

**Aus der Klinik für Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Qualitätsstandards großer klinischer Studien nach Nierentransplantation

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

von

**Franca Fleiner
aus Perleberg**

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Hans-H. Neumayer, Berlin CCM
2. Prof. Dr. med. G. Offermann, Berlin CBF
3. Prof. Dr. med. B. K. Krämer, Regensburg

Datum der Disputation: 23.04.2007



„Nicht weil es schwer ist, wagen wir es nicht, sondern weil wir es nicht wagen, ist es schwer.“

Lucius Annaeus Seneca

Inhaltsverzeichnis

1. Kurzfassung	6
2. Einleitung und Zielstellung	7
3. Methoden	
3.1 Strukturierte Literatursuche	8
3.2 Statistiken	8
3.3 Qualitätseinschätzung der Publikationen	8
3.3.1 Studienqualität	8
3.3.2 Publikationsqualität	8
3.3.3 Verfügbarkeit der Resultate	8
3.3.4 Analysen	9
3.4 Analyse der Präsentation und Definition akuter Rejektionsraten im Detail	9
3.5 Amerika und Europa- bestehen systematische Unterschiede zwischen beiden wissenschaftlichen Kulturen	10
4. Ergebnisse	
4.1 Literatursuche	11
4.2 Qualitätseinschätzung der Publikationen	
4.2.1 Studienqualität	11
4.2.2 Publikationsqualität	11
4.2.3 Verfügbarkeit der Resultate	12
4.2.4 Einflussfaktoren auf die Publikationsqualität	12
4.2.5 Zuverlässigkeit	12
4.3 Analyse der Präsentation und Definition akuter Rejektionsraten im Detail	
4.3.1 Literatursuche	12
4.3.2 Definition der akuten Rejektion	12
4.3.3 Berichtete Rejektionsraten	13
4.3.4 Anteil „non-BPAR“	13
4.3.5 Systematische Unterschiede in der Qualität der Präsentation von Studienergebnissen	13
4.4 Amerika und Europa- bestehen systematische Unterschiede zwischen beiden wissenschaftlichen Kulturen	

4.4.1 Literatursuche	14
4.4.2 Potentielle Einflussfaktoren	14
5. Diskussion	16
6. Referenzen	19
7. Anhang	21
Publikationsliste	22
Publikationen	23
Curriculum vitae	37
Eidesstattliche Erklärung	38
Danksagung	39
Erklärung über den Anteil an den Publikationen	40

1. Kurzfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Qualität großer randomisierter Studien aus dem Bereich der klinischen Nierentransplantation systematisch zu überprüfen. Mit Hilfe eines dreigeteilten Instrumentariums (Jadad-Skala, CONSORT-Checkliste, 4-Grad-Skala) wurden Studienqualität, Publikationsqualität und die Verfügbarkeit der Resultate systematisch bestimmt. Weiterhin analysierten wir die Präsentation und Definition akuter Rejektionsraten im Detail. Unter Zuhilfenahme potentieller Einflussfaktoren wurden systematische Unterschiede wissenschaftlicher Kulturen (Amerika, Europa) evaluiert.

Wesentliche Ergebnisse: Nur 14/63 (22,2%) der evaluierbaren Publikationen erreichten eine signifikante Studienqualität (Jadad-Punktwert >3). Diese Studien erlangten gleichzeitig auch eine höhere Publikationsqualität (77,2% versus 66,7%, $p=0,04$). Die Publikationen erfüllten im Mittel 69,1% der CONSORT-Qualitätskriterien für Publikationsqualität (Streubreite 33% – 100%). Der Qualitätsfaktor der Fachzeitschriften korrelierte signifikant mit der Studien- ($p=0,012$, $r=0,32$) und Publikationsqualität ($p=0,031$, $r=0,27$). Nur 8/41 (19,5%) Publikationen, die über Rejektionsraten berichteten, definierten die Diagnose „akute Rejektion“. In der Mehrzahl der Studien (28/41, 68,3%) wurden „biopsie-gesicherte“ akute Rejektionen in Kombination mit „behandelten“ ($n=4$), „klinischen“ ($n=7$), „vermuteten“ ($n=8$), „akuten“ ($n=8$) oder mit „klinischen“ und „vermuteten“ Rejektionen ($n=1$) bestimmt. Die errechnete Inzidenz „nicht-biopsie-gesicherter“ akuter Rejektionen betrug **6,5%** (Streubreite **0% – 16,9%**). Generell wurden Studien, die mehr als eine Diagnose der Rejektion analysierten, in Fachzeitschriften mit einem signifikant höheren Qualitätsfaktor veröffentlicht. In europäischen Publikationen wurde signifikant häufiger über mehr als eine Diagnose der Rejektion berichtet.

Fazit: Die Diagnose „akute Rejektion“ ist ein akzeptiertes kurzfristiges Merkmal zur Beurteilung des Transplantatüberlebens. Zur Vergleichbarkeit klinischer Studien ist eine einheitliche Definition dieses Begriffes wesentlich. Die Autoren fordern deshalb, dass über „biopsie-gesicherte“ **und** „nicht-biopsie-gesicherte“ akute Rejektionen berichtet werden muss. Drei wesentliche Bereiche für eine zukünftige Verbesserung der Datenqualität wurden mittels unserer systematischen Qualitätsüberprüfung evaluiert, nämlich die **Publikationsqualität**, die **Verblindung** und die **Dauer der Nachbeobachtung**. Die Autoren lieferten Richtlinien, um die Publikationsqualität bereits vor Vorlage des Manuskripts bei einem Verlag zu verbessern. Als Konsequenz unserer Analyse hat die Fachzeitschrift „Transplantation“ ein allen zugängliches **Register** eingerichtet, in dem regelmäßig alle publizierten, randomisierten Studien auf ihre Qualität überprüft und bewertet werden.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorgelegte Promotionsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die Literaturquellen und benutzten Hilfsmittel vollständig angegeben und die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden. Die Arbeit stellt, auch in Teilen, keine Kopie anderer Schriften dar.

Berlin im September 2006

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H.-H. Neumayer als Leiter des Nephrologischen Instituts der Charité, Campus Mitte, danken. Hinsichtlich seiner väterlichen Einstellung gegenüber jeglicher Problematik und seiner stilistischen Beratung gebührt dem Namen „Doktorvater“ alle Ehre.

Zweitens danke ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. L. Fritsche. Ich habe nie einen Menschen getroffen, welcher in dieser Art und Weise strategische und analytische Intelligenz in sich vereint. Ohne viele Worte: Ein Genie!

Auch Herrn Dr. med. K. Budde möchte ich zutiefst danken. Sein Gespür für wichtige klinische Aspekte und seine Unerschrockenheit, auch abseits gepflasterter Wege zu gehen, gepaart mit einer charmanten Art von Humor, halfen mir auf der letzten Zielgeraden.

Weiterhin bin ich sehr dankbar für die Zusammenarbeit mit Frau Dr. P. Glander. Gemeinsam erstellten wir stundenlang Statistiken- ohne dieses Zahlenkolonnen- beherrschende Talent fehlte mir einiges.

Ich danke Herrn D. Schmidt, meinem langjährigen Büronachbarn. Bei Problemen hinsichtlich der PC-Bedienung stand auch er mir jederzeit mit Rat und Tat bei. Frau M. Peters gelang immer die zeitnahe Bewältigung logistischer Anforderungen, vielen Dank.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken. Beide haben mir den Weg in meine Zukunft geebnet und mir die Notwendigkeit einer gewissen Bescheidenheit, aber auch ein Maß an gesundem Selbstvertrauen vermittelt.

Vielen Dank!

Erklärung über den Anteil an den Publikationen

1. Es wurde Literatur nach einer bestimmten Suchstrategie aus elektronischen Datenbanken und archivierten Sammelbänden extrahiert, sowie pharmazeutische Firmen kontaktiert. Alle gewählten Studien wurden in eine SPSS- Tabelle übernommen. Die Doktorandin recherchierte deskriptive Statistiken aus der Literatursuche und fasste diese in SPSS-Tabellen zusammen. Anhand der Literatursuche erarbeitete Qualitätswerte wurden in eine Datenbank eingegeben und gemittelt. Die Doktorandin war an der Gestaltung der Grafik beteiligt. (Anteil: 40%)
2. Die Literatursuche wurde nach bestimmten Kriterien eingengt, die Studien gruppiert und hinsichtlich ausgewählter deskriptiver Faktoren mit SPSS analysiert. Die Doktorandin verfasste die Rohversion des Artikels und diskutierte die von ihr gewonnenen Ergebnisse. Mehrere Betreuer lasen Korrektur und erarbeiteten gemeinsam mit ihr die endgültige Version. Die Doktorandin hatte die geforderten Formvorschriften des Journals umzusetzen und den Artikel über das Internet bei der Zeitschrift einzureichen. (Anteil: 80%)
3. Im Wesentlichen entsprachen die durchgeführten Arbeiten denen von 2). Zusätzlich erstellte die Studentin Grafiken aus den gewonnenen Daten. Sie hatte sich mit den Kritiken der Rezensenten auseinander zu setzen und den Text entsprechend zu überarbeiten. (Anteil: 90%)

Die Doktorandin war an der Datenerfassung, -verarbeitung und -analyse beteiligt. Die Erstellung von Statistiken sowie das Verfassen und Korrigieren eines Artikels konnten unter Anleitung zunehmend selbständig durchgeführt werden.