

# Hauptbelastungszeit mit konfirmatorischer Analyse absichern

Welcher Parameter soll in Studien zur Immuntherapie in die Wirksamkeitsbeurteilung einfließen? Wenn wir dem Symptom-Medikations-Score statt den Zeitraum des Pollenflugs den Zeitraum der stärksten Beschwerden bei der Placebogruppe zugrundelegen, arbeiten wir mit einer abhängigen Variable, wandte PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe ein (Allergo Journal 2011; 20; 14–5). Der Autor des folgenden Leserbriefs sieht einen Lösungsweg.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Immuntherapie gemäß dem Symptom-Medikations-Score wird als sinnvolle Alternative zur Zeit des stärksten Pollenflugs der Zeitraum diskutiert, in dem bei den mit Placebo behandelten Probanden die stärksten Beschwerden auftreten. PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe steht dieser Methode noch verhalten gegenüber. „Das grundsätzliche Problem bei diesem Ansatz ist, dass wir eine Variable benutzen, um den Beschwerdezeitraum zu definieren, die nach der Rando-

misierung vorliegt, also eine Post-hoc-Variable“, wandte er in einem Interview für das Allergo Journal ein. Folglich „steht und fällt die Auswertung mit der Beschaffenheit dieser Placebogruppe. Das heißt, bei diesem Kriterium handelt es sich um keine unabhängige Variable mehr“.

Den Ausführungen von Dr. Kleine-Tebbe möchten wir noch einen Gedanken hinzufügen. Da das Pollengeschehen die Beschwerden verursacht und als stochastischer Prozess interpretiert werden

muss, spielt die Festlegung des Auswertezitraums bei klinischen Studien in diesem Indikationsbereich eine besondere Rolle; in Zeiten ohne Pollenflug gibt es nichts zu vergleichen. Unter der Annahme einer Abbildung des Pollengeschehens auf die Beschwerdenscores der Patienten – die übliche Hauptzielgröße –, erscheint eine Festlegung des Auswertezitraums anhand der Beschwerdodokumentation in der „nicht-aktiv“ behandelten Gruppe als logisch sinnvoll. Allerdings birgt dieses Vorgehen, wie von Dr. Kleine-Tebbe erwähnt, die Gefahr in sich, von den spezifischen Eigenschaften der Kontrollgruppe abhängig zu sein. Ein möglicher Datenbias kann allerdings im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse nach der konfirmatorischen Analyse ermittelt und berücksichtigt werden. Dazu würde man etwa wie folgt vorgehen:

1. Aus der Placebogruppe wird zufällig eine Subgruppe von Patienten (mindestens 75%) gezogen.
2. Für diese Subgruppe wird der Auswertebereich (Zeiten der „peak scores“) festgelegt und die Auswertung zur Aktiv-Gruppe durchgeführt.
3. Schritt 1 und 2 werden mehrmals durchgeführt.
4. Die Variation der Ergebnisse wird bestimmt und bei der Ergebnisdiskussion verwendet.

Anhand einer sehr großen, internationalen Studie – über 1.000 Patienten wurden in 84 Zentren randomisiert – haben wir die Erfahrung gemacht, dass die Hauptbelastungszeiten definiert gemäß Pollenflug oder Placeboscores im Median zu 75% identisch waren. Unterschiede fanden sich dort, wo die Pollenmessstationen vom Studienzentrum weiter entfernt oder geographisch ungünstig (z. B. Berge) gelegen waren. Wir nehmen auch diesen Befund als Beleg, dass die vorgeschlagene neue Definition der Hauptbelastungszeiten ein korrekteres Abbild der tatsächlichen Verhältnisse vermittelt.

**Dr. Karl J. Fischer von Weikersthal-Drachenberg**

International Medical Director

Bencard Allergie GmbH

Messerschmittstraße 4

80992 München

E-Mail: drachenbergk@bencard.com



© Knut W. / Fotolia.com

**Eine Pollenfalle misst nur das, was lokal gefangen wird. Ob und wie die individuelle Hauptbelastungszeit von Probanden in Wirksamkeitsstudien zur spezifischen Immuntherapie erfasst werden kann, wird derzeit diskutiert.**