Anaesthesist 2020 · 69:514–517
<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00768-9>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

P. Kranke · P. Meybohm

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Neue Rubrik „Aktuelle Forschung“: Protokollpublikation klinischer Studien aus A/NS

Der *Anaesthesist* veröffentlicht, beginnend mit dieser Ausgabe, Protokolle klinischer Studienvorhaben in strukturierter Art und Weise. Das nachfolgende Editorial führt in diese von Prof. Meybohm aus Würzburg betreute Serie ein.

On the 20th May 1747, I took twelve patients in the scurvy (Skorbut), on board the Salisbury at sea. Their cases were as similar as I could have them. They all in general had putrid gums, the spots and lassitude, with weakness of their knees. They lay together in one place, being a proper apartment of the sick in the forehold; and had one diet common to all ...
 (Abb. 1; [1, Kapitel IV, S. 149])

So beschreibt James Lind (* 1716 in Edinburgh; † 1794 in Gosport), Pionier der Schiffshygiene in der britischen Marine, seine erfolgreiche erste Studie zur Therapie des Skorbut.

James Lind, der zu diesem Zeitpunkt Skorbut mutmaßlich als eine Verdauungserkrankung erachtete, behandelte je 2 an Skorbut erkrankte Matrosen mit einer Intervention, sodass sich 6 Behandlungsgruppen à 2 Seeleute ergaben:

- Gruppe 1: ein Viertel Apfelwein täglich,
- Gruppe 2: täglich 25 Trpf. Schwefelsäure + Schwefelsäure gurgeln,
- Gruppe 3: täglich 3-mal 2 Löffel Essig + Essig gurgeln,
- Gruppe 4: täglich 2 Orangen und eine Zitrone (über 6 Tage, wegen begrenzter Vorräte),
- Gruppe 5: täglich eine Kombination aus Knoblauch, Senfsamen, Meerrettich, Perubalsam, Myrrhengummi, Gerstensud und Weinstein,

- Gruppe 6: täglich eine halbe Pinte (ca. 1/4l) Meerwasser.

Lind schlussfolgerte: *„The consequence was, that the most sudden and visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons; one of those who had taken them, being at the end of six days fit for duty“* [1, Kap. IV, S. 150].

Mit diesem Versuch war die grundsätzliche Therapie des Skorbut geboren, auch wenn die Erkenntnisse – hier scheinen sich die damaligen Zeiten nicht wesentlich von der heutigen Situation zu unterscheiden – noch eine Zeitlang brauchten, um anerkannt und in die konkrete Versorgung der Seeleute umgesetzt zu werden.

Mögen auch die Endpunkte in James Linds Studienansatz, namentlich *„return to work“*, noch so fortschrittlich und modern anmuten; es mussten noch viele Erkenntnisschritte folgen, bis klinische Studien den heutigen Qualitätsstandard erreichten. Doch ein Anfang war gemacht.

Trotz des Paradigmenwechsels von einer Medizin, die Therapien anwendete, weil sie für sinnvoll erachtet wurde, hin zu einer „evidenzbasierten“ Vorgehensweise, hätte James Lind vermutlich nicht zu hoffen gewagt, dass jener Ansatz, eine Lösung für eine medizinisch-wissenschaftliche Fragestellung herbeizuführen, Geschichte machen würde.

Seit 2005 wurde ein internationaler Tag für klinische Studien ins Leben gerufen, um an den Tag zu erinnern, an dem James Lind am 20.05.1747 seine berühmte klinische Studie über Skorbut startete und die Grundlage für moderne klinische patientennahe Forschung legte. Und das Experiment zur Behandlung der

Vitaminmangelkrankheit taucht in vielen Erläuterungen zur Geschichte klinischer Studien, aber auch in Erklärvideos für Patienten und Laien auf, so u. a. auf der Seite der European Communication on Research Awareness Needs (ECRAN, [2]).

Eine noch ältere Geschichte erzählt anekdotisch von König Gustav III in Schweden (Gustav III von Schweden, * 1746; † 1792), dem der Kaffeekonsum seiner Zeitgenossen ein Dorn im Auge war. König Gustav III. betrachtete den Kaffeekonsum als Bedrohung für die öffentliche Gesundheit und war entschlossen, seine negativen Auswirkungen zu beweisen. Es wird gesagt, dass er mit diesem Ziel beschloss, ein Experiment an 2 Gefangenen durchzuführen. Zwei Zwillinge waren wegen der Verbrechen, die sie begangen hatten, zum Tode verurteilt. Ihre Strafen wurden durch das Gericht in lebenslange Haft umgewandelt, unter der Bedingung, dass einer der Zwillinge jeden Tag 3 Kannen Kaffee trank, während der andere die gleiche Menge Tee trank, und dies für den Rest ihres Lebens. Nur um zu sehen, ob der Kaffee die Lebenserwartung beeinflusste. Leider starb der König vor dem Endergebnis seines Experiments: Der erste Zwilling starb im Alter von 83 Jahren, und er war derjenige, der Tee trank [3]!

Seit dieser Zeit sind viele neue Meilensteine im Zuge der Durchführung klinischer Studien hinzugekommen [4]:

- 1834

Der Franzose Armand Trousseau etabliert das Konzept verblindeter, placebokontrollierter Studien.

Abb. 1 ▲ James Linds Beschreibung der Behandlungsoptionen von Skorbut („scurvy“). **a** Deckblatt der Publikation [1]; **b** „Studienbeschreibung“ der Publikation [1]

- 1847
Ignaz Semmelweis zeigt an einem Wiener Krankenhaus, dass sich die Fälle von Kindbettfieber durch einfache Hygienemaßnahmen wie Händewaschen bei den Ärzten und Krankenschwestern deutlich reduzieren lassen. Seine Ergebnisse werden nicht allgemein anerkannt.
- 1922
Dem 14-jährigen Kanadier Leonard Thompson wird als erstem Menschen Insulin gegen seine Erkrankung an Typ-1-Diabetes gespritzt. Er ist der einzige Testkandidat.
- 1947
Der amerikanische Militärgerichtshof formuliert als Reaktion auf die Menschenversuche im Nationalsozialismus den Nürnberger Kodex. Wichtigster Grundsatz: Versuchspersonen müssen Tests freiwillig zustimmen.
- 1947
Der British Medical Research Council führt die erste große randomisierte, kontrollierte Studie durch: Es geht

um die Behandlung von Tuberkulose mit Streptomycin [5].

- 1961
Der Skandal um das Schlafmittel Contergan, das Missbildungen bei Ungeborenen verursacht, führt zu weitreichenden Änderungen des Arzneimittelrechts. Für eine Zulassung müssen Pharmafirmen neben der Herstellungsqualität und der Unbedenklichkeit nun auch die therapeutische Wirksamkeit eines Produkts nachweisen und kontrollierte klinische Studien durchführen. Alle beobachteten Nebenwirkungen müssen dokumentiert werden. Zusätzliche präklinische Untersuchungen werden Pflicht.
- 1964
Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebunds formuliert ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Sie betont die besondere Sorgfalt, mit der vorgegangen werden muss, und die Pflicht zu Information und Aufklärung der Probanden und Patienten.

- 1995
Die European Medicines Agency (EMA) wird gegründet. Sie bearbeitet und koordiniert Anträge von Unternehmen, die Arzneimittel im europäischen Wirtschaftsraum verkaufen wollen, und stellt die Genehmigungen hierfür aus.
- 2005–2008
Die Pharmaverbände Europas, der USA und Japans beschließen, die Studienergebnisse für jedermann zugänglich im Internet zu veröffentlichen. Auch geplante bzw. laufende klinische Studien sollen dort auffindbar sein.
- 2013
Die 64. Generalversammlung des Weltärztebunds verabschiedet eine Revision der Deklaration von Helsinki: Der Schutz der Probanden wird weiter gestärkt. Bei Schäden müssen Kompensationen gezahlt werden; der Zugang zum neuen Medikament muss den Teilnehmern auch nach Studienende ermöglicht werden. Placebos sind in Studien aus ethischen Gründen nur erlaubt, wenn dadurch für den Patienten kein zusätzliches Risiko entsteht. Alle Untersuchungen am Menschen sollen veröffentlicht werden.
- 2014
Die Offenlegung klinischer Studien wird Pflicht.

Und auch in der Anästhesiologie wird seit Jahrzehnten um Qualität in der Durchführung klinischer Studien gerungen. Zu einer Zeit, als eine Kontrollgruppe und erst recht das Mitführen eines Placeboarms noch keineswegs eine Selbstverständlichkeit waren, hatte Henry Beecher, seines Zeichens Anästhesist aus Boston, maßgeblichen Anteil an der Untersuchung des Placeboeffekts. Aus den Erkenntnissen zur Wirksamkeit von Placebo, z. B. bei Kopfschmerzen, resultierte bald die Forderung, immer dann, wenn ein etablierter Goldstandard noch nicht vorhanden ist, gegen ein wirkstofffreies Präparat zu testen, um den Effekt, der einer Intervention selber zuzuschreiben ist, herauszufiltern. Beecher war einer der Ersten, die sich mit dem Placebophänomen aus-

einandersetzten. In der unterhaltsam zu lesenden Übersichtsarbeit „Eine kurze Geschichte der klinischen Studie“ führen die Autoren aus: „Als Arzt im Zweiten Weltkrieg in Italien ging ihm aufgrund vieler Verwundeter das Morphin aus; in seiner Verzweiflung verabreichte er den Verletzten Kochsalzlösung und stellte häufig eine schmerzlindernde Wirkung fest. Daraufhin befasste er sich systematisch mit Placebowirkungen. In seinen Versuchen an über 1000 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zeigte sich, dass durchschnittlich 35 % der Patienten auf Placebo ansprechen. 1955 publizierte er seine Ergebnisse im JAMA unter dem Titel ‚The powerful placebo‘ [6], eine der in der Folgezeit am meisten zitierten Arbeiten zu dieser Thematik. Diese trug mit dazu bei, placebokontrollierte Studien zur Untersuchung von Arzneimittelwirkungen zu etablieren“ [7].

In regelmäßigen Intervallen wird anästhesiologische Forschung und hier insbesondere klinische Forschung im Zuge von Erhebungen und Analysen kritisch evaluiert; oft mit dem Ergebnis, dass es so schlecht nicht steht, um die Qualität perioperativer und anästhesiologischer Forschung [8, 9]. Nahezu eine Selbstverständlichkeit stellt heute das Reporting klinischer Studien gemäß anerkannter Empfehlungen, bezogen auf den jeweiligen Studientyp, dar; im Falle der randomisierten klinischen Interventionsstudien dem CONSORT-Statement (für: „Consolidated Statement of Reporting Trials“) in seiner jeweils aktuellen Fassung [10, 11].

Vergleichsweise jung im Kanon der Qualitätsmerkmale ist die Forderung, Studienprotokolle vor Patientenrekrutierung zu publizieren, und mithin auch die aus Sicht der Initiatoren relevantesten Endpunkte [12].

Obwohl die Registrierung selbst nicht ausreicht, um die Qualität der Studie sicherzustellen, bietet sie eine einfache Methode zur Bestimmung der vorgegebenen Hypothesen und Methoden einer Studie, wenn die Studie prospektiv und umfassend registriert wird [13]. Auf diese Weise kann mutmaßlich zumindest die Wahrscheinlichkeit für das Phänomen des „data dredging“ minimiert werden. Data dredging wird durch Wikipedia

definiert als „the misuse of data analysis to find patterns in data that can be presented as statistically significant, thus dramatically increasing and understating the risk of false positives. This is done by performing many statistical tests on the data and only reporting those that come back with significant results“ [14].

Die Forderung des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) zur Vorabveröffentlichung klinischer Studienprotokolle, der sich zunehmend mehr Anästhesiejournale anschließen, trägt mutmaßlich künftig dazu bei, dass veröffentlichte Studien ordnungsgemäß durchgeführt wurden und v. a. im Sinne der Studienplanung und mit Blick auf vordefinierte Endpunkte publiziert werden.

Dies ist zweifelsohne im Sinne des Erkenntnisgewinns und v. a. auch im Sinne derjenigen, die finanzielle Ressourcen für die Durchführung klinischer Forschung bereitstellen; bei öffentlich geförderten Projekten folglich der Steuerzahler.

In der Präsidiumssitzung vom 10./11.04.2018 hat das DGAI-Präsidium die Einrichtung eines eigenen Studienzentrums beschlossen [15]. Dieses Studienzentrum soll der deutschen Anästhesiologie zum Ausbau der wissenschaftlichen Aktivität und zu einer erhöhten nationalen und internationalen Sichtbarkeit dienen. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie hat mit der Gründung des Studienzentrums [16] unmissverständlich klargemacht, dass Erkenntnisfortschritt nur über die Beantwortung klinischer Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien möglich ist.

Einen Weg, den die European Society of Anaesthesiology (ESA) bereits seit längerer Zeit mit dem European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network eingeschlagen hat. Das Clinical Trial Network der ESA bietet Institutionen, Klinikern und Wissenschaftlern eine Infrastruktur, die es ermöglicht, über internationale Grenzen hinweg zusammenzuarbeiten, um die Versorgung von Patienten in den Bereichen Anästhesiologie, Intensivmedizin, perioperative Medizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin zu verbessern. Internationale Netzwerke auf der ganzen Welt haben die Vorteile der Zusammenarbeit

bei der Beantwortung klinisch relevanter Forschungsfragen aufgezeigt. Allen voran sind hier die Forschungsnetzwerke der Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG; [17]) zu nennen, oder in Australien die Initiative Evidence-Based Perioperative Medicine [18].

Welchen Vorteil haben nun Sie, als Leser von der Publikation klinischer Studienprotokolle im Bereich Anästhesiologie?

- Sie erfahren von Studienprojekten und gegenwärtigen Forschungsschwerpunkten der klinischen Anästhesiologie in Deutschland.
- Sie können aktiv an klinischen Studienprojekten teilnehmen, z. B. wenn sie als klinische Einrichtung Patienten der adressierten Patientenpopulation versorgen.
- Sie erfahren, welcher Kollege mit welchen Themengebieten klinisch-wissenschaftlich befasst ist.
- Sie erhalten Einblick in klinische Fragen, die möglicherweise bald eine Antwort auf einem besseren Niveau ermöglichen, als dies bislang der Fall ist.
- Sie bekommen Einblick in aktuelle Kontroversen zu klinischen Fragen, denn diese sollen ja oft in klinischen Studien aufgelöst werden.
- Sie erlangen Kenntnisse zu Stärken und Limitationen auf methodischer Seite, die zur kritischen Beurteilung von klinischen Studienergebnissen – und damit im Rahmen der so wichtig gewordenen Praxis einer evidenzbasierten Medizin – unerlässlich sind.

Bereits um 1023 formulierte der persische Arzt und Gelehrte Avicenna in seinem Lehrbuch *Kanon der Medizin* bestimmte Regeln und Prinzipien, die beim Test neuer Heilmittel zu beachten seien. Zum Beispiel müsse die Wirkung eines Medikaments bei vielen Patienten zu beobachten sein, nicht nur bei einem, denn das wäre Zufall. Und Carl Caspar von Siebold (1736–1807), ordentlicher Professor der Anatomie, Chirurgie und Geburtshilfe am Juliuspspital Würzburg, forderte als ärztliches Grundprinzip: „... es [sei] die Pflicht, den Kranken so bald und sicher zu heilen, als es nur immer möglich ist“.

In dieser Mission sind klinische Studien ein unerlässliches Armamentarium. Und vieles hat sich zum Guten gewendet, wenn es um den Wert klinischer Studien im Sinne eines „*unbiased, relevant, and reliable assessment in health care*“ geht [19]. Aber es gibt trotz eines unzweifelhaften Fortschritts in den vergangenen Dekaden, hier möchten wir uns ebenfalls den Worten des Editorials von Ian Chalmers anschließen, „plenty of scope for doing better“ [19].

Dies zu diskutieren, sind Sie herzlich aufgerufen. Und natürlich auch dazu, sich in einer vereinten Anstrengung aktiv an klinischen Studienvorhaben (im Rahmen der Zentrumsbeteiligung an der Rekrutierung in klinischen Studienvorhaben) zu beteiligen.

In diesem Sinne wünschen wir eine bereichernde Lektüre des ersten Studienprotokolls in dieser neuen Serie, dem Studienprotokoll der LIBERAL-Studie [20]. Beurteilen Sie selbst, ob mit den Ausführungen im Protokoll [21] der Maxime von Dough Altman „to maximise the benefit to society, you need to not just do research but do it well“ nachgekommen wurde. Abschließend sei gesagt, dass auch für diese Studie gilt: Weitere Zentren können sich noch beteiligen [22]!

Ihr

Prof. Dr. Peter Kranke & Prof. Dr. Patrick Meybohm

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Meybohm

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg,
Deutschland
Meybohm_P@ukw.de

Interessenkonflikt. P. Meybohm ist Initiator und Leiter der LIBERAL-Studie. P. Kranke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lind J (1757) A treatise on the scurvy: in three parts, containing an inquiry into the nature, causes, and cure, of that disease: together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. <https://archive.org/details/treatiseonscurvy00lind/page/n5/mode/2up>. Zugriffen: 14. März 2020

2. ECRAN (2020) Sail along with James Lind! <http://www.ecranproject.eu/en/node/10>. Zugriffen: 15. März 2020
3. Cultural Heritage Group, Uppsala University Library (2013) Archives du mot-clef Gustav III. <https://uppsalalibraryculturalheritage.wordpress.com/tag/gustav-iii/>. Zugriffen: 14. März 2020
4. Brand Eins (2020) Wirkungsweisen: Die Geschichte der klinischen Forschung. <https://www.brandeins.de/corporate-publishing/hilfe/hilfe-klinische-studien/wirkungsweisen>. Zugriffen: 14. März 2020
5. Doll R (1998) Controlled trials: the 1948 watershed. *BMJ* 317:1217–1220
6. Beecher HK (1955) The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 159(17):1602–1606
7. Kleist P, Zerbin Kleist C (2005) Eine kurze Geschichte der klinischen Studie. *Schweiz Arztztg* 86(44):2475–2482
8. Pua HL et al (2001) An evaluation of the quality of clinical trials in anesthesia. *Anesthesiology* 95:1068–1073
9. Todd MT (2001) Clinical research manuscripts in Anesthesiology. *Anesthesiology* 95:1051–1053
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c332
11. CONSORT (2020) Webpräsenz. <http://www.consort-statement.org/>. Zugriffen: 15. März 2020
12. Weibel S, Elia N, Kranke P (2016) The transparent clinical trial: Why we need complete and informative prospective trial registration. *Eur J Anaesthesiol* 33(2):72–74
13. Smith SM, Dworkin RH (2018) Prospective clinical trial registration: not sufficient, but always necessary. *Anaesthesia* 73(5):538–541
14. Wikipedia (2020) Data dredging. https://en.wikipedia.org/wiki/Data_dredging. Zugriffen: 15. März 2020
15. Rossaint R et al (2018) Etablierung eines DGAI-Studienzentrums. *Anasth Intensivmed* 59:684–686
16. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2020) Das Studienzentrum der DGAI. <https://www.dgai-studienzentrum.de/>. Zugriffen: 15. März 2020
17. Canadian Critical Care Trials Group (2020) Webpräsenz. <https://ccctg.ca/>. Zugriffen: 15. März 2020
18. Evidence Based Perioperative Medicine (2020) Webpräsenz. EBPOM.org. Zugriffen: 15. März 2020
19. Chalmers I (1998) Unbiased, relevant, and reliable assessments in health care. Important progress during the past century, but plenty of scope for doing better. *BMJ* 317:1167–1168
20. Schlesinger T, Studiengruppe „LIBERAL“ (2020) Liberale Transfusionsstrategie zur Prävention von Sterblichkeit und anämieassoziierten, ischämischen Ereignissen bei älteren, nicht-herzchirurgischen Patienten – LIBERAL-Studie. *Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00752-3>
21. Meybohm P et al (2019) Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients—the study design of the LIBERAL-trial. *Trials* 20(1):101
22. LIBERAL-Studie (2019) Webpräsenz. <https://www.liberal-trial.de/>. Zugriffen: 15. März 2020

Was bedeutet eigentlich das CrossMark-Logo am Beitrag?

Springer kennzeichnet seine Online-Zeitschriftenartikel mit dem CrossMark-Logo.

CrossMark ist ein Kennzeichnungsservice von CrossRef. Die Beiträge sind so markiert, damit der Leser sofort erkennen kann, ob ihm die letzte und aktuell gültige Ausgabe eines Beitrags vorliegt.

CrossMark ist eine Initiative mehrerer Verlage, die Lesern von Zeitschriften einen einheitlichen Standard liefern wollen, damit sie die jeweils gültige und aktuellste Ausgabe eines Artikels oder einer anderen Veröffentlichung bekommen. Durch das Markieren mit dem CrossMark-Logo verpflichtet sich Springer, die Inhalte immer auf dem aktuellsten Stand zu halten und den Lesern anzuzeigen, wann und ob Änderungen an dem Beitrag vorgenommen worden sind.

Der Kennzeichnungsservice CrossMark gibt Wissenschaftlern die Gewissheit, dass sie die jeweils aktuellste und somit die letztlich gültige Fassung eines Dokuments lesen. Durch einen einfachen Klick auf das CrossMark-Logo eines Artikels in der HTML-Version öffnet sich die Statusbox mit dem Hinweis, ob es sich hier um die letzte Fassung handelt oder ob Änderungen vorgenommen werden mussten. Dies könnten Verweise auf ein Erratum oder einen zurückgezogenen Artikel sein. Der Zugang zu CrossMark-Informationen muss von Verlagsseite kostenfrei möglich sein.

Mehr Informationen zum CrossMark-Service unter www.crossref.org