



Ergebnis signifikant, aber nicht relevant?

MCID in COPD-Studien

Statistische Signifikanz bzw. $p < 0,05$ ist der heilige Gral, erst wenn Signifikanz erreicht wird, ist eine Publikation möglich. Ob diese statistisch signifikante Änderung für den Patienten eine erkennbare Veränderung mit sich bringt, bleibt oft dahingestellt. Ob sie von klinischer Relevanz ist, müssen die behandelnden Ärzte oft alleine aufgrund ihrer Erfahrung entscheiden.

Patienten mit COPD entsprechen einem äußerst heterogenen Patientenkollektiv, sind meist multimorbide, sodass verschiedenste pathophysiologische Faktoren den Krankheitsverlauf definieren. Diese reichen von der Atemwegsobstruktion, der Zerstörung von Lungengewebe und Verlust der Alveolen, über vermehrte Mukussekretion bis hin zu muskulärem Katabolismus, pulmonaler Kachexie, Osteoporose, kardiovaskulären und systemischen Veränderungen. Deshalb gilt es für den Arzt, der Studienergebnisse interpretiert, folgende Fragen zu beantworten:

- Sind die gemessenen Parameter verlässlich (intra- und interindividuelle Reproduzierbarkeit)?
- Kann die Intervention diesen Parameter überhaupt entsprechend beeinflussen?
- Sind die Verbesserungen für den Patienten erkennbar?
- Sind sie für seine Lebensqualität relevant?
- Sind sie für seine Prognose relevant?

Maß für klinische Bedeutsamkeit gesucht

Number Needed to Treat: Besser als $p < 0,05$ gibt uns die NNT (Number Needed to Treat) Auskunft über die klinische Relevanz. Hierbei handelt es sich um „die Anzahl der Patienten, die ich behandeln muss, um bei einem Patienten einen Benefit zu erlangen“. Diese wird in Studien nur selten angegeben, stattdessen rettet man sich mit relativer Risikoreduktion hin zu einer statistischen Signifikanz.

Der Begriff MCID (Minimal Clinically Important Difference), der minimale für den Patienten und Arzt klinisch bedeutsame Unterschied, wurde vor einigen Jahren geprägt. Es gab 2005 ein „invited“ Symposium zu die-

sem Thema am Beispiel der COPD in einem pneumologischen Journal, 2008 erfolgte eine Zusammenfassung der neuen Arbeiten in einem Review mit dem Titel: „Studienendpunkte bei der COPD: MCID“. Es wurde versucht, für einige wichtige Parameter einen MCID zu definieren (> Tab.).

MCID wichtiger COPD-Endpunkte

Lungenfunktion: Die erniedrigte **FEV₁** ist mit einer erhöhten Gesamtleblichkeit assoziiert, korreliert aber schlecht mit dem Dyspnoempfinden, der physischen Leistungsfähigkeit und dem Gesamtstatus des Patienten mit COPD. Deshalb wurde in den letzten Jahren der Versuch unternommen, andere Parameter zu definieren (z. B. BODE-Index), die den Krankheitsverlauf und die Prognose besser definieren. Entsprechend den Empfehlungen der ATS und ERS sollte ein Medikament in Kurzzeitstudien (Wochen) eine Verbesserung von 20 % erreichen, bei Langzeitstudien von 15 %. In Wahrheit gilt ein FEV₁-Abfall von 20 ml in einem Jahr als

physiologisch, bei COPD ist von 60–100 ml auszugehen, somit wäre bereits eine Reduktion des FEV₁-Abfalls ein Erfolg. Bei der akuten Exazerbation ist im Gegensatz dazu eine geringe Verbesserung von ca. 100 ml als klinisch relevant anzusehen. Für die Diffusionskapazität (DLCO) und andere Lungenfunktionsparameter wurde noch kein MCID definiert.

Belastungstests: Spiroergometrien liefern umfangreiche und wichtige physiologische Parameter bei COPD. Fahrradbelastungen sind weniger belastend als Laufbandergometrien, es sind jedoch koordinative Fähigkeiten gefragt und sie entsprechen nicht der Belastung im Alltag. Deshalb hat sich auch aufgrund der Verfügbarkeit der **6MWT** (6 Minutes Walking Test) durchgesetzt. Er wird mit Dyspnoe-Fragebögen kombiniert (siehe unten) und korreliert gut mit der VO_{2max} der Spiroergometrie, jedoch schlecht mit der FEV₁. Der MCID wurde zunächst mit einer Verbesserung von > 54 m definiert, 2008 auf > 37 m nach unten korrigiert. ➔

Tab.: Vorgeschlagene minimale Veränderung, ab der eine klinisch bedeutsame Veränderung bemerkbar ist (MCID)

Ergebnisparameter	Vorgeschlagener MCID
FEV ₁	100 ml
submaximaler Belastungstest	≥ 1,75 Minuten
6-Minuten-Gehtest	> 37 Meter
Transition-Dyspnoe-Index (TDI)	1 Einheit
Borg-Skala	2 Einheiten
Visual Analogue Scale (VAS)	10–20 mm (von 100 mm)
St. George's Respiratory Questionnaire	4 Einheiten
Chronic Respiratory Questionnaire	0,5 Einheiten
Quality of well-being scale	≥ 0,03 Einheiten
Exazerbationen	Veränderung um 20 % bei häufigen Exazerbationen (z. B. ≥ 3/Patienten/Jahr) oder 1 Exazerbation/Jahr

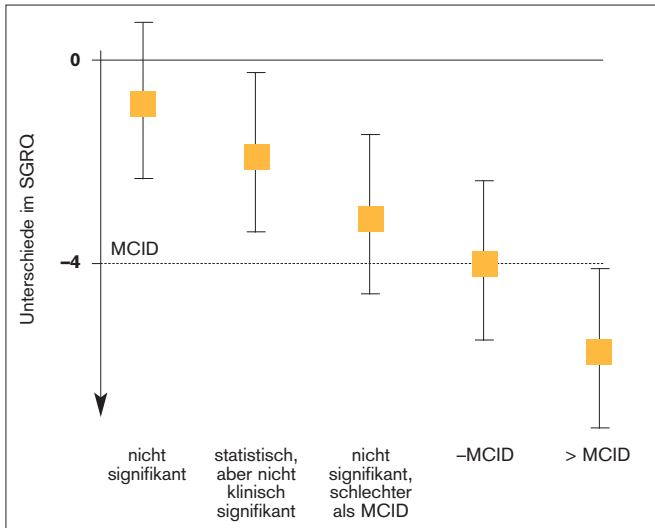


Abb.: Bei den Lebensqualitätsfragebogen für COPD-Patienten St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) wird ab einer Reduktion von 4 Punkten eine für den Patienten spürbare Verbesserung (MCID – Minimal Clinically Important Difference) angenommen.

Dyspnoe: An Dyspnoe-Tests liegen der MRC (Medical Research Council), der BDI und TDI (Baseline/Transition Dyspnea Index) und der CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) vor. Für die Beurteilung der Dyspnoe bei Belastung (Spiro-/Ergometrie oder 6-Minuten-Geh-test) werden die BORG-Skala sowie die VAS (Visual Analogue Scale) herangezogen.

- Der MRC wird nicht empfohlen, da er sich bei Exazerbationen nicht eignet.
- BDI und TDI sind gut validiert und reproduzierbar, der BDI/TDI-Index diskriminiert auch bei Exazerbationen. Ein Unterschied von einer Einheit wurde als MCID definiert.
- Der CRQ ist ähnlich zu bewerten wie BDI/TDI, zusätzlich liegt eine validierte deutsche Version vor. Weiters besteht eine gute Korrelation zum SGRQ (Saint Georges Respiratory Questionnaire), der Therapieerfolg ist mittels CRQ jedoch besser zu bestimmen, was ihn für Therapiestudien interessant macht. Ein Unterschied von 0,5 wurde als MCID definiert.
- BORG und VAS sind gut validiert (MCID > Tab.).

Lebensqualität: Mit Hilfe von Fragebögen wie dem SGRQ (Saint Georges Respiratory Questionnaire) wird versucht, die Lebensqualität und somit den Einfluss von Interventionen auf den Patienten zu objektivieren. Metaanalysen ergaben, dass ein Abfall von 4 Punkten einer für den Patienten wahrnehmbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus entsprach. Deshalb wurde der MCID als -4 definiert, wobei hier auch der Mittelwert und die Standardabweichung mit berücksichtigt wurden, wie in der > Abb. zu sehen ist.

Exazerbationen: Exazerbationsfrequenz und -schwere sind bei Patienten mit COPD prognostisch von Bedeutung, die Letalität liegt je nach Schweregrad bei 3–10 %, bei Intensivpflichtigkeit sogar bei 40 % und steigt mit zunehmendem Alter. Exazerbationen variieren saisonal, sodass Ergebnisse erst bei einer Studiendauer von einem Jahr

Aussagekraft haben. Sie bestimmen aber natürlich auch die Lebensqualität und sind sozioökonomisch von Bedeutung. Deshalb wurde als Therapieziel und MCID die Senkung von einer schweren Exazerbation/Jahr definiert, für klinische Studien scheint auch eine Reduktion von 20 % im Vergleich zur Placebogruppe eine sinnvolle Grenze zu sein.

Die Letalität ist klarerweise der wichtigste Endpunkt, bisher konnte keine pharmakologische Intervention eine gegenüber Placebo signifikante Senkung dieses Parameters nachweisen, wenn man von der Langzeitsauerstofftherapie unter bestimmten Umständen absieht.

Weitere Studienendpunkte wie Muskelkraft, Atemmuskulatur, BMI, Fat-free Body Mass und andere sind noch nicht bzgl. eines möglichen MCID validiert.

FAZIT: Der Versuch, klinische Relevanz anhand von Konzepten wie dem MCID zu definieren, ist zu begrüßen, befindet sich aber erst am Anfang. Deshalb sind die minimal relevanten Verbesserungen als Vorschläge zu sehen, deren Entwicklung im Fluss begriffen ist. Sie geben dem interessierten Leser klinischer Studien jedoch einen Anhaltspunkt, ob es sich um eine Intervention handelt, die für den Patienten eine spürbare Verbesserung bringen könnte. ■

Jahrestagung 2009
der österreichischen
Gesellschaft für Pneumologie

„Die Lunge im Zentrum“
Salzburg Congress
11.–13. Juni 2009

Hauptthemen:

- Niere und Lunge
- Verdauungstrakt und Lunge
- Komorbiditäten
- Interventionelle Pneumologie

Österreichische Gesellschaft
für Pneumologie

Infos und Programm:
www.ogp.at