

Kapitel 1

Multizentrische Studien

Multizentrische Studien haben sich in den letzten Jahren zu einer unverzichtbaren Methode entwickelt, zuverlässig Daten über einen Interventionseffekt bereitzustellen. Die klinischen, methodischen und ethischen Anforderungen einer multizentrischen Studie stellen eine Herausforderung für die beteiligten Wissenschaftler dar. Diese Arbeit behandelt vorzugsweise den methodischen Teil einer solchen Studie. Die zahlreichen internationalen Veröffentlichungen in renommierten Zeitschriften belegen die Qualität und die allgemeine Anwendbarkeit von klinischen Studien, die über mehrere Zentren verteilt sind. In Deutschland ist mit der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Technologie im Bundesanzeiger vom 31. Mai 1997 die besondere Förderung von multizentrischen Studien beschlossen worden. Aus diesem Bescheid geht hervor, dass zu dieser Zeit in Deutschland auf dem Gebiet ein deutlicher Nachholbedarf bestand. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien (siehe Metzler [29]). Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden. Internationale Standards geben den Rahmen vor, wie multizentrische Studien geplant, durchgeführt und ausgewertet werden. Eine kurze Einführung über die Leitlinien (Guidelines) für die Durchführung einer multizentrischen Studie sind in der Encyclopedia of Biostatistical [4, Seite 2710] angegeben. Entscheidend für die Qualität einer multizentrischen Studie sind sowohl eine gründliche Therapeuteschulung und eine detaillierte Planung des Studienablaufes als auch ein Monitoring während der ganzen Durchführungsphase und eine zentrale und möglichst unabhängige Erfassung und Auswertung der gesammelten Daten. Der Studienablauf wird in einem allgemeinen Protokoll festgehalten und ist für jedes an der Studie teilnehmende Zentrum gültig. Typischerweise werden in multizentrischen Studien alternative Behandlungen miteinander verglichen, wobei die Anzahl der Zentren sehr stark von Studie zu Studie variiert. Welche enormen

Auswirkungen solche Studien haben, zeigt folgendes Beispiel: Nach der Veröffentlichung der Fünfjahresergebnisse einer Brustkrebsstudie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [17]) sank in den Vereinigten Staaten der prozentuale Anteil der radikalen Mastektomie (op. Entfernung der weiblichen Brust) als chirurgische Maßnahme bei einer Brustkrebserkrankung von 75% auf 5%. Ein weiteres beliebtes Anwendungsgebiet für multizentrische Studien ist im Arzneimittelbereich zu finden. In Metzler [29] sind die 4 Entwicklungsphasen einer klinischen Arzneimitteltherapie angegeben. In jeder Phase sollen empirische Studien durchgeführt werden. Besonders geeignet sind multizentrische Studien in den Phasen 3 und 4, da es dort um die behördliche Zulassung und um die Nebenwirkungen geht. In diesen Phasen sollen die Stichprobenumfänge möglichst hoch sein. Ein Nachteil von unizentrischen Studien ist, dass Homogenisierungen der eingeschlossenen Patienten auftreten können (vgl. Rief [31] und Hargens [19]). Dies wird in multizentrischen Studien durch verschiedene Kliniken oder Zentren und der damit verbundenen hohen Streubreite an Patienten vermieden. Kommt eine Erkrankung sehr selten vor, ist es ebenfalls sinnvoll eine Studie auf mehrere Zentren auszudehnen, um einen ausreichenden Stichprobenumfang zu erhalten. Nachteilig wirkt sich der höhere organisatorische und finanzielle Aufwand auf die Durchführung von multizentrischen Studien aus. Schwieriger ist ebenfalls die statistische Auswertung mit der eingeschlossenen Heterogenität. Genau an diesem Punkt versucht diese Arbeit mit zwei herkömmlichen Verfahren und einem neuen Ansatz, dem PL-Ansatz die methodische Seite in multizentrischen Studien zu bereichern.

Diese Arbeit betrachtet 13 multizentrische Studien, die aus publizierten Beiträgen stammen. Jede Studie wird im folgenden inhaltlich kurz erläutert. Für mathematische und statistische Betrachtungen können die Beobachtungen als binomialverteilte Zufallsvariablen angenommen werden. In 4 von den 13 hier vorgestellten multizentrischen Studien werden Personenzeiten betrachtet. In diesen Studien wird das Relative Risiko auf der Grundlage der Inzidenzdichte, statt der kumulativen Inzidenz geschätzt. Die Inzidenzdichte ist definiert als

$$ID = \frac{\text{Anzahl der Krankheitsfälle im Studienzeitraum}}{\text{Gesamtpersonenzeit unter Risiko}}.$$

In diesem Fall wird den Beobachtungen eine Poissonverteilung unterstellt.

Es gelten im Weiteren folgende Notationen. Mit n_i^T werden die unter Risiko stehenden Personen in der Behandlungsgruppe 1 und mit n_i^C werden die unter Risiko in der Behandlungsgruppe 2 oder in der Kontrollgruppe bezeichnet. Mit x_i^T (x_i^C) wird angegeben, wie viele Fälle¹ in der Behandlungsgruppe 1 (Kontrollgruppe, Behandlungsgruppe

¹Krankheitsfälle, Todesfälle oder Heilerfolge

2) aufgetreten sind. Die Baseline-Parameter werden mit $p_i^T(p_i^C)$ für den Behandlungsarm (Kontrollarm) bezeichnet.

Erklärung für Tabelle 1.1 Die Daten, beschrieben bei Yusuf [34], stammen aus einer Studie mit 22 Zentren, bei dem der Patient nach einem Herzinfarkt mit Beta-Blocker behandelt wurde, um die Sterblichkeit zu senken. Bei Gelman [18] wird diese Studie ausführlich analysiert und Aitkin [2] bezieht sich in seiner Publikation auf diese Daten.

Erklärung für Tabelle 1.2 Die Daten setzen sich aus einer Studie mit 22 Zentren zusammen, in der untersucht wird, wie groß das Risiko einer Infektion der Atemwege bei einer selektiven Entgiftung des Verdauungstraktes ist. Die Einteilung der Patienten in Behandlungs- oder Kontrollgruppe erfolgt zufällig. Der Vergleich bestand in der Wirkung eines nicht resorbierbaren Antibiotikum (Behandlungsgruppe) versus eines Placebopräparat (Kontrollgruppe). Die Daten werden bei Turner [33] angewendet.

Erklärung für Tabelle 1.3 In der Tabelle sind 9 klinische Versuche enthalten, bei denen der Effekt von harntreibenden Mitteln während der Schwangerschaft, bei einem Risiko von Präeklampsie, von Interesse ist. $x^T(x^C)$ gibt die Anzahl der Präeklampsiefälle an. Diese Untersuchung wird auch bei Turner [33] als ein Beispiel angewendet.

Erklärung für Tabelle 1.4 Die Daten kommen von der Krebs- und Leukämie-Gruppe B (CALGB), welche zwei Chemotherapien gegenübergestellt. Dabei wird unterschieden ob der Patient, der an multiple Myeloma erkrankt ist, am Ende der Studie noch lebt oder verstorben ist. Diese Studie wird in Böhning [6] und in Lipsitz et al. [25] verwendet.

Erklärung für Tabelle 1.5 Die Daten stammen aus einer nicht veröffentlichten Querschnittsstudie über den Zusammenhang zwischen Neospora-Infektionen und dem Auftreten von Aborten bei Rindern. Die zurückliegende Exposition mit dem Erreger ist aufgrund eines serologischen Tests klassifiziert worden. Diese Studie ist eine retrospektive Erhebung. Die Bedeutung liegt darin, dass bei einem Zusammenhang mit Neospora-Infektionen, welche recht weit verbreitet ist, die Ursache des Abortgeschehens bei Rindern neu überdacht werden muss.

Erklärung für Tabelle 1.6 Diese Studie umfasst 31 Zentren aus den USA und Kanada. Die Studie beinhaltet Personen im Alter von 30 bis 69 Jahren, welche einen aku-

Tabelle 1.1: Beta-Blocker-Studie

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	i	x_i^T	n_i^T	x_i^C
1	3	38	3	39
2	7	114	14	116
3	5	69	11	93
4	102	1533	127	1520
5	28	355	27	365
6	4	59	6	52
7	98	945	152	939
8	60	632	48	471
9	25	278	37	282
10	138	1916	188	1921
11	64	873	52	583
12	45	263	47	266
13	9	291	16	293
14	57	858	45	883
15	25	154	31	147
16	33	207	38	213
17	28	251	12	122
18	8	151	6	154
19	6	174	3	134
20	32	209	40	218
21	27	391	43	364
22	22	680	39	674

Tabelle 1.2: Studie über Infektion der Atemwege

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	7	47	25	54
2	4	38	24	41
3	20	96	37	95
4	1	14	11	17
5	10	48	26	49
6	2	101	13	84
7	12	161	38	170
8	1	28	29	60
9	1	19	9	20
10	22	49	44	47
11	25	162	30	160
12	31	200	40	185
13	9	39	10	41
14	22	193	40	185
15	0	45	4	46
16	31	131	60	140
17	4	75	12	75
18	31	220	42	225
19	7	55	26	57
20	3	91	17	92
21	14	25	23	23
22	3	65	6	68

Tabelle 1.3: Studie über Präeklampsie

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	14	131	14	136
2	21	385	17	134
3	14	57	24	48
4	6	38	18	40
5	12	1011	35	760
6	138	1370	175	1336
7	15	506	20	524
8	6	108	2	103
9	65	153	40	102

Tabelle 1.4: CALGB-Studie

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	1	3	3	4
2	8	11	3	4
3	2	3	2	2
4	2	2	2	2
5	0	3	2	2
6	2	3	1	3
7	2	3	2	2
8	4	4	1	5
9	2	3	2	2
10	2	3	0	2
11	3	3	3	3
12	0	2	2	2
13	1	5	1	4
14	2	4	2	3
15	4	6	2	4
16	3	9	4	12
17	2	3	1	2
18	1	4	3	3
19	2	3	1	4
20	0	2	0	3
21	1	5	2	4

Tabelle 1.5: Multi-Farm-Studie

Zentrum	serologisch positiv		serologisch negativ	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	6	19	0	14
2	4	9	0	6
3	2	2	1	6
4	6	15	3	34
5	4	8	1	33
6	3	7	1	18
7	3	4	1	27

Tabelle 1.6: Herzinfarkt-Studie

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	0	49	3	48
2	1	57	7	58
3	1	56	5	57
4	1	42	4	42
5	3	65	10	65
6	3	70	8	71
7	2	65	5	66
8	3	55	7	55
9	3	55	7	56
10	2	44	4	44
11	4	77	8	78
12	2	58	4	59
13	4	70	7	70
14	7	98	12	98
15	3	48	5	48
16	7	52	11	53
17	5	64	7	65
18	3	42	4	42
19	5	47	6	47
20	4	62	5	63
21	5	59	6	60
22	5	59	1	59
23	8	63	3	64
24	7	55	4	55
25	8	75	5	75
26	7	91	6	92
27	8	70	7	70
28	3	44	3	44
29	4	32	4	33
30	10	57	10	58
31	10	125	10	126

ten Herzinfarkt erlitten hatten. Nachdem sich der Gesundheitszustand im Krankenhaus stabilisiert hatte, erhielten die Patienten entweder eine Behandlung mit Propranolol (β -tazereptorenblocker) oder mit einem Placebopräparat. Der Autor war daran interessiert, die Effektheterogenität in den 31 Zentren zu veranschaulichen. Diese Studie wurde in der Veröffentlichung von Horwitz [20] verwendet.

Erklärung für Tabelle 1.7 In dieser Studie wird eine Behandlung mit Tokolyse an Frauen untersucht, die unter hohem Risiko stehen eine Frühgeburt zu erleiden. x gibt dabei die Anzahl der Frühgeburten an. In der Publikation von Arends [3] wird diese Studie diskutiert.

Erklärung für Tabelle 1.8 Diese Studie widmet sich der Untersuchung der Sterblichkeit bei Patienten im mittleren Lebensalter, die unter leichten bis mittleren Bluthochdruck leiden. Dabei wird ein blutdrucksenkendes Medikament mit einem Placebopräparat verglichen. Arends [3] wendet diese Studie als zweites Beispiel an.

Erklärung für Tabelle 1.9 In dieser 33 Zentren umfassenden multizentrischen Studie wird das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Dabei wird eine Cholesterolsenkende Behandlung mit einer Placebobehandlung verglichen. Als drittes Beispiel werden diese Daten bei Arends [3] benutzt.

Erklärung für Tabelle 1.10 Die Daten stammen aus einer multizentrischen Studie, die sich aus acht Gebieten in Entwicklungsländern zusammensetzt. Untersucht wird der Zusammenhang von Vitaminen A Ergänzung mit der Sterblichkeit von Kindern im Alter von 6 bis 72 Monaten. Diese Daten wurden in der Publikation von Fawzi [16] verwendet.

Erklärung für Tabelle 1.11 Berry [5] versucht mit dieser Studie in seiner Publikation der Frage nachzugehen, ob die Sterblichkeit an einer Brustkrebserkrankung durch Mammographie bei Frauen (ab 40 Jahre) reduziert werden kann.

Erklärung für Tabelle 1.12 Die Daten stammen aus einer Studie, bei der die Wirksamkeit einer Nikotinersatztherapie untersucht wird. Mit x^T (x^C) werden die Probanden bezeichnet, die erfolgreich mit dem Rauchen aufgehört haben. Diese Studie wurde in dem Artikel von DuMouchel [13] beschrieben. DuMouchel gibt für diese Studie weitere Kovariablen an. Eine Kovariable ist die Art der Nikotinersatztherapie (Kaugummi oder

Tabelle 1.7: Studie über Frühgeburten

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
Mariona	0	4	0	5
Howard et al.	2	15	2	18
Larsen et al.	11	131	6	45
Hobel	2	16	3	15
Calder and Patel	4	37	9	39
Scommegna	1	15	5	17
Larsen et al.	5	49	16	50
Christensen et al.	0	14	6	16
Leveno et al.	15	54	25	52
Wesselius et al.	6	33	15	30
Cotton et al.	6	19	11	19
Barden	0	12	8	13
Ingemarsson	0	15	10	15
Spellacy et al.	6	14	11	15

Tabelle 1.8: Studie über Patienten im mittlern Lebensalter, die unter Bluthochdruck leiden

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T (P.-Jahre)	x_i^C	n_i^C (P.-Jahre)
VA	10	595,2	21	640,2
VA-NHBLI	2	762	0	756
HDFP	54	5635	70	5600
HDFP	47	5135	63	4960
HDFP	53	3760	62	4210
Oslo	10	2233	9	2084,5
ANBPS	25	7056,1	35	6824
MRFIT	47	8099	31	8267
MRFIT	43	5810	39	5922
MRFIT	25	5397	45	5173
MRC men	157	22162,7	182	22172,5
MRC women	92	20885	72	20645

Tabelle 1.9: Zahl der Todesfälle und gesamte Anzahl der Personenjahre von Behandlungs- und Kontrollgruppe von Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T (P. -jahre)	x_i^C	n_i^C (P. -jahre)
Singh	28	380	51	350
Marmorston	70	1250	38	640
Stamler	37	690	40	500
McCaughan	2	90	3	30
Harrold	0	30	3	30
Stockholm	61	1240	82	1180
Oslo Diet	41	1930	55	890
Low Fat	20	340	24	350
DART	111	1930	113	1920
VA drug	81	1240	27	410
Newcastle	31	1140	51	1140
Oliver	17	210	12	220
Acheson	23	210	20	230
STARS	0	90	4	170
CDP	1450	38620	723	19420
Dayton	174	1350	178	1330
Soya Bean	28	890	31	860
Scottish	42	1970	48	2060
Sahni	4	150	5	150
Upjohn	37	2150	48	2100
Sydney	39	1010	28	1120
Rose2	8	100	1	50
NHLIB	5	340	7	340
Minnesota	269	4410	248	4390
POSCH	49	3850	62	3740
CLAS	0	190	1	190
Frick '93	19	1510	12	1560
LCCPPT	68	13850	71	13800
Frick '87	46	10140	43	10040
EXCEL	33	5910	3	1500
WHO	236	27630	181	27590
SCOR	0	100	1	100
Gross	1	20	2	30

Tabelle 1.10: Zahl der Todesfälle und die gesamte Anzahl von Kinderjahren in Behandlungs- und Kontrollgruppe einer Studie, bei der die Wirkung von Vitamin A Ergänzung bei Kindern auf die Kindersterblichkeit untersucht wird

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T (P.-Jahre)	x_i^C	n_i^C (P.-Jahre)
Aceh, Indonesia, 86	101	12991	130	12209
Java, Indonesia, 88	186	5775	250	5445
Hyderabad, India, 90	39	7691	41	8084
Tamil Nadu, India, 90	37	7764	80	7655
Bombay, India, 91	7	6244	32	5754
Jumla, Nepal, 91	138	1261,9	167	1136,9
Sarlahi, Nepal, 91	152	14487	210	14143
Northern Sudan, 92	123	21669	117	21441

Tabelle 1.11: Zahl der Todesfälle und die gesamte Anzahl der Personenjahre in Behandlungs- und Kontrollgruppe einer Studie, bei der der Effekt der Brustkrebsvorsorge untersucht wird

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T (P.-Jahre)	x_i^C	n_i^C (P.-Jahre)
HIP (NY)	49	248	65	253
Edinburgh	46	170	52	155
Malmö	49	165	65	144
Kopparberg	23	144	18	75
Ostergotland	27	143	27	147
Canada	82	322	72	322
Stockholm	24	162	12	94
Gothenburg	18	138	39	168

Tabelle 1.12: Ergebnisse einer 59 Zentren Studie einer Nikotinersatztherapie

Zentrum i	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	29	116	21	113
2	6	73	3	121
3	30	50	23	50
4	23	180	15	172
5	22	58	9	58
6	31	106	16	100
7	16	44	6	20
8	9	30	6	30
9	30	71	14	68
10	23	60	12	53
11	37	92	24	90
12	21	68	5	38
13	129	600	112	617
14	13	30	5	30
15	21	107	21	105
16	90	211	28	82
17	51	146	40	127
18	75	206	50	211
19	23	58	18	58
20	37	76	17	78
21	11	42	16	89
22	8	31	6	31
23	7	56	2	56
24	111	537	31	271
25	28	113	10	107
26	16	78	2	80
27	15	44	9	43
28	10	57	4	55
29	33	120	17	120
30	76	842	53	844
31	40	160	19	157
32	19	150	10	75
33	77	800	19	400
34	24	115	17	119
35	39	410	111	1208
36	81	729	78	1377
37	28	106	5	49
38	10	101	8	99
39	7	25	4	23

Fortsetzung von Tabelle 1.12

Zentrum i	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
40	24	205	6	222
41	2	13	2	23
42	9	93	13	182
43	13	424	9	412
44	21	270	1	64
45	56	99	37	101
46	12	99	7	52
47	61	113	28	103
48	5	79	2	82
49	11	112	9	111
50	23	210	6	105
51	15	59	5	19
52	30	178	22	186
53	5	106	13	319
54	44	262	42	261
55	17	100	11	99
56	28	106	4	52
57	17	145	2	144
58	29	115	22	119
59	15	60	4	60

Pflaster) und eine andere ist der Grad der Unterstützung der Therapie vom Rauchen aufzuhören (wenig und hohe Unterstützung). Zusätzlich wird bei DuMouchel das Jahr der Untersuchung in den einzelnen Zentren angegeben. Diese Kovariablen werden hier aber zunächst nicht berücksichtigt.

Erklärung für Tabelle 1.13 In den 61 Zentren dieser multizentrischen Studie wird untersucht, ob die Häufigkeit einer Wundinfektion bei Frauen nach einem Kaiserschnitt durch eine prophylaktische Behandlung mit einem Antibiotikum verringert werden kann. Die Kontrollgruppe wurde mit einem Placebopräparat behandelt. Dieser Datensatz wird in der Publikation von Cooper[11] verwendet. Cooper zeigt, dass durch die prophylaktische Behandlung mit einem Antibiotikum die Behandlungskosten gesenkt werden.

Tabelle 1.13: Studie über die prophylaktische Behandlung mit einem Antibiotikum beim Kaiserschnitt

Zentrum	Behandlungsarm		Kontrollarm	
i	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
1	11	58	14	48
2	4	133	28	136
3	27	299	12	101
4	2	68	1	56
5	5	55	8	55
6	3	100	0	33
7	4	183	3	44
8	1	11	5	17
9	10	80	21	74
10	0	46	4	55
11	0	26	1	31
12	0	42	0	40
13	0	119	1	39
14	1	50	9	50
15	2	60	6	30
16	1	46	1	49
17	3	53	9	50
18	0	33	4	28
19	0	34	6	34
20	0	50	2	50
21	0	78	1	36
22	1	43	1	47
23	0	80	3	80
24	2	196	14	190
25	2	124	2	58
26	2	74	8	78
27	4	167	5	140
28	2	75	9	77
29	0	48	2	49
30	0	102	1	99
31	1	50	10	50
32	0	100	1	50
33	0	85	3	43
34	1	36	1	25
35	2	76	4	75
36	12	115	15	117
37	6	136	16	130
38	9	35	7	38
39	13	150	23	150

Fortsetzung von Tabelle 1.13

Zentrum i	Behandlungsarm		Kontrollarm	
	x_i^T	n_i^T	x_i^C	n_i^C
40	2	40	4	20
41	0	74	2	74
42	0	34	5	37
43	2	61	2	61
44	3	146	9	132
45	4	88	4	40
46	1	64	7	65
47	7	57	7	58
48	0	16	1	16
49	2	31	6	37
50	1	50	4	50
51	1	50	2	49
52	2	26	0	27
53	3	133	12	66
54	6	244	17	117
55	1	52	2	61
56	2	46	4	50
57	0	40	3	40
58	2	48	3	45
59	3	40	1	40
60	1	160	1	160
61	1	50	4	50