



Interview

Prof. Christoph Correll: „Die Qualität von Studien wird häufig nicht überprüft, sondern als gegeben hingenommen.“

Am 5. Oktober startet in Potsdam der 21. Deutsche Kongress für Versorgungsforschung (DKVF) 2022. Er steht in diesem Jahr unter dem Motto „Versorgungsforschung – Nutzen für die klinische Praxis. Potentiale und Perspektiven“. Zu den Kernthemen des Kongresses zählt die Frage, wie sich medizinisches Wissen überprüfen lässt. Prof. Dr. Christoph Correll ist Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters an der Charité Berlin sowie Professor für Psychiatrie und Molekularmedizin an der Zucker School of Medicine in New York und Keynote-Sprecher beim DKVF 2022. Im Interview geht er auf die Schwachstellen bei der Durchführung von Metaanalysen und ihre Auswirkungen auf die Patientenversorgung ein.

Herr Professor Correll, randomisiert-kontrollierte klinische Studien, sogenannte RCTs, gelten derzeit als der Goldstandard, um die Wirksamkeit einer Behandlung im Vergleich zu einer anderen zu validieren. Effekte, die in solchen RCTs festgestellt wurden, bilden daher den Kern der Evidenz für die Zulassung eines Medikaments oder eine Leitlinienempfehlung. Wie verlässlich ist diese Evidenz?

Prof. Correll: Meist verlassen wir uns nicht auf einzelne Studien, sondern auf Metaanalysen oder auf Netzwerk-Metaanalysen, in denen mehrere RCTs zusammengefasst werden. Durch die Zusammenführung der Studiendaten, so die Idee, steigt die Verlässlichkeit der Aussagen, die sich aus den Studien ableiten lassen. Allerdings hat dieses Vorgehen auch seine Schwächen. Das jedenfalls zeigte sich in einem von uns durchgeführten Umbrella-Review. Wir fragten dabei nach der Wirksamkeit der Medikamente, die bei einer Schizophrenie ergänzend verabreicht werden, wenn Antipsychotika allein nicht wirken. Bei der Auswertung des vorhandenen Studienmaterials stellten wir fest, dass die Effektstärken einiger Therapien zum Teil hoch waren. In unserem Review waren insgesamt 14 verschiedene Therapien wirksamer als die Placebo-Augmentation von Antipsychotika im Kontrollarm. Keine dieser Therapien ist bislang zugelassen, obwohl man anhand der Metaanalyse doch annehmen sollte, dass der Beweis für die Wirksamkeit erbracht war.

Wie kann das sein?

Prof. Correll: Es stellte sich heraus, dass viele der Studien, die als Grundlage für die Metaanalyse herangezogen wurden, keine hohe Qualität aufwiesen. Sie waren häufig klein mit einem positiven Ergebnis. Hier zeigte sich ein Publikations-Bias: Studien mit positiven Outcomes sind besser publizierbar und deshalb leichter zugänglich als Studien mit einem negativen Effekt. Bei den Metaanalysen, die den Schluss zuließen, dass das Medikament wirkt, wurde dieses Ergebnis fast nie durch die größte Studie bestätigt. Das ist ein Problem. Denn wir betreiben bei der Durchführung von Meta- oder Netzwerkmetaanalysen einen hohen Aufwand. Der ist jedoch nutzlos, wenn die zugrundeliegenden Studien in größerem Ausmaß qualitative Mängel aufweisen.

Haben Sie bei Ihrer Analyse noch weitere Schwachstellen identifizieren können?

Prof. Correll: Ja, in vielen Metaanalysen wurden häufig nur die Mittelwerte über alle Patient*innen betrachtet. Es kann aber auch sein, dass ein Medikament bei einer kleineren Unter-Gruppe von

Patient*innen sehr gut wirkt, aber nicht bei allen. Oder dass es sogar eine Gruppe gibt, die sehr viel schlechter auf das Mittel reagiert. Außerdem wurden Dosiseffekte vielfach nicht untersucht. Wenn in einer Studie die Behandlung die Vergleichstherapie im Verhältnis zum Verum unterdosiert eingesetzt wird, dann schneidet das Verum natürlich vergleichsweise besser ab.

Wir brauchen viel mehr Patient-Level-Metaanalysen, Diese Forderung setzt größere randomisierte qualitativ hochwertige Studien voraus, in denen die Wirkung einer Intervention in Patient*innen-Subgruppen untersucht werden kann. Ferner sollten Metaanalysen nicht nur Studien, sondern auch Patient*innen poolen, damit wir Evidenz generieren können, die dem oder der individuellen Patient*in sowie anderen ähnlichen hilft.

Nach welchen Subgruppen würden Sie differenzieren wollen?

Prof. Correll: Es geht um Subgruppen, die den behandelnden Ärzt*innen im Behandlungsalltag begegnen: Ersterkrankte, Patient*innen in einer frühen Phase ihrer Erkrankung, Männer oder Frauen, Menschen, die auf ein erstes Medikament nicht oder nur teilweise angesprochen haben, Patient*innen mit komorbidem Substanzabusus, oder die, die als therapieresistent gelten. Diese Gruppen sind in den Zulassungsstudien üblicherweise nicht berücksichtigt.

Diese Schwächen wirken sich sicher auch auf die Leitlinienentwicklung aus. Müssen wir dort Anpassungen vornehmen?

Prof. Correll: Derzeit wartet man mit einer Aktualisierung einer Leitlinie zu lange. Dadurch häuft sich ein großer Berg an neuen Studien an, der kaum in einer angemessenen Zeit bewältigbar ist. Besser, man verständigt sich auf Living-Metaanalysen. Das bedeutet: Ist eine gewisse kritische Masse an neuen Studien in einem bestimmten Bereich erreicht, dann wird nur dieser Bereich aktualisiert, ohne das gesamte Feld neu aufzurollen und Zeit zu vergeuden. Living-Metaanalysen sind die Zukunft.

Bei vielen klinischen Fragestellungen fehlen Studien gänzlich. Wer soll diese Studien initiieren? Und vor allem, wer finanziert sie?

Prof. Correll: Denkbar wäre zum Beispiel, dass die regulatorischen Behörden eine Medikamentenzulassung nur unter der Bedingung erteilen, dass das einreichende Pharmaunternehmen einen bestimmten Teil seiner Einnahmen für Forschung bereitstellt. Diese Gelder könnten dazu verwendet werden, um medizinische Innovationen in die wirkliche reale Welt der Versorgung zu übertragen und die Wissenslücken zu schließen, die in Zulassungsstudien offengeblieben sind. Die nötigen Studien und Untersuchungen sollten von unabhängigen Forschungseinrichtungen durchgeführt werden. Davon würden alle Stakeholder profitieren: die Behörden, die eine Zulassung vergeben haben, ohne die Wirkung eines Medikaments in allen Subpopulationen zu kennen, ebenso wie Behandler*innen und Patient*innen. Und Pharmaunternehmen erhalten so neue Daten über ihre Wirkstoffe, die auf dem Weg zur Präzisionsmedizin nützlich sein können.

Offen bleibt die Frage, welche Wissenslücken im Sinne der Patient*innen am dringlichsten geschlossen werden müssen. Wie sollte man da Ihrer Meinung nach vorgehen?

Prof. Correll: Eine Priorisierung muss durch viele Stakeholder gleichzeitig geschehen: Patient*innen- und Angehörigenvertreter*innen, klinisch tätige Ärzt*innen und Krankenkassen. Dazu kommt die Versorgungsforschung. Sie wird benötigt, um herauszufinden, in welchen Patient*innen Medikamente oder Therapieformen wie wirken – unter Real-World-Bedingungen.

Versorgungsforschung braucht gute Datenquellen, z. B. aus Forschungsregistern oder aus Routinedaten. Gibt es die im Fall von psychischen Erkrankungen?

Prof. Correll: Im Gegensatz zum den skandinavischen Ländern existieren Deutschland leider sehr wenige Forschungsregister im Bereich der Psychiatrie und Psychotherapie. Wir brauchen zudem eine strukturierte Datenerfassung, die es erlaubt, Patientenoutcomes sowie Bewertungsskalen aus der klinischen Psychologie und Psychiatrie abzubilden. Idealerweise würde man die Daten, die für die Klinik genutzt werden, gleichzeitig auch anonymisiert und strukturiert in einer Datenbank ablegen, die zu Forschungszwecken genutzt werden kann.

Sie sprachen über die Leitlinienentwicklung. Sollte die Ihrer Meinung nach auf internationaler oder doch eher auf nationaler Ebene vorangetrieben werden?

Prof. Correll: Wir sollten uns Hybridmodelle überlegen. Die Evidenz aus randomisierten Wirksamkeits-Studien ist unabhängig vom Versorgungskontext. Bei der Sichtung dieser Daten könnte man sich auf eine Forschergruppe verständigen, die länderübergreifend tätig ist und die Studienlage kontinuierlich beobachtet. Anders ist die Situation, wenn es um kulturspezifische oder gesundheitssystem-abhängige Aspekte, wie z.B. die Implementierung einer Leitlinie geht. Dort spielen viele länderspezifische Erwägungen eine Rolle: Welche diagnostischen Untersuchungen, welche personellen Ressourcen, welche Therapieformen stehen in einem Land überhaupt zur Verfügung? Hier wird länderspezifisches Expertenwissen und eine dementsprechend adaptierte Herangehensweise benötigt, um die internationale Leitlinie entsprechend um diese Bereiche zu ergänzen.

Trotzdem kann die Umsetzung einer Leitlinienempfehlung immer noch an den Widerständen im Gesundheitswesen scheitern.

Prof. Correll: Das ist richtig. Deshalb brauchen wir auch definitiv Antworten auf die Frage, wie die Umsetzung einer Leitlinienempfehlung in einem bestimmten Land und Versorgungskontext gut gelingen kann. Auch dabei setze ich große Hoffnungen auf die Versorgungsforschung. Ich freue mich sehr auf den Deutschen Kongress im Oktober in Potsdam, wo wir diese komplexe Thematik mit den Kongressteilnehmer*innen diskutieren wollen.

Vielen Dank für das Gespräch!