

5. Diskussion

Dem Leser müssen die Ergebnisse von klinischen Studien transparent und leicht zugänglich vermittelt werden. Unzulängliche Berichterstattung führt zu Fehlinterpretationen (3) und Falschbehandlung von Patienten (22).

Es besteht zurzeit kein Konsens über die notwendigen Endpunkte für klinische Studien aus dem Bereich der Transplantationsmedizin. Das Transplantat- und Patientenüberleben gelten als Goldstandard, um die Ergebnisse der Nierentransplantation zu messen. Die akute Rejektion ist gegenwärtig ein akzeptierter Kurzzeitmarker für das Transplantatüberleben (1). Zukünftig könnte die Bedeutung akuter Rejektionsraten sinken (23,24) und andere Parameter wie die Nierenfunktion oder das Ausmaß der fibrotischen Veränderung in der Niere an Aussagekraft gewinnen (25). Trotz der aktuellen Debatte wird die akute Rejektion ein wichtiger Indikator bleiben. Deshalb sind eindeutige Definitionen erforderlich.

Nur 8/41 Studien (19,5%) berichteten über eine klare Definition ihres gewählten Endpunktes „akute Rejektion“. Basierend auf diesen Daten und auf den Angaben von anderen Autoren schlagen wir folgende Definition vor: „Akute Rejektion wird durch klinische Parameter und Laborparameter einschließlich eines Anstiegs des Serumkreatinins um über 0,3mg/dl, Schwellung und Spannung über dem Transplantat, verringerte Transplantatperfusion, diagnostiziert mit Doppler-Ultraschall oder Nachweis einer verminderten Transplantatperfusion oder Transplantatfunktion mit Radionukleotid-Scan, in Ermangelung anderer Ursachen einer Transplantatdysfunktion definiert.“

Die Vergleichbarkeit klinischer Studien wird durch fehlende Standards maximal erschwert. Wegen der Unsicherheit in der klinischen Diagnose ist die Nierenbiopsie unverändert der Goldstandard zur Sicherung der akuten Rejektion (26).

In der Mehrzahl der Publikationen (92,1%) wurde über die Inzidenz akuter Rejektionsraten berichtet. Hiervon diagnostizierten jedoch 21% ausschließlich „behandelte“ Rejektionen **oder** ausschließlich „biopsie-gesicherte“ Rejektionen (25%). Alle anderen Publikationen (46,1%) kombinierten Rejektionsraten („BPAR“ **und** „behandelte“ Rejektionen). Die Analyse der „behandelten“ Rejektionen blieb jedoch verwirrend, da unterschiedliche Termini verwendet wurden, wie z.B. „klinische Rejektion“, „behandelte Rejektion“ oder „vermutete Rejektion“. Ein Vorschlag für die einheitliche Verwendung des Begriffes „vermutete Rejektion“ könnte wie folgt lauten: „Episode der akuten Rejektion, die klinisch diagnostiziert und medizinisch

behandelt wird. Eine Transplantatbiopsie wird nicht durchgeführt oder zeigt keine Zeichen der Abstoßung entsprechend den Banff-Kriterien“. Von Studien, die beide Definitionen angaben, wurde eine mittlere Rate „non-BPAR“ von 6,5% errechnet, die als normal gelten kann. Pharmazeutische Firmen oder klinische Forscher, die neue Therapieprotokolle fördern wollen, „bevorzugen“ „biopsie-gesicherte“ Rejektionsraten, weil erwartet werden kann, dass diese ungefähr 25% niedriger ausfallen (25). Aus der Perspektive des Patienten zählen jedoch besonders die möglichen Konsequenzen neuer Therapien. Studien, die sowohl die klinische als auch die biopsie-gesicherte Diagnose der Rejektion darstellten, wurden in der Regel in höher klassifizierten Fachzeitschriften publiziert. Bis alle Fragen einer korrekten Definition der akuten Rejektion gelöst und auch kommerzielle Interessen an der Veröffentlichung von niedrigen Rejektionsraten ausgeschlossen sind, sollten „BPAR“ und „non-BPAR“ (=„vermutet“) gemeinsam veröffentlicht werden.

Wir identifizierten drei Bereiche für eine mögliche zukünftige Verbesserung klinischer Datenqualität in der Nierentransplantation:

1. Publikationsqualität

Die positive Korrelation zwischen Publikationsqualität und Qualitätsfaktor zeigt, dass eine bessere Qualität nur dann erzielt werden kann, wenn Herausgeber und auch Autoren zusätzliche Anstrengungen auf sich nehmen. Neben der Verbreitung der CONSORT-Kriterien (3,13) könnten Richtlinien für die speziellen Aspekte der Nierentransplantation in den „Informationen für Autoren“ der Fachzeitschriften die Qualität der Manuskripte deutlich anheben.

2. Verblindung

Untersuchungen aus anderen medizinischen Fachgebieten zeigten, dass insuffiziente Verblindung die Behandlungseffizienz fälschlich um 30 – 40% steigert (27,28). Eine sachgerechte Verblindung ist die Aufgabe von klinischen Forschern und der forschenden pharmazeutischen Industrie schon bei der Erstellung des Studiendesigns. Die in unseren Untersuchungen nachgewiesene Studienqualität von lediglich 2,3 auf der Jadad-Skala belegt das schlechte Abschneiden der nach strengen Richtlinien ausgewählten so genannten „höherwertigen“ Publikationen. Im Vergleich zur guten Qualität klinischer Daten

pharmakologischer Interventionen aus anderen Fachgebieten (29-32) besteht hier Verbesserungsbedarf.

3. Dauer der Nachbeobachtung

Die Publikationsqualität korrelierte negativ mit der Zeitdauer der klinischen Studie. Es liegt weiterhin in der Verantwortung der teilnehmenden Forscher, über die Berichterstattung von akuten Rejektionen hinaus letztlich die entscheidenden Endpunkte, nämlich das Patienten- und Transplantatüberleben, langfristig zu studieren.

Wir haben deshalb Richtlinien vorgeschlagen, um die Publikationsqualität bereits vor Vorlage eines Manuskripts entscheidend zu verbessern (25). Ein weiterer Fortschritt ist es, wie jetzt schon in der Fachzeitschrift „Transplantation“ praktiziert, regelmäßig ein transparentes Register („Centre for Evidence in Transplantation“, (33)) für alle großen klinischen Studien zu erstellen. In diesem wird die Publikationsqualität mit der Jadad-Skala und zwei weiteren wichtigen Bestandteilen, nämlich der kontrollierten Verblindung und der Notwendigkeit einer „intention-to-treat-Analyse“, bewertet (4).

