

Die Rolle der externen Validität bei der Beurteilung klinischer Studien zur Demenzbehandlung mit Ginkgo-biloba-Extrakten¹

Der folgende Beitrag ist die Zusammenfassung einer Studie, die der Rolle der externen Validität bei klinischen Studien nachgeht. Dabei wird die Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Präparaten in ein neues Licht gerückt, und es werden Vorschläge gemacht, wie bei künftigen Studien individuelle Therapieziele besser berücksichtigt werden können.

Christoph Bachmann

Interne und externe Validität

Für die Beurteilung der Aussagekraft von klinischen Studien werden meistens fast nur die Kriterien der sogenannten internen Validität verwendet. Eine hohe interne Validität liegt dann vor, wenn sich die beiden Studiengruppen, also Verum und Plazebo beziehungsweise die Vergleichs-

gruppe, oder im Falle von dreiarmligen Studien alle drei Studiengruppen, in Struktur, Behandlung und Beobachtung optimal gleichen. Die interne Validität ist dann schlecht, wenn das Studienergebnis durch entsprechende Ungleichheiten der Gruppen verfälscht werden kann. Das wichtigste Kriterium für die interne Validität ist die Randomisierung, an der die zu beurteilenden Studien gemessen werden. Die Verblindung aller beteiligten Personen ist ein weiteres wichtiges Beurteilungskriterium. Dazu gehören in erster Linie die Probanden und die behandelnden Ärzte, aber auch weitere an der Studie beteiligte Personen wie Pflegepersonal, Untersucher, Statistiker und so weiter. Grosse Bedeutung wird aber auch der adäquaten Berücksichtigung von Studienabbrüchen zugemessen, die in einer ITT-Analyse zum Ausdruck kommt. Der Jadad-Score ist eine heute übliche Beurteilungsskala, die anzeigt, wie gut die Randomisierung, Verblindung sowie Erfassung von Ausfällen erhoben und beschrieben sind.

Diese Massnahmen müssten letztlich dazu beitragen, der evidenzbasierten Medizin Rechnung zu tragen, die der behandelnden Ärzteschaft im Alltag Impulse für eine optimale Behandlung der Patienten geben sollte.

Es gibt aber immer mehr Stimmen, die den heutigen klinischen Studien vorwerfen, sie entfernten sich stets weiter von der Alltagswirklichkeit. Dies geschieht umso mehr, je stärker die Ansprüche an die interne Validität steigen. Dabei wird der sogenannten externen Validität immer weniger Beachtung geschenkt. Bei der externen Validität handelt es sich um Kriterien wie die Erfahrung der behandelnden Ärzte/Ärztinnen, die Auswahl von Studienpopulationen, die der Alltagswirklichkeit entsprechen und so weiter.

Kriterien der externen Validität

Für eine Demenzstudie mit Ginkgo biloba führen die Autoren folgende Kategorien zur Beurteilung der externen Validität an: Setting, Studienpopulation, Intervention und Zielgrössen.

Eine gute externe Validität wird erreicht,

- ◆ wenn die behandelnden Ärzte niedergelassene Hausärzte oder Spezialärzte sind, die für die Probanden und deren Angehörige ständig als Ansprechpartner zur Verfügung stehen
- ◆ wenn die Studienpopulation eine typische «Demenzpopulation» ist, in der verschiedene Demenzformen und typische Begleiterkrankungen vorkommen
- ◆ wenn die Interventionen den heute üblichen Dosierungen von Ginkgo biloba entsprechen und weitere übliche Massnahmen zur Behandlung von Demenz eingeschlossen sind
- ◆ wenn die Zielgrössen relevante Parameter für die Praxis und die Patienten sind.

Fragestellungen

Birks et al.² haben die bisherigen, oft positiven Studien über die Wirksamkeit von Ginkgo biloba skeptisch beurteilt und ein Publikations-Bias vermutet im Sinn, dass eventuell nur Studien mit positivem Ergebnis publiziert wurden.

Anhand der Kriterien der externen Validität haben die Autoren die Studien der Review von Birks et al. neu bewertet und folgende Fragestellungen untersucht:

1. **Inwieweit werden externe Validitätskriterien im Studiendesign berücksichtigt?**
2. **Ergeben sich durch die Einbeziehung externer Validitätskriterien in die Bewertung Unterschiede in Bezug auf die Einschätzung der Wirksamkeit?**
3. **Wie ist die Wirksamkeit des Ginkgoextrakts bei Demenz nach dieser Analyse einzuschätzen?**

¹ Originalpublikation: Bornhöft G., Maxion-Bergmann S., Matthiessen P.E.: Die Rolle der externen Validität bei der Beurteilung klinischer Studien zur Demenzbehandlung mit Ginkgo-biloba-Extrakten, Z Gerontol Geriat 41: 298–312 (2008).

² Birks J., Grimley Evans J., Van Dongen M. (2002): Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev CD003120; Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2): CD003120. PMID: 12519586.

Auswertung

Anhand dieser neuen Bewertung ergaben sich neue Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung einer Studie. Gewisse von Birks et al. nicht berücksichtigte Studien wurden wieder in die Auswertung aufgenommen. Zu den Zielgrößen der externen Validität gehörten Angaben zu den Studienärzten, zu den häuslichen Verhältnissen der Patienten, Diagnoseverfahren, Schweregrad der Erkrankung, Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen und so weiter. Die Ergebnisse dieser neuen Auswertung wurden in folgende vier Kategorien eingeteilt:

Ergebniskategorie 3:

signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) zugunsten der Ginkgoanwendung bei > 50 Prozent der Parameter

Ergebniskategorie 2:

signifikante Ergebnisse bei ≤ 50 Prozent der Parameter

Ergebniskategorie 1:

Trend (nach Angabe der Autoren bzw. bei Werten $0,05 \leq p \leq 0,1$)

Ergebniskategorie 0:

kein Vorteil gegenüber Placebo.

Resultate und Diskussion

Die 34 von den Autoren beurteilten Studien lieferten 37 Resultate, da 3 Studien dreiarbig waren und somit zwei Vergleiche ermöglichten (vgl. *Tabelle*).

Die Autoren betonen, dass die Zielgrößen und Testverfahren sorgfältig ausgewählt werden müssen, um falschnegative Resultate zu vermeiden. So muss der Sensitivitätsbereich eines Testverfahren Aspekte erfassen, bei denen die in einer Probanden-

Tabelle:

Resultate der Auswertung

Kategorie	0	1	2	3
Anzahl Studien	4	4	8	21

population die hauptsächlichsten Veränderungen erwartet werden. Bei einigen Studien wird infrage gestellt, ob dies ausreichend berücksichtigt wurde. Gedächtnistests zeigen ihren höchsten Sensitivitätsbereich vor allem bei leichteren Demenzen, Tests, die Alltagsaktivitäten betreffen, hingegen eher bei Demenzen mit mittleren Schweregraden. Um einen möglichst guten Ausgleich zwischen einheitlichen Tests und der Abbildung individueller Therapieverläufe zu erreichen, schlagen die Autoren vor, neben standardisierten Zielparametern als sekundäre Zielvariablen auch individuelle Therapieziele aufzunehmen oder innerhalb der standardisierten Tests solche individuelle Therapieziele besonders hervorzuheben.

Um künftige Studien optimal anlegen zu können, werden folgende Massnahmen vorgeschlagen:

«Künftige Studien sollten demgegenüber eher folgende Aspekte und Fragen fokussieren: Nachhaltigkeit der Ginkgowirkung; Berücksichtigung von Patienten- und Arztpräferenzen (z.B. in 4-armigen Studien) im Vergleich mit konventionellen Therapien, die bis anhin im direkten Vergleich durchgeführten (allerdings älteren) Studien zeigten zumeist eine Gleichwertigkeit mit konventio-

nellen Therapien für mögliche sensible Subgruppen für Ginkgo (z.B. EEG-Responder oder Unterschiede im Ausmass der irreversiblen Hirnschädigung, unter Umständen mit zunächst hypothesengenerierenden qualitativen Responderanalysen); Berücksichtigung wichtiger (extern valider) Faktoren bei der Studiendurchführung wie zum Beispiel nicht medikamentöse Interventionen; Studien mit individuellen Therapiezielvereinbarungen; Anwendung adäquater Testverfahren für die jeweiligen Therapieziele (Vermeidung von Floor-/Ceiling-Effekten); Berücksichtigung der Lebensqualität von Angehörigen und Pflegenden als wichtige Zielgrösse sowie Studien zur Entscheidungsfindung, das heisst unter welchen Bedingungen Ginkgo verordnet wird und wann nicht.»

Schlussfolgerungen

Aus den gewonnenen Resultaten ziehen die Autoren folgende Schlussfolgerungen:

- ◆ Die externe Validität wird in klinischen Studien in der Regel nicht genügend berücksichtigt.
- ◆ Wenn man die externe Validität zur Beurteilung der Wirksamkeit berücksichtigt, verändern sich die Auswahl der Studien und deren Bewertung. Dadurch tritt aber keine grundlegende Änderung der Aussage über die Beleglage der therapeutischen Wirksamkeit ein.
- ◆ Die Auswertung dieser Ergebnisse spricht für eine prinzipielle Wirksamkeit von Ginkgopräparaten. Hinweise für ein Publikations-Bias wurden keine gefunden.