm.D., Marguerite A. Klein, M.S.,
James R. O'Dell, M.D., Michele M. Hooper, M.D., John D. Bradley, M.D., Clifton O. Bingham III, M.D.,
Michael H. Weisman, M.D., Christopher G. Jackson, M.D., Nancy E. Lane, M.D., John J. Cush, M.D.,
Larry W. Moreland, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Chester V. Oddis, M.D., Frederick Wolfe, M.D.,
Jerry A. Molitor, M.D., David E. Yocum, M.D., Thomas J. Schnitzer, M.D., Daniel E. Furst, M.D., Allen D. Sawitzke, M.D.,
Helen Shi, M.S., Kenneth D. Brandt, M.D., Roland W. Moskowitz, M.D., and H. James Williams, M.D.

Was kann ein Placebo leisten?



„Exploratory analyses suggest that the combination of glucosamine and chondroitin sulfate may be effective in the subgroup of patients with moderate-to-severe knee pain.“
(ClinicalTrials.gov number, NCT00032890.)

kojda.de

Interpretation 1:

Kombination wirkt nicht besser als Scheinmedikament,
Therapie ist nutzlos, nur Celecoxib ist effektiv

Outcome	Placebo	Glucosamine	Chondroitin Sulfate	Glucosamine+ Chondroitin Sulfate	Celecoxib
All randomized patients					
No. of patients	313	317	318	317	318
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up — no. (%)	188 (60.1)	203 (64.0)	208 (65.4)	211 (66.6)	223 (70.1)
P value		0.30	0.17	0.09	0.008†
Patients with moderate-to-severe pain (WOMAC pain score, 301–400)					
No. of patients	70	70	70	72	72
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up — no. (%)	38 (54.3)	46 (65.7)	43 (61.4)	57 (79.2)	50 (69.4)
P value		0.17	0.39	0.002‡	0.06
Secondary outcomes					

Interpretation 2:

etwa zwei Drittel der Patienten profitieren von der
Kombination über einen Zeitraum von 6 Monaten,
Celecoxib ist auch nicht wesentlich effektiver

kojda.de

Methoden der Auswertung

Intention-to-treat (bevorzugte Methode)

Auswertung entsprechend der Randomisierung
(egal ob Therapie wirklich erfolgte oder nicht)
Patienten hatten die Erkrankung doch nicht
Patienten weisen schlechte Compliance auf
Patienten erhalten zusätzliche Therapien

entspricht mehr der Realität klinischer Praxis

kann positive Effekte verwaschen

kojda.de

Methoden der Auswertung

per protocol

ausgewertet wird nach tatsächlich erfolgter Therapie

liefert eher Daten für weitere Forschung

bewirkt oft zu positive Darstellung der Ergebnisse

verwässert Randomisierung durch unterschiedlichen
Verlust an Studienteilnehmern in den Gruppen

kojda.de

Methoden der Auswertung

Signifikant heißt nicht relevant!

Signifikanz ist ein Wahrscheinlichkeitsmaß

für $P < 0.05$ gilt ein Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % als NICHT zufällig

Vorsicht bei Surrogatparametern (z.B. LDL, endotheliale Dysfunktion etc.)

Vorsicht bei nicht evaluierten Indizes (z.B. Punktwerte nach subjektiven Angaben)

Methoden der Auswertung: Vierfeldertafel

	Effekt	kein Effekt	
Behandlung	A	B	A+B=alle Behandelten (Studienarm 1)
Kontrolle	C	D	C+D=alle Kontrollen (Studienarm 2)
	A+C= alle mit Effekt	B+D= alle ohne Effekt	

Methoden der Auswertung

	Effekt	kein Effekt
A	B	Behandlung
C	D	Kontrolle

Relatives Risiko

Ist der Quotient der Ereignisraten: Behandlung/Kontrolle

beschreibt relatives Risiko (Wahrscheinlichkeit) des Effektes bei Behandlung relativ zur Kontrolle

Ist ein relativer Wert, der die absoluten Ereignisraten ignoriert

Aussagewert für klinische Praxis daher beschränkt

Beispiel Relatives Risiko (RR)

Outcome	Placebo	Glucosamine Sulfate	Chondroitin Sulfate	Glucosamine + Chondroitin Sulfate	Celecoxib
All randomized patients					
No. of patients	313	317	318	317	318
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up—no. (%)	188 (60.1)	203 (64.0)	208 (65.4)	211 (66.6)	223 (70.1)
P value		0.30	0.17	0.09	0.008†

	Effekt	kein Effekt
A=211	B=106	Behandlung
A+B=317		
C=188	D=125	Kontrolle
C+D=313		

Ereignis: 20 % Reduktion des WOMAC-scores

Ereignisraten: Ereignisse pro Studienarm $A/(A+B)$ und $C/(C+D)$

Behandlung: $A/(A+B)=0,67$
Placebo: $C/(C+D)=0,60$

Relatives Risiko: $\frac{A/(A+B)=0,67}{C/(C+D)=0,60} = 1,12$

Das „relative Risiko“ den Endpunkt zu erreichen ist bei Behandlung 1,12-fach größer

Methoden der Auswertung

	Effekt	kein Effekt
A	Behandlung	B
C	Kontrolle	D

Absolute Risikoreduktion

Ist die Differenz der Ereignisraten:
Behandlung/Kontrolle

beschreibt absolutes Risiko (Wahrscheinlichkeit) des
Effektes bei Behandlung relativ zur Kontrolle

Ist ein Wert, der die absoluten Ereignisraten einbezieht

Aussagewert für klinische Praxis daher gut

kojda.de

Beispiel Absolute Risikoreduktion

Outcome	Placebo	Glucosamine	Chondroitin Sulfate	Glucosamine + Chondroitin Sulfate	Celecoxib
All randomized patients					
No. of patients	313	317	318	317	318
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up—no. (%)	188 (60.1)	203 (64.0)	208 (65.4)	211 (66.6)	223 (70.1)
P value		0.30	0.17	0.09	0.008†

Effekt	kein Effekt
A=211	B=106
Behandlung	
A+B=317	
C=188	D=125
Kontrolle	
C+D=313	

Ereignis: 20 % Reduktion des WOMAC-scores

Ereignisraten: Ereignisse pro Studienarm
 $A/(A+B)$ und $C/(C+D)$

Behandlung: $A/(A+B)=0,67$

Placebo: $C/(C+D)=0,60$

absolutes Risiko: $A/(A+B) - C/(C+D)=0,67-0,60=0,07$

Das „absolute Risiko“ den Endpunkt zu erreichen
wird bei Behandlung um 7 % erhöht

kojda.de

Methoden der Auswertung

	Effekt	kein Effekt
A	Behandlung	B
C	Kontrolle	D

Number Needed to treat (NNT)

Ist der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion

beschreibt die Anzahl von Patienten, die behandelt
werden müssen um ein Ereignis zu erzielen
bzw. zu verhindern

Ist ein absoluter Wert, der Ereignisraten einschließt

Aussagewert für klinische Praxis daher gut

kojda.de

Beispiel Number Needed to Treat

Outcome	Placebo	Glucosamine	Chondroitin Sulfate	Glucosamine + Chondroitin Sulfate	Celecoxib
All randomized patients					
No. of patients	313	317	318	317	318
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up—no. (%)	188 (60.1)	203 (64.0)	208 (65.4)	211 (66.6)	223 (70.1)
P value		0.30	0.17	0.09	0.008†

Effekt	kein Effekt
A=211	B=106
Behandlung	
A+B=317	
C=188	D=125
Kontrolle	
C+D=313	

Ereignis: 20 % Reduktion des WOMAC-scores

Ereignisraten: Ereignisse pro Studienarm
 $A/(A+B)$ und $C/(C+D)$

absolutes Risiko: $A/(A+B) - C/(C+D)$

NNT: $\frac{1}{A/(A+B) - C/(C+D)} = \frac{1}{0,67 - 0,60} = 14,3$

Es müssen im Mittel 14,3 Patienten für 6 Monate
behandelt werden, damit ein Ereignis eintritt

kojda.de

Methoden der Auswertung

	Effekt	kein Effekt
A	Behandlung	B
C	Kontrolle	D

ODDS Ratio (OR)

Ist das „Kreuzprodukt“
 beschreibt das Verhältnis der Chancen eines Ereignisses bei Behandlung/Kontrolle
 Ähnelt dem relativen Risiko
 Aussagewert für klinische Praxis daher relativ, heute sehr gebräuchlich z.B. in Meta-Analysen

Beispiel Odds Ratio

Outcome	Flucloxacillin	Glucosamine	Chondroitin Sulfate	Glucosamine + Chondroitin Sulfate	Celecoxib
All randomized patients					
No. of patients	313	317	318	317	318
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up—no. (%)	188 (60.1)	203 (64.0)	208 (65.4)	211 (66.6)	223 (70.1)
P value		0.30	0.17	0.06	0.008†

	Effekt	kein Effekt
A=211	Behandlung	B=106
A+B=317		
C=188	Kontrolle	D=125
C+D=313		

Ereignis: 20 % Reduktion des WOMAC-scores
 Chancen: Ereignisse/keine Ereignisse bei Behandlung
 Ereignisse/keine Ereignisse bei Kontrolle
 $(A/B) / (C/D) = (A \times D) / (B \times C)$
 OR: $(A \times D) / (B \times C) = 211 \times 125 / 106 \times 188 = 1,32$
 Durch die Behandlung erhöht sich die Chance eines Ereignisses um den Faktor 1,32

Beispiel Vergleich Bewertungsparameter

Patients with moderate-to-severe pain (WOMAC pain score: 301–400)	70	70	70	72	72
No. of patients					
Primary outcome: 20% decrease in WOMAC pain score					
At end of follow-up—no. (%)	38 (54.3)	46 (65.7)	43 (61.4)	57 (79.2)	50 (69.4)
P value		0.17	0.39	0.002†	0.06
Secondary outcomes					

	Effekt	kein Effekt
A=57	Behandlung	B=15
A+B=72		
C=38	Kontrolle	D=32
C+D=70		

	alle Patienten	starke Beschwerden
RR:	1,12	1,46
ARR:	0,07	0,25
NNT:	14,3	4,02
OR:	1,32	3,2

Zusammenfassung zur Studienbewertung

Die Behandlung mit Chondroitinsulfat und Glukosamin bei Patienten mit schmerzhafter Osteoarthritis im Knie

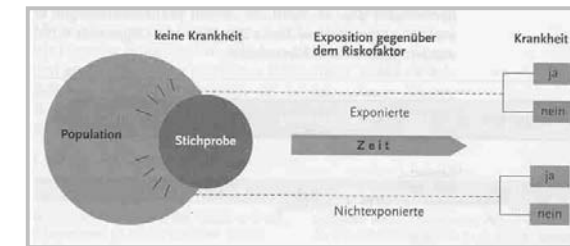
- war mit einer sehr hohen Placebowirkung verbunden
- zeigte keine signifikante Wirkung bei Auswertung aller Patienten (dies zeigen auch RR, ARR, NNT und OR)
- zeigte eine signifikante Wirkung bei stark betroffenen Patienten (dies zeigen auch RR, ARR, NNT und OR)
- war der Behandlung mit Celecoxib bei Auswertung aller Patienten unterlegen
- war der Behandlung mit Celecoxib bei stark betroffenen Patienten überlegen

Nachteile der RCT-Studiendesigns

Obwohl die randomisierte kontrollierte klinische Studie heute den Goldstandard der klinischen Prüfung von Interventionen darstellt, wird dieses Design nicht immer verwendet:

- **verursacht hohe Kosten**
ist ein großes Problem bei nicht mehr patentfähigen Arzneistoffen (z.B. prognostische Effekte von Nitraten) und vor allem bei den oft als harmlos eingestuften Nahrungsergänzungsmitteln (kein Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit)
- **verursacht oft lange Studienzeiten**
Randomisierung kann bei kurzdauernden tödlichen Erkrankungen unzumutbar sein (z.B. AIDS, Tumorerkrankungen)
- **wirkt abschreckend auf Studienplaner**
Notwendigkeit des Wirknachweises wird bei „etablierten“ Therapien als gering eingeschätzt (z.B. RCT-Prüfung von Bevacizumab bei alterabhängiger Maculadegeneration, siehe Arbeitsmaterialien zu Pegabtanib oder unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>)

Kohortenstudien



Klinische **prospektive** Untersuchung von z.B. Risikofaktoren für Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläres Risiko durch erhöhtes CRP oder erhöhtes Homocystein)

Keine Zuteilung einer Behandlung (Beobachtung!)

Generiert Hypothesen, die der Prüfung durch RCT bedürfen (z.B. ist die Erhöhung des Plasma-Homocystein als Risikofaktor identifiziert, die Senkung durch B-Vitamine und Folsäure hat aber keinen Einfluß auf kardiovaskuläre Ereignisrate und Mortalität)

Klinische Fragestellungen bei Kohortenstudien

Abschätzung eines Erkrankungsrisikos

- Verursacht ständiges lautes Walkman-Hören Hirntumoren?
- Erhöht regelmäßiger Alkoholgenuß das Risiko für Brustkrebs?
- Entwickeln sich ZNS-Schäden nach Einnahme von Ecstasy?
- Ab welchem Alter von Erstgebärenden kommt es gehäuft zu Komplikationen in der Schwangerschaft?
- Verzögert regelmäßiges körperliches Training das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen?

Gründe für die Notwendigkeit von Studien zu Erkrankungsrisiken

- Erkennung des Risikofaktors (chronische Krankheiten!)
- lange Latenzphasen (Ursache – Wirkung?)
- häufige (Risiko)-Faktoren (Rauchen, Übergewicht etc.)
- geringe Inzidenz der Erkrankung (Lungenkrebs bei Rauchern 0,2%)
- Risiko ist nur gering (Pille - Brustkrebs)
- multiple Ursachen und Wirkungen (Rauchen - Infarkt)

Weitere Details zu Beobachtungsstudien finden Sie gut und übersichtlich zusammengefasst in dem Artikel von Frau Dr. Judith Günther, Freiburg

Bei richtiger Beantwortung der Fortbildungsfragen zu diesem Artikel bekommen Sie einen Fortbildungspunkt für das freiwillige Fortbildungszertifikat für Apotheker.

Sie erhalten den Artikel und erreichen den Fragebogen kostenfrei über folgenden Link:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm/Pharmazie/Kurzportraet.html>

kojda.de



Übungsaufgaben

Welche Studientyp ist die richtige Alternative?

Bitte machen Sie ungefähre Angaben zum Design bzw. der Durchführung der Studie und dem möglichen Stellenwert der Ergebnisse im Hinblick auf die Schlussfolgerungen für die Therapie.

Aufgabe 1:

Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass entzündliche Prozesse an der Entwicklung und Progression der Alzheimer-Demenz beteiligt sind. Eine weitere Validierung dieser Hypothese ist geplant, um entscheiden zu können, ob sich eine Interventionsstudie lohnen würde.

Frage:

Hat die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika einen Einfluss auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz?

Die Lösung erhalten Sie bei Einsendung Ihrer Antwort an:

kojda@uni-duesseldorf.de

kojda.de

Übungsaufgaben

Welcher Studientyp ist die richtige Alternative?

Bitte machen Sie ungefähre Angaben zum Design bzw. der Durchführung der Studie und dem möglichen Stellenwert der Ergebnisse im Hinblick auf die Schlussfolgerungen für die Therapie.

Aufgabe 2:

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Menopause mit einer deutlichen Erhöhung des Osteoporoserisikos einhergeht. Die früher übliche Prophylaxe mit Hormonersatztherapie ist nach den Ergebnissen der WHI-Studie obsolet (erhöht das Risiko von Brustkrebs, venösen Thromboembolien, Schlaganfall und koronarer Herzkrankheit).

Frage:

Kann die Einnahme von Ca⁺⁺/Vitamin D Kombinationen die postmenopausale Entwicklung einer Osteoporose verhindern?

Die Lösung erhalten Sie bei Einsendung Ihrer Antwort an:

kojda@uni-duesseldorf.de

kojda.de

Übungsaufgaben

Welcher Studientyp ist die richtige Alternative?

Bitte machen Sie ungefähre Angaben zum Design bzw. der Durchführung der Studie und dem möglichen Stellenwert der Ergebnisse im Hinblick auf die Schlussfolgerungen für die Therapie.

Aufgabe 3:

Bluthochdruck entwickelt sich über viele Jahre hinweg und ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von akuten Koronarsyndromen und Schlaganfällen. Als normal gelten 80-84 mmHg diastolisch und 120-129 mmHg systolisch. Dagegen gelten Blutdruckwerte von > 90 mmHg diastolisch und 140 mmHg systolisch als manifeste Hypertonie.

Frage:

Sind Blutdruckwerte von 85-89 mmHg diastolisch und 130-139 mmHg systolisch, die auch als hoch normaler Blutdruck bezeichnet werden, bereits mit einem höheren Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verbunden?

Die Lösung erhalten Sie bei Einsendung Ihrer Antwort an:

kojda@uni-duesseldorf.de

kojda.de

Übungsaufgabe 4

Als Mitglied einer Prüfungskommission werden Sie gebeten, zu folgendem Studienentwurf Stellung zu nehmen. Der Studienplan könne in der vorliegenden Form nicht durchgeführt werden, da es fraglich sei, ob das geplante Design eingehalten werden könne.

Geplant ist eine Studie zur Wirkung einer oralen Therapie mit Nitraten auf die Progression der Atherosklerose. Die Studie ist randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind angelegt. Etwa 1.000 Patienten mit aktiver Atherosklerose, nachgewiesen durch angiografische Dokumentation oder ein akutes Ereignis (Myokardinfarkt, stabile Angina Pectoris, Schlaganfall), sollen in die Studie einbezogen und in eine Behandlungs- bzw. eine Placebogruppe einbezogen werden. Weiterhin ist die typische Medikation (Aspirin, β -Blocker, ACE-Hemmer, Statin, Nitratspray) gestattet, nicht dagegen die Einnahme oraler Nitrate zur Anfallsprophylaxe. Diese Medikation soll nur die Verumgruppe erhalten. Die Patienten werden eingangs einer Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke der A. Carotis communis, der Bifurkation sowie der A. Carotis interna unterzogen. Diese Ultraschallmessung gilt als Goldstandard zur Beurteilung der Progression der Atherosklerose beim Menschen und mit derselben Anzahl von Patienten wurden bereits erfolgreich Interventionsstudien durchgeführt (z.B. PREVENT-Studie). Danach beginnt die Verabreichung von Placebo bzw. Verum für die Dauer von 3 Jahren, wobei nach 1,5 Jahren und nach 3 Jahren die Eingangsuntersuchung wiederholt wird. Primärer Endpunkt der Unterschied in der Progression der Intima-Media-Dicke. Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisrate, Behandlungsbedürftigkeit (z.B. Krankenhauseinweisungen) sind sekundäre Endpunkte

3 Fragen:

Stimmen Sie dem Studiendesign zu? Welcher Fehler könnte im Studiendesign stecken? Wie könnte man diesen Fehler korrigieren?

Die Lösung erhalten Sie bei Einsendung Ihrer Antwort an: kojda@uni-duesseldorf.de



1. Jahrgang, Juli/August 2007, 75-87
 --- Rubrik Fortbildungsartikel ---

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) ist das erste für die Fortbildung zertifizierte Online-Fachmagazin rund um pharmazeutische Wissenschaften mit therapieorientiertem Schwerpunkt für die Apothekenpraxis.

Das FORTE-PHARM fühlt sich zuallererst den ApothekerInnen verpflichtet, die durch ihre Arbeit in öffentlichen Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland leisten.

Zur Kontrolle der Unabhängigkeit, Qualität und Praxisrelevanz dient dem FORTE-PHARM ein Lektorat, welches aus unabhängigen Hochschul- bzw. Universitätsklinik-Experten sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen besteht (peer-review).

Fortbildung verbessert die Versorgung von Patienten und damit letztlich von uns allen! Fortbildung darf deshalb nicht von monetären Interessen bestimmt werden. Deshalb verzichtet das FORTE-PHARM als universitäres und kostenloses Fortbildungsangebot auf Anzeigenkunden, Sponsoren und Autorenhonorare.

Wenn Sie aktiv mitmachen möchten, d.h. Artikel, Fallberichte etc. beitragen, wenden Sie sich bitte an: kojda@uni-duesseldorf.de.

