

## Klinische Studien

Randomisierte kontrollierte Studien erfordern den Ausschluss vorliegender Kenntnisse über einzelne Patienten. Mit dem Aufkommen einer immer präziseren Medizin wird daher die Erweiterung der Evidenzhierarchie um eine vierte Stufe notwendig (DÄ 39/2019: „Genauere Evidenz für Präzisionsmedizin notwendig“ von Tim Rödiger et al.).

### Nur ein Wunsch

... Die Autoren kritisieren das kontrollierte und randomisierte Design (sie sprechen gar von einem „Randomisierungsdogma“!), weil es keine Rückschlüsse auf Subpopulationen zulasse. Offenbar ist ihnen nicht bekannt, dass sich solche Hypothesen in ein randomisiertes Design einbauen lassen. Subgruppen müssen allerdings zuvor definiert und bei der Fallzahlberechnung berücksichtigt werden. ... Es wird häufig, auch von diesen Autoren, der Eindruck erweckt, als gebe es eine „bessere“ Evidenz, um den Behandlungseffekt beim einzelnen Patienten vorherzusagen zu können; hier versteigen sich die Autoren gar dazu, eine „Vierte Stufe“ der Evidenz zu fordern. Auch diese Autoren glauben, dass mit einer genauen Erfassung von kausalen oder effektmodifizierenden Faktoren eine bessere Vorhersage von (Nicht-)Ansprechen möglich sei. Diese Annahme ist jedoch nur ein Wunsch, solange der empirische Nachweis fehlt. Beruht dieser auf nichtrandomisierten Vergleichen, wie von Rödiger et al. vorgeschlagen, werden die Ergebnisse durch unbekannte bzw. nicht gemessene Confounder (Störfaktoren) bzw. ein residuales Confounding entwertet. Nur wenn im Design sichergestellt ist, dass z. B. der Vergleich der Wirksamkeit bei Biomarker-positiven und -negativen Patienten randomisiert erfolgt, kann von der klinischen Brauchbarkeit eines individualisierenden Faktors ausgegangen werden. Das randomisierte Design ist keine Notlösung, wie von Rödiger et al. offenbar angenommen. Vielmehr ist dies eine genial einfache Methode, Störfaktoren zu kontrollieren. Angesichts der Komplexität biologischer Systeme ist es vermessen, diese sämtlich fehlerfrei zu bestimmen und einzukalkulieren; deterministische Vorhersagen in der Medizin bzw. Biologie sind eine Illusion. ... Biomarker als therapiestratifizierende Faktoren für nachgewiesene wirksame Therapien werden oft vorschnell empfohlen. Da ihr Einsatz dazu führt, dass bestimm-

ten Patientengruppen eine wirksame Therapie vorenthalten wird, sind an ihre Validität dieselben hohen Anforderungen zu stellen wie an die Zulassung eines neuen Medikaments. Studien, welche einen solchen Nachweis erbringen, sind allerdings aufwendig. Zu bedenken ist schließlich, dass die Generalisierbarkeit von Ergebnissen (externe Validität) umso geringer ist, je enger definiert die (Sub-)Gruppe der Studienpatienten gewesen ist. ...

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, 35043 Marburg;  
Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner, 55131 Mainz

## Schwangerschaftsdiabetes

Die vom Harding-Zentrum für Risikokompetenz entwickelte Faktenbox zum Thema Schwangerschaftsdiabetes soll Patientinnen laienverständlich informieren und kann im Arzt-Patienten-Gespräch zur Aufklärung dienen (DÄ 48/2019: „Prävention von Schwangerschaftsdiabetes“ von Christoph Wilhelm, Christin Ellermann und Mirjam Jenny).

### Für Risikokollektiv unverständlich

Jeder Versuch, der übermäßigen Gewichtszunahme von Schwangeren mit den bekannten Risiken für Gestationsdiabetes, Gestationshypertonie, Ödemen und makrosomen Kindern mit den damit verbundenen Geburtsrisiken und Spätfolgen entgegenzuwirken, ist höchst verdienstvoll. Die vorgestellte Faktenbox zum Schwangerschaftsdiabetes wird diesem Ziel allerdings meiner Ansicht nach nicht gerecht. Sie wird dem Risikokollektiv, welches sie eigentlich erreichen sollte (Migranten, Schwangere aus sozial schwachen Verhältnissen) eher unverständlich bleiben. Bis auf die Senkung der Rate an Gestationshypertonie ist auch kein Nutzen für oder gegen eine Ernährungsberatung ersichtlich. Mir fehlen klare Hinweise zur praktischen Vorgehensweise.

In meiner Praxis sind Fälle von Gestationsdiabetes, Gestationshypertonie oder Präeklampsie seit Jahrzehnten eine absolute Rarität. Selbst Ödeme sind meist nur gering ausgeprägt. Die Gewichtszunahmen bewegen sich im physiologischen Bereich, die Geburtsgewichte der Neugeborenen ebenso. Dies erklärt sich mir mit drei wichtigen Schwerpunkten zur Ernährung, welche ich jeder Schwangeren mit auf den Weg gebe und auch hinterfrage: eiweißreiche Kost, kohlehydratarmer Kost und so viel trinken, bis der Urin klar ist.

Diese Vorgaben sind leicht zu erklären und entsprechend auch umzusetzen.

Dr. med. Michael Wetzig, 06179 Teutschenthal

## Influenza

Die außergewöhnlich starke Grippewelle 2017/2018 hat nach Schätzungen rund 25 100 Menschen in Deutschland das Leben gekostet (DÄ 41/2019: „Grippewelle war tödlichste der vergangenen 30 Jahre“).

### Fehlentscheidung

Das Europäische Centre for Disease Prevention and Control hatte gemeinsam mit der WHO 2017 nochmals bei der A(H3N2)-Influenza-Komponente den Wechsel von A/Hong Kong/4801/2014 auf A/Singapore/INF16H-16-0019/2016 und beim Influenza-B-Subtyp den Wechsel von B/Victoria auf B/Yamagata empfohlen.

Die gemeinsame Fehlentscheidung von G-BA, Robert Koch-Institut (RKI) und STIKO, in der Wintersaison 2017/18 auf den billigeren trivalenten Influenza-Impfstoff zurückzugreifen, hat auf die allgemeine Mortalität durchgeschlagen. Der teurere, tetravalente Influenza-Impfstoff hätte dagegen die Lücken bei der Influenza-Epidemiebekämpfung geschlossen: Tetravalent bedeutet, A(H3N2)-Komponente A/Singapore/INF16H-16-0019/2016 und B/Yamagata waren im tetravalenten Grippeimpfstoff bereits mit eingebaut und hätten unter geringer Kostensteigerung einen optimierten Gripeschutz ermöglicht.

Bereits für die Grippesaison 2013/2014 hatte die WHO einen 4-fach Influenza-Impfstoff neben der 3-fach-Vaccine empfohlen. Dennoch mahnte das RKI nur bessere Impfraten an, um von fehlgeleiteter Impfstofflogistik abzulenken?

„Schwerste Grippewelle seit 2001 – Im letzten Winter gab es mehr Influenza-Erkrankungen als in jeder Grippesaison seit 2001, berichtet das Robert Koch-Institut Ende 2018 und plädiert für einen besseren Impfschutz“ heißt es. Doch wesentliche Ursache für die geschätzten neun Millionen Influenza-bedingten Arztbesuche 2017/2018 waren und sind die hohen Versagerquoten bei Verabreichung der von der STIKO und dem RKI empfohlenen 3-fach-Influenza-Billigimpfungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dr. med. Thomas G. Schätzler, 44135 Dortmund