

Forschungskurs Freiburg: „Du sollst keine anderen Patienten haben neben mir“

J.-M. Träder

“Let Me Be the One” – n-of-1-Trials in Primary Health Care

Zum zwölften Mal fand in Freiburg der Forschungskurs der DEGAM statt. Über vierzig Teilnehmer hatten sich bei frühlinghaften Temperaturen eingefunden, um über die provokante These nachzudenken, ob man in der Hausarztpraxis mit der Untersuchung eines einzigen Patienten eine statistisch haltbare wissenschaftliche Aussage treffen kann, und ob dieses Vorgehen in unserer „Pathologie des Alltags“ einen Stellenwert hat. Darüber wurde zwei Tage lang miteinander diskutiert.

Mich hatte der provokant formulierte Titel gereizt, an diesem Kurs teilzunehmen.

Normalerweise würde man einen Pharmareferenten, der einem (wieder einmal...) die Vorzüge seines Präparates an einer Wirksamkeitsstudie mit 7 Probanden und 5 Kontrollen zu beweisen versucht, kurzerhand vor die Tür setzen. Und nun soll ein einziger Patient ausreichen?

Im Einleitungsreferat von Harald Kamps (Berlin) zeigte sich, dass diese Methode tatsächlich in unserer Alltagsarbeit hilfreich sein kann. Die Domäne der Number-of-1-Studie (n-of-1-trial) liegt allerdings wohl eher in der Kontrolle bei der Therapie von langdauernden Krankheitsbildern, vorwiegend bei der Behandlung mit schnell wirksamen Medikamenten. Man schaltet dazu mehrere zeitlich definierte Behandlungsphasen mit dem Verum und dem Placebo nacheinander. Diese Behandlungsphasen werden von Auswaschperioden kürzerer Dauer unterbrochen. Dabei ist es günstig, wenn die Halbwertszeit der Medikamente kurz ist, damit eine relativ kurze Wash-in-/Wash-out-Phase möglich ist.

Am Folgetag wurde – nach einer Einführung in die Internet-Recherche mittels der bekannten Datenbanken Medline/Pubmed

durch Maren Abu-Hani (Marburg) – anhand von Beispielen dieses Vorgehen nachvollzogen und geübt.

Vier Elemente sind für die Konstruktion einer Studie notwendig. Diese Konstruktion wurde anhand einer vor einiger Zeit erschienenen n-of-1-Studie nachvollzogen (Tab. 1).

In dieser Studie wurde einer Patientin, die unter Schwangerschaftserbrechen litt, welche die konventionelle Therapie aber ablehnte, doppelblind entweder Vitamin-B₆ oder Plazebo gegeben. Diese Behandlungsepisoden wurden durch Auswaschphasen unterbrochen. Die Patientin führte fortwährend ein Protokoll über ihre Beschwerden.

Die Auswertung ergab, dass die Behandlung weder einen Vorteil in der Symptomintensität noch einen Benefit in der Häufigkeit und Länge der Beschwerden erbrachte. Folglich wurde die Behandlung mit gutem Grund abgebrochen.

Im weiteren Verlauf haben die Teilnehmer des Forschungskurses dann versucht, in Kleingruppen selbst Themen zu finden und Studienansätze zu entwickeln. Dabei wurden in regen Diskussio-

Tab. 1

1.	Patient/Problem	Schwangerschaftserbrechen
2.	Intervention	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)
3.	Vergleich	konventionelle Therapie versus Pyridoxin
4.	Endpunkt	Reduktion der Beschwerden

Institutsangaben

Lehrauftrag für Allgemeinmedizin, Universität zu Lübeck

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jens-Martin Träder · Lehrauftrag für Allgemeinmedizin · Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck · E-mail: dr-traeder@versanet.de

Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 368–370 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-942087
ISSN 0014-3362/51

nen viele Ideen „geboren“, die meisten aber auch wieder verworfen, da sich alle kurz dauernden, episodischen Krankheiten für diese Art des Studiendesigns nur begrenzt eignen. Für den Patienten (und auch für den Behandler!) muss der gesamte Studienablauf noch überschaubar bleiben.

Unter den Themenvorschläge kristallisierten sich einige Themen heraus, deren Fragestellungen von Relevanz waren, und die sich zudem auch noch leidlich praktikabel in der Praxis umsetzen lassen.

- Refluxkrankheit: Niedrigdosiseneinsatz von PPIs
- COPD: Auslassversuch Theophyllin oder Kortikoide
- Originalpräparate gegen Generika – Wirkvergleich in n-of-1
- Wadenkrämpfe: Homöopathie vs. Magnesium
- Medikamentenreduktionsversuch (Absetzen von überflüssiger Medikation, z.B. von L-Thyroxin bei euthyreoten Frauen ohne Struma).
- homöopathische Medikamente im Einzeltest auf Wirksamkeit untersuchen
- Koffein bei geriatrischen Patienten als Schlafmittel
- Müdigkeit bei Gebrauch von Antihistaminika
- Einsatz von Pankreatin bei unspezifischen Bauchbeschwerden.

Diese Themen wurden in den Gruppen intensiv diskutiert und letztlich von Gruppensprechern dem Plenum vorgestellt. Bei diesen kritischen Überlegungen kristallisierten sich zwei Exkurse heraus.

Der erste Exkurs ging über die Notwendigkeit der Einschaltung einer Ethik-Kommission: Im Einzelfall und bei regulärer Intervention erscheint es verzichtbar, bei Publikation der Studie und bei Off-label-Use eines Medikamentes ist der Antrag unbedingt erforderlich.

Der zweite Exkurs ging über die Verallgemeinerung der Ergebnisse aus n-of-1-Studien: Diese Verallgemeinerung ist wohl eher nicht gegeben. Selbst, wenn man mehrere n-of-1-Studien zusammenfasst, kann daraus zum Beispiel nicht auf eine NNT (number needed to treat) geschlossen werden. Dennoch kann eine n-of-1-Studie als Pilotprojekt für eine größer angelegte randomisierte Studie sehr hilfreich sein.

Am Sonntag haben die vier Kleingruppen jeweils eines ihrer Themen weiter entwickelt. Alle Studienskizzen wurden auf Machbarkeit und systemimmanente Schwächen analysiert und kritisch diskutiert. Es kristallisierten sich zwei Themen heraus, die möglicherweise von den betreffenden Gruppen bis zur Veröffentlichungsreife weiter bearbeitet werden. Über diese beiden Themen möchte ich kurz berichten.

„OPTIGERD“

Optimierung der medikamentösen Therapie bei Patienten mit gastro-ösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

Hintergrund: GERD ist eine häufige Erkrankung, die Therapieempfehlungen sind vielfältig, die meisten Therapieregimina sind teuer. Das Finanzvolumen aller PPI-Gaben in Deutschland liegt bei ca. 0,5 Milliarden Euro pro Jahr.

Ziel: Findung der optimalen Dosis für den einzelnen Patienten, dadurch ggf. Dosisreduktion, dadurch Kosteneinsparung (Benefit für die Krankenkasse) und Substanzreduktion (Benefit für den Patienten).

Methode: Die Refluxösophagitis sollte klinisch nachgewiesen sein, eine Gastroskopie sollte durchgeführt sein (Ausschluss von Malignomen oder schwerere Ösophagitis [Los-Angeles-Klass. III oder IV]), eine Dauertherapie sollte über mindestens einen Monat durchgeführt worden sein. Einschluss von Patienten über 18 Jahren.

Als Score für die Beschwerden des Patienten wurden validierte Tests wie REQUEST vorgeschlagen, die mit 14 Fragen aber zu umfangreich sind. Der Patient sollte sich aus diesem Bogen 3 der Beschwerden herausuchen, die ihn am meisten stören und diese dann täglich mit einer numerischen Skala (Likkert-Skala) von 1–5 (oder 1–7) bewerten.

Kapselherstellung: Der Apotheker teilt Mustermedikamente auf optisch neutrale Kapseln mit je 20 oder 10 mg Omeprazol auf, wobei die 10-mg-Kapseln mit einem Gewichtsäquivalent Laktose versehen werden müssen. Diese Kapseln werden in Schraubgläser (je 14 Kapseln), versehen mit einer Kodierung, verteilt. Die Verblindung kann der Apotheker durchführen. Der Patient erhält jeweils für 14 Tage ein Schraubglas mit 14 Kapseln, bringt zur nächsten Kontrolle sein Protokoll und ggf. Restmedikation mit und erhält dann das nächste Medikamentenglas.

Therapieregime: Die Intervalldauer der Therapie sollte zwei Wochen betragen, eine Auswaschphase kann mit Null bis zu wenigen Tagen kurz gehalten werden. Als Intervallanzahl wurden 4 Phasen gefordert.

Muskelkrämpfe und Cuprum metallicum C30

Cuprum metallicum hilft bei Wadenkrämpfen mit einer Gabe in der Potenz C30 für etwa vier Wochen. Es gibt keine Kontraindikationen bei der Anwendung. Die konventionelle Therapie (z. B. Limptar®) ist nicht ohne Probleme (z. B. Kontraindikation bei Graviditas), die verbreitete Gabe von Magnesium wirkt durch den Zusatz von Zitrusaromen bei vielen Patienten magenreizend.

Es erfolgt eine Gabe der Prüfmedikation pro Monat, dann folgt jeweils eine Woche Pause. Es wurden 4 Behandlungszyklen gefordert, die gesamte Prüfphase dauert also 20 Wochen.

Der Beschwerdescore wird errechnet aus einer täglich dreimaligen Fragebogenerfassung der Beschwerden nach Auftreten, Intensität und Beschwerdedauer.

Der Charme dieser Untersuchung besteht darin, dass homöopathische Medikamente erheblich billiger sind als die konventionelle Therapie, und dass man sich um Nebenwirkungen und Kontraindikationen keine Gedanken machen muss.

Die Kleingruppen haben sich verabredet, die Ansätze zu den bisher bearbeiteten Themen weiter zu entwickeln und die Studien möglicherweise in einigen Praxen durchzuführen. Damit hat dieser Forschungskurs zwei (oder vielleicht sogar drei!?) Effekte erreicht:

- Er hat forschungsinteressierte Ärztinnen und Ärzte an Methodik und Kritik in der allgemeinmedizinischen Forschung herangeführt.
- Er hat Verbindungen unter verschiedenen akademischen Ausbildungsstätten geschaffen und/oder diese Verbindungen vertieft.
- Er hat – vielleicht, hoffentlich – dazu geführt, dass diese Methode des n-of-1-trials sich in Hausarztpraxen etabliert. Dafür könnte es hilfreich sein, wenn die Ergebnisse der beiden oben skizzierten Ansätze nach dem Abschluss der Studien in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden.

Schilddrüsenerkrankung

Roland Gärtner (Hrsg.)

2004. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 335 S., 59,- €, ISBN 3-8047-2035-8

Das Buch beschäftigt sich ausführlich mit den Grundlagen der Anatomie, Physiologie, Biochemie und Pathophysiologie der Schilddrüse unter besonderer Berücksichtigung molekulargenetischer Erkenntnisse. Diese Ausführungen nehmen 140 Seiten des Buchs in Anspruch. Das Kapitel Klinik und Diagnostik der Schilddrüsenerkrankung beschäftigt sich zunächst ausführlich mit den zur Verfügung stehenden Diagnostikverfahren, welche ein eigenes Kapitel verdient hätten.

Ärgerlich ist, dass im Abschnitt über die leicht verfügbare Schilddrüsenultraschalluntersuchung Volumenangaben für Kinder fehlen. Diese finden sich erst im allerletzten Kapitel des Buches. Besonders ärgerlich ist das Flowchart zur rationalen (!) Diagnostik, in denen Hypo- und Hyperthyreose verwechselt werden (S. 157).

In den weiteren Abschnitten dieses Kapitels findet eine Vermischung der Symptom- und Krankheitsebene statt, die eine schnelle Orientierung für, im klinischen Alltag stehende ärztliche Mitarbeiter, erschwert. Die einzelnen Schilddrüsen-Erkrankungen werden gut dargestellt. Insbesondere empfand ich die Übersicht über die Schilddrüsenkarzinome mit den verschiedenen TNM-Klassifikationen und Stadieneinteilungen sehr hilfreich. Diese erlauben eine schnelle Orientierung bei der Betreuung von aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten.

Der Abschnitt vom Symptom zur Diagnose bietet kompakte Flussdiagramme zur rationalen Diagnostik und Indikationsstellung für weiterführende Maßnahmen.

Wie ich jedoch als Anwender zwischen kaltem Knoten und „keine Speicherung“ differenzieren soll, was im Szintigraphiekapitel als Synonym beschrieben wurde, bleibt mir unklar. Die Kapitel „therapeutische Möglichkeiten“ und „Therapie spezieller Krankheitsbilder“ bietet dem hausärztlich Tätigen einen guten Über-

Zur Person



Prof. Dr. med. Jens-Martin Träder
Studium der Humanmedizin von 1978–1983 in München, Berlin und Lübeck. Weiterbildung in Innerer Medizin und Chirurgie 1983–1987. Hospitationen, Assistenzen. Dissertation 1980–1984, Promotion 1985. Übernahme einer Einzelpraxis für Allgemeinmedizin in Lübeck 1987, seit 2006 Gemeinschaftspraxis.

Seit 1992 Abgeordneter in der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein (KVSH). Tätigkeit in Umweltausschuss, Sonographiekommission, HVM-Ausschuss, Diabetes-Kommission sowie im Fachausschuss hausärztliche Versorgung. 1999 Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“.

Seit 1993 Dozent für Allgemeinmedizin an der Ärztekammer Bad Segeberg, ab 1998 Moderator, seit 2000 Mitglied des Leitungsteams. Von 1998–2005 Dozent für Allgemeinmedizin bei FördeMED in Eckernförde.

Seit 1999 Lehrauftrag für das Fach „Allgemeinmedizin“ an der Medizinischen Universität zu Lübeck, ab 2001 Sprecher der Lehrbeauftragten. 2003 Verleihung des Titels „Honorarprofessor“.

1993 Gründung und Moderation des „Hausärztlichen Qualitätszirkels Lübeck“, 1995 Gründung und Moderation des „Umweltmedizinischen Qualitätszirkels Lübeck“.

Veröffentlichungen und Vorträge zu den Themen Allgemeinmedizin, Umweltmedizin, Naturheilverfahren, Qualitätssicherung, Qualitätszirkel und Notfallmedizin.

blick über die therapeutischen Optionen. Insbesondere fand ich persönlich die Ausführung über die Radiojodbehandlung fundiert und weiterhelfend.

Ob die propagierte L-Thyroxin-Therapie zur Kropfprophylaxe vor dem Hintergrund neuer Studienergebnisse Bestand haben wird, bleibt dahingestellt. Im abschließenden Kapitel „Besonderheiten in verschiedenen Lebensabschnitten“ erhält der Leser anregende Hinweise auf Probleme mit dem Organ Schilddrüse in verschiedenen Altersstufen, diese Zusammenfassung der Phasen in denen die Schilddrüse unserer besonderen Aufmerksamkeit anvertraut ist, finde ich eine gute, tiefgehend umgesetzte Idee.

Insgesamt lässt das Buch jedoch eine Liebe zum Detail vermissen. Unter dem Stichwort Knoten/Schilddrüsenknoten finden sich genau 4 Seitenangaben im Sachregister, Druckfehler in so wichtigen Unterscheidungen wie Hypo- und Hyperthyreose dürfen meiner Meinung nach im Flussdiagramm nicht passieren. Es werden diagnostische Empfehlungen ausgesprochen, ohne die Dimension der therapeutischen Konsequenz zu erwähnen. Die Möglichkeit des Abwartenden Offenlassens, auch bei Schilddrüsenerkrankungen, scheint den Autoren völlig fremd zu sein. So bestehen sie auf definitiven Therapien des autonomen Adenoms wegen der Gefahr des Vorhofflimmerns bei einigen Patienten in den nächsten 5 Jahren. Das Watchfull Waiting als Managementstrategie für Patienten, die sich keiner definitiven Therapie mit Krankenhausaufenthalt unterziehen wollen wird in keiner Weise in dem Buch als Möglichkeit in Erwägung gezogen.

Insgesamt erscheint es mir als ein Buch, das für Kolleginnen und Kollegen geeignet ist, um sich in die Grundlagen der Schilddrüsenerkrankung intensiv einzuarbeiten. Für eine schnelle Orientierung zu bestimmten, in der Praxis auftauchenden Fragen, scheint es mir persönlich weniger geeignet. Die oben erwähnten Fehler müssen in einer neuen Auflage korrigiert werden.

Was mir fehlt: Der Hinweis der Hypothyreose als Ursache von Depressionen.

Andreas Graf Luckner, Freiburg