

9. Brief

9. Pharmako-Epidemiologie

Liebe Philine, Sie berichten von einer 43jährigen Patientin, die an Harnblasenkrebs erkrankt ist. Die Urologen führen den Krebs auf Phenazetin zurück. Daraufhin haben Sie die Patientin befragt. Sie gibt an, seit 22 Jahren so etwa alle 8 Tage eine Tablette zu 0,5 g genommen zu haben. Daraus haben Sie errechnet, daß die Patientin in 22 Jahren rund 500 g Phenazetin verbraucht haben muß. Jetzt fragen Sie: „Reicht diese Gesamtdosis aus, um einen Harnblasenkrebs zu verursachen?“

Vor einer Antwort muß ich Ihnen die Geschichte der Pharmako-Epidemiologie erzählen. Dabei werden Sie reichlich Gelegenheit haben, sich zu wundern; vieles wird Ihnen vorkommen wie im Roman.

9.1. Massachusetts:

Dieser US-Bundesstaat hat eine lange Tradition im öffentlichen Gesundheitswesen. Schon 1812 hat man in der Hauptstadt Boston das New England Journal of Medicine begründet. Etwa um 1845 stellt der Staat Gesundheitsinspektoren an, die sich um die Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu kümmern haben. Vor allem hat der Anstaltspsychiater Edward JARVIS von 1840 bis 1885 alle stationären Aufnahmen in psychiatrische Anstalten sorgfältig dokumentiert. JARVIS war von 1852 bis 1882 Präsident der American Statistical Association; dieses Amt mag zur Transparenz und Nachprüfbarkeit von JARVIS' Daten beigetragen haben. Schließlich liegt auch Framingham in Massachusetts.

In Boston steht die Wiege der Pharmako-Epidemiologie; sie konnte erst zu Beginn der 70er Jahre entstehen. Erst zu dieser Zeit waren die EDV-Anlagen so leistungsfähig, daß sie eine Fülle von Daten eines einzelnen Patienten speichern und auswerten konnten.

Die Pharmako-Epidemiologie stützt sich nahezu ausschließlich auf Fall-Kontroll-Studien. Da wir bisher das Glück hatten, uns nur mit prospektiven Studien zu beschäftigen, muß ich Ihre Kenntnisse aus Vorlesungen und Übungen hier wieder auffrischen.

9.2. Fall-Kontroll-Studien:

Bei solchen Studien sammelt man Patienten mit einer bestimmten Krankheit, z. B. Krebs, als Fälle und sucht dazu passende Patienten ohne Krebs als Kontrollen. Durch geeignete Interviews oder Fragebogen ermittelt man retrospektiv – also nachträglich, – ob und welche Medikamente Fälle und Kontrollen eingenommen haben. Um sicherzustellen, daß Fälle und Kontrollen vergleichbar sind, benutzt man die sogenannten „matched pairs“. Dazu sucht man für jeden Fall (mindestens) eine Kontrolle, die ihm nach Alter, Geschlecht, Wohnort, Krankenhaus, Jahr der stationären Aufnahme und Einkommen gleichen soll. Wählt man pro Fall eine Kontrolle, spricht man von 1 : 1 matched pairs; es gibt aber auch 1 : 2, 1 : 4 oder 1 : 8 matched pairs, je nachdem, ob die Fälle an einer seltenen Krankheit leiden oder nicht.

Da man die Fälle niemals randomisiert aus einer definierten Grundgesamtheit auswählt, sind die Fälle auch nicht repräsentativ; außerdem wissen Sie nie, auf welche Grundgesamtheit Sie etwaige Ergebnisse verallgemeinern sollen. Schließlich steuern die Fälle die Zusammensetzung der Kontrollpopulation: sind zahlreiche Hochbetagte unter den Fällen, dann besteht auch die Kontrollpopulation überwiegend aus Hochbetagten.

Im Geiste sehe ich schon, wie Sie Ihren Kopf schütteln. Sie denken an die Grundsätze der Versuchsplanung für kontrollierte klinische Studien und fragen sich: „Warum tut die klinische Versuchsplanung alles, um die Vergleichbarkeit von Test- und Kontrollgruppe sicherzustellen? Kommt es denn auf die Vergleichbarkeit etwa der Geheilten und der Nicht-Geheilten an? Wenn wir Nebenwirkungen eines Medikaments erkennen wollen, müssen doch Patienten, die das

1803-1884)

Case-control study

retrospektive Untersuchung einer Stichprobe!

gleichzeitige Paare

3. Abschnitt

matched pairs

a = exponiert gesund
 b = exponiert krank
 c = nicht exp. gesund
 d = nicht exp. krank

$$OR = \frac{b \cdot d}{c \cdot a} = \frac{\frac{b}{a}}{\frac{c}{d}}$$

Medikament nehmen, vergleichbar sein mit Patienten, die das Medikament *nicht* nehmen. Sonst erhalten wir mit Sicherheit *vermengte Effekte*.“ Und sehen Sie, Philine, damit haben Sie den wunden Punkt bereits getroffen.

Freunde retrospektiver Studien loben die Vorteile dieses Vorgehens überschwänglich: die Studien beanspruchen wenig Zeit und geringe Kosten; außerdem kann man bei seltenen Krankheiten gar nicht anders arbeiten. Das ist alles richtig, aber noch kein Grund für eine Fall-Kontroll-Auswertung. Selbst, wenn man Daten retrospektiv erhebt, ist der Vergleich zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten die einzig zulässige Auswertungsmethode. Und dafür müssen Exponierte und Nicht-Exponierte vergleichbar sein. Damit haben wir stillschweigend einen Fachausdruck eingeführt: Exposition ist in der Pharmako-Epidemiologie der Oberbegriff für die Einnahme des Medikaments unter Prüfung. Geht es z. B. um Phenazetin, dann spricht man von der Exposition gegenüber Phenazetin.

Das Risiko, als Exponierter eine bestimmte Nebenwirkung zu erleiden, mißt man in der Pharmako-Epidemiologie meistens mit der Odds-Ratio. Dabei interpretiert man wie folgt:

1. Ist die Ratio größer als 1, dann ist die Exposition schädlich; sie bewirkt also die Nebenwirkung.
2. Ist die Ratio etwa gleich 1, dann ist die Exposition neutral.
3. Ist die Ratio kleiner als 1, dann ist die Exposition protektiv; sie beugt also der Nebenwirkung vor.

Im Fall 1 interpretiert man auch so: ist die Ratio z. B. gleich 4, dann ist das Risiko, die Nebenwirkung zu erleiden, viermal größer für Exponierte als für Nicht-Exponierte. Diese Interpretation erinnert Sie an die Tab. 2.2. S. 12

9.3. Rauwolfia-Alkaloide (Inholide Schlangenhaut-Aesoleide)

Zu Beginn der 70er Jahre richtet man in Boston eine Medikamenten-Überwachungs-Einheit (Drug Surveillance Unit) für alle Krankenhäuser der Stadt ein. Im September 1974 veröffentlichen die Überwacher eine Arbeit des Inhalts: Frauen, die Rauwolfia-Alkaloide einnehmen, haben ein dreieinhalbfach größeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als die Kontrollen.

Wie kommen die Überwacher zu dieser Aussage? Sie haben 150 Frauen erfaßt, die unter der Diagnose Brustkrebs erstmals stationär aufgenommen worden sind. Für das „matching“ benutzen die Überwacher nur die Kriterien „Alter plus/minus 5 Jahre“ und „Aufnahmekrankenhaus“. Unter diesen Kriterien werden den 150 Fällen nach Zufall 600 Patientinnen aus allgemeinchirurgischen und 600 Patientinnen aus medizinischen Abteilungen „zugemischt“. Auf den medizinischen Abteilungen kommen 5200 Frauen als potentielle Kontrollen in Betracht; bevor jedoch der Zufall tätig werden kann, selektieren die Überwacher von den 5200 Frauen 1686 weg, weil sie an einem Krebs anderer Organe, an Herzkeislauf- oder an Gallenblasenkrankheiten leiden.

Wie Sie wissen, verwendete man 1974 Rauwolfia-Alkaloide hauptsächlich als Antihypertonika; zusätzlich hatten die Überwacher beobachtet, daß Gallenblasen-Patientinnen in Bostoner Krankenhäusern ungewöhnlich häufig Rauwolfia-Alkaloide einnahmen.

Die Folgen dieser Selektion sind Ihnen jetzt klar: auf allgemeinchirurgischen Stationen wird kaum eine Patientin Rauwolfia-Alkaloide einnehmen. Wenn die Überwacher alle Herzkeislauf-Patientinnen wegselektieren, dann fallen auch alle Hypertonikerinnen aus der Kontrollgruppe heraus. Da die Hypertonie altersabhängig ist, verschwinden vermutlich Frauen höheren Alters aus der Kontrollgruppe. Schließlich verschwinden auch Gallenblasen-Patientinnen; dadurch sind Rauwolfia-Verbraucherinnen weitgehend aus den Kontrollen ausgemerzt. Welche Odds-Ratio die Überwacher auch immer berechnen mögen, sie wird unter dieser Selektion deutlich größer als 1 sein.

Tab. 9.1. zeigt Ihnen die Ergebnisse der Überwacher:

atr:

Krebserkrankung
 Chronische Erkrankung = Goldsch. Erbk.
 Relative Chance = "Anoxiekrankheit"
 Quotenverhältnis

Notwendig!

Reagenz



Tab. 9.1. Berechnung der Odds-Ratio für das Risiko, als Rauwolfia-Verbraucherinnen (Exponierte) an Brustkrebs zu erkranken.

Rauwolfia (Exposition)	Brustkrebs		Summe
	Ja (Fälle)	Nein (Kontrollen)	
Ja	11 <i>a</i> 11	21 <i>b</i> 26	37
Nein	12 <i>c</i> 139	22 <i>d</i> 1174	1313
Summe	150 <i>f</i>	(600+600) 1200	1350

Odds-Ratio: $(11 \times 1174) / (139 \times 26) = 12\ 914 : 3614 = 3,57$

Quelle: JICK et al. (1974).

Diese Tab. erinnert Sie irgendwie an Tab.2.2. ^{5,12} Tab.9.1. rechnet jedoch mit den inneren 4 Feldern. Die Indizes 11, 12, 21 und 22 kennzeichnen alle 4 Felder eindeutig und unverwechselbar. Wie Sie noch wissen, berechnet man die Odds-Ratio nach

$$\text{Odds-Ratio} = (n_{11}n_{22}) : (n_{12}n_{21}),$$

wobei n die absoluten Besetzungszahlen in den jeweiligen Feldern angibt. Den aktuellen Rechengang finden Sie ebenfalls in Tab.9.1. Tatsächlich erhalten Sie eine Odds-Ratio von 3,57.

In Tab.9.2. können Sie prüfen, ob Fälle und Kontrollen nach Alter vergleichbar sind.

Tab. 9.2. Altersverteilung der Fälle und Kontrollen.

Alter in Jahren	Fälle	Kontrollen	Summe
Unter 50	54	435	489
50 bis 59	37	297	334
Größer gleich 60	59	468	527
Summe	150	1200	1350

Chi²-Wert: 0,0061

Quelle: JICK et al (1974).

Bei einem Chi²-Wert von 0,0061 stellen Sie befriedigt fest: hinsichtlich des Kriteriums Alter hat das „matching“ funktioniert. Nur ist dieses Ergebnis für die eigentliche Frage belanglos.

Viel wesentlicher ist die Altersverteilung der Exponierten und der Nicht-Exponierten, wie sie Tab.9.3. zeigt:

Sie sehen: 76 % der exponierten Frauen sind 60 Jahre und älter, aber nur 38 % der Nicht-Exponierten. Wie vorhergesagt: durch die Selektion der Kontrollen hat sich zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten eine ganz verschiedene Altersverteilung ergeben. Der Chi²-Wert von 23,6369 bestätigt das nur noch; er ist „signifikant“.

Daraus können Sie schon jetzt die Regel ableiten: wie der QRH zeigt die Odds-Ratio nicht das Ausmaß des Risikos an; sie zeigt lediglich den Grad der Unvergleichbarkeit zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten an. Die Assoziation zwischen Rauwolfia-Alkaloiden und Brustkrebs

Tab. 9.3. Altersverteilung der Exponierten und Nicht-Exponierten.

Alter in Jahren	Exponiert		Summe
	Ja	Nein	
Unter 50	3	486	489
50 bis 59	6	328	334
Größer gleich 60	28	499	527
Summe	37	1313	1350

Chi²-Wert: 23,6369*

Quelle: JICK et al. (1974).

ist also nur vorgetäuscht; sie beruht auf vermengten Effekten; die Exponierten sind mit Hochdruck und höherem Alter vermengt; die Nicht-Exponierten sind mit einer (künstlichen) Altersgleichverteilung vermengt.

Ganz offenbar haben wir also ein Problem vor uns mit den Dimensionen:

- A. Rauwolfia-Alkaloide Ja-Nein.
- B. Brustkrebs Ja-Nein.
- C. Alter in 3 Klassen.

Wir brauchen also eine dreidimensionale Tafel, wie sie Tab. 9.4 zeigt:

Tab. 9.4. Tafel mit den Randsummen der Dimensionen
A: Rauwolfia-Alkaloide Ja-Nein. B: Brustkrebs Ja-Nein. C: Alter in 3 Klassen.

A Rauwolfia	B Brustkrebs	C: Alter			Summe
		< 50	50-59	≥ 60	
Ja	Ja				11
	Nein				26
	Summe	3	6	28	37
Nein	Ja				139
	Nein				1174
	Summe	486	328	499	1313
Summe	Ja	54	37	59	150
	Nein	435	287	468	1200
	Summe	489	334	527	1350

Wie Sie sehen, sind die Randsummen aus den Tab. 9.2. und 9.3. übernommen. Was wir wissen wollen, sind die absoluten Besetzungszahlen in den $2 \times 2 \times 3 = 12$ leeren Feldern. Kein Detektiv kann sie jemals herausbekommen. Dennoch verführen die leeren Felder zu Spekulationen.

Fallen die 11 Brustkrebspatientinnen allesamt in die Altersklasse 60 Jahre und mehr? Oder nicht? Philine, ich warne Sie vor allen solchen Spekulationen. Sie müssen sich damit abfinden, daß die Überwacher Sie im Dunkel belassen.

Nun kommen wir zu einem weiteren Spezifikum der Überwacher: die Internationalität. Die Wucht dieses Argumentes kann niemand bestreiten. So veranlassen die Überwacher eine Fall-Kontroll-Studie in Finnland, welche 438 matched pairs umfaßt; also für jeden Fall eine Kontrolle. Die Kontrollen bestehen aus Patientinnen chirurgischer Abteilungen; vor dem „matching“ hat man wegselektiert: alle Patientinnen mit Gallenblasen-, Schilddrüsen-, Nierenoperationen und

5.79 Operationen an Herzkreislauforganen. Daher sind Exponierte und Nicht-Exponierte auch in Finnland nach Alter nicht vergleichbar.

Richard DOLL wertet die britische Studie aus. Diese stützt sich ausschließlich auf krebserkrankte Frauen, die im South West Regional Cancer Records Bureau, also einem Krebsregister, erfaßt sind. Diese hochgradig selektierte Gruppe ist für die weibliche Gesamtbevölkerung in Großbritannien nicht mehr repräsentativ. Unter 708 Frauen mit Brustkrebs findet man retrospektiv 10, unter den 1430 Frauen mit anderen Organkrebsen findet man 11 Rauwolfia-Verbraucherinnen. Das ergibt einen „rohen“ QRH von 1,85. DOLL ist mit diesem Ergebnis nicht zufrieden, weil es weit unter der Bostoner Odds-Ratio liegt. Daher schließt DOLL die 467 Frauen mit Krebserkrankungen des Pankreas, der Haut, des Gebärmutterkörpers, der Nieren und des Nervensystems nachträglich von den 1430 Kontrollpatientinnen aus. Von den verbleibenden 963 Kontrollen haben nur noch 4 Rauwolfia-Alkaloide eingenommen, so daß sich jetzt folgender QRH ergibt:

$$(10 \times 963) : (4 \times 708) = 3,40.$$

So kommt DOLL durch nachträgliches Selektieren doch noch zu dem erwünschten Ergebnis. Und das bereits 1974. Verstehen Sie die ****Fußnote von 1981 jetzt besser, Philine?**

Merken Sie sich abschließend die Kennzeichen der drei Rauwolfia-Studien:

1. Internationalität.
2. Vorweg-Selektion der Kontrollen.
3. Exponierte und Nicht-Exponierte sind nicht vergleichbar.
4. Fehlende Transparenz.

Die Berichte über diese drei Studien werden gleichzeitig im Lancet veröffentlicht; sie verursachen beträchtliche Aufregung in der Tagespresse. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sagt in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt eine weitere Prüfung der Angelegenheit zu.

IDAMM zeigt in einer Veröffentlichung, daß eine Assoziation zwischen Rauwolfia-Alkaloiden und Brustkrebs nicht erwiesen ist. Daraufhin erscheint eine Kommission von Amtsbrüdern in IDAMMs Institut; sie rügt, daß IDAMM mit seiner Arbeit Ärzte und Patientinnen verunsichert habe. Als IDAMM, seinen Amtsbrüdern nachweisen kann, daß sie die drei Berichte nicht sorgfältig genug gelesen haben, zieht sich die Kommission zurück. Kurze Zeit später bedanken sich zwei niedergelassene Ärzte bei IDAMM, daß er sie und ihre Patientinnen mit seiner Arbeit von großer Sorge befreit hat.

Ein Vierteljahr später veröffentlicht man in den USA die Ergebnisse dreier retrospektiver Studien, in denen man die Frauen außer nach Alter und Krankenhaus auch nach Hochdruck „Ja-Nein“ „gepaart“ hat. Eine Assoziation zwischen Rauwolfia-Alkaloiden und Brustkrebs läßt sich nicht mehr nachweisen.

9.4. Aspirin:

Lange Zeit hat man von den Überwachern nichts mehr gehört – da tauchen sie im August 1986 mit dem Poster 1656 auf der III. Weltkonferenz über klinische Pharmakologie in Stockholm wieder auf. Es geht um Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts im Zusammenhang mit Analgetika-Verbrauch. Die hospitalgestützte Fall-Kontroll-Studie hat man in den USA, in Kanada und in Israel durchgeführt, jedoch in Boston ausgewertet. Als Fälle sammeln die Überwacher 57 Personen, die vorher niemals Gastrointestinalblutungen gehabt haben. Die 2417 Kontrollen sind Patienten mit Gesundheitsstörungen, welche die Überwacher als unabhängig vom vorangegangenen Analgetika-Gebrauch ansehen, wie z. B. Traumen, Blinddarmentzündungen, elektive Einweisungen wegen Uterusprolaps, Hämorrhoiden, Hernien und wegen gutartiger Prostatahypertrophie.

Über „matched pairs“ berichten die Überwacher nichts. Dafür haben sie vermengte Effekte

durch multiple logistische Regressionen auszugleichen versucht. Diese Methode hat auf den ersten Blick den Vorteil, endlich Exponierte und Nicht-Exponierte zu vergleichen.

Die multiple logistische Regression soll den Einfluß mehrerer Covariablen (Störfaktoren) auf das Multiple Relative Risiko (MRR) untersuchen, eine Krankheit (oder Nebenwirkung) zu erleiden. Als Formel (sehr vereinfacht) ausgedrückt:

$$y = \text{MRR} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_ax_a,$$

wobei

MRR Multiples Relatives Risiko,

b_0 Konstante (Achsenabschnitt),

b_j ($j = 1 \dots a$) Regressionskoeffizienten,

x_j ($j = 1 \dots a$) Covariablen bedeuten.

x_1 kann nur die Werte 0 oder 1 annehmen, wobei 0 Exponierte und 1 Nicht-Exponierte. Für die restlichen x_j können Sie z. B. einsetzen:

x_2 Alter in Jahren,

x_3 Geschlecht: 0 Mann, 1 Frau,

x_4 Staat: 0 USA, 1 Kanada, 2 Israel

und so fort.

Dann ist es die Aufgabe der logistischen Regression,

1. Die Regressionskoeffizienten b_j zu schätzen.
2. Festzustellen, ob und welche Regressionskoeffizienten „signifikant“ sind, also die Größe des MRR beeinflussen.

In einer transparenten Studie listet man die x_j Covariablen ebenso auf wie die b_j Regressionskoeffizienten, damit sich der Leser ein Bild machen kann, welche Covariablen (Störfaktoren) entscheidend und welche zu vernachlässigen sind.

Als alleiniges Argument reicht das Multiple Relative Risiko ebenso wenig aus wie der QRH oder die Odds-Ratio. Mehrdimensionale Tafeln nach dem Muster der Tab. 9.4. gehören unabhängig zur Transparenz. Das ist auch deswegen nötig, weil das MRR unsinnige Werte annehmen kann, wie Sie noch sehen werden. Denn auch das MRR leidet unter dem grundsätzlichen Nachteil aller Beobachtungsstudien: niemand weiß, wie sich der Effekt der unbekannt, nicht beobachtbaren Covariablen auf die multiple logistische Regression auswirkt.

Wie dem auch sei, die Überwacher haben mit der logistischen Regression folgende MRR ermittelt;

1 Aspirin: 14,8.

2 Paracetamol: rund 1.

3 Sonstige Analgetika: 9,1.

Das Risiko für eine Magenblutung ist also unter Aspirin am höchsten, dann folgen die sonstigen Analgetika; Paracetamol verhält sich neutral. Sie müssen den Überwachern diese Ergebnisse abnehmen, denn die Überwacher veröffentlichen keinen einzigen Regressionskoeffizienten.

Neu ist der Indextag. Für die Fälle ist das der Tag, an dem man die ersten Symptome einer Blutung beobachtet hat. Bei den Kontrollen gilt der Tag der stationären Aufnahme als Indextag.

Die Überwacher gehen von der Annahme aus: die Einnahme von Analgetika innerhalb einer Woche vor dem Indextag erhöht das Risiko einer Blutung beträchtlich. Daher bilden die Überwacher 3 Perioden:

A: Die Woche vor dem Indextag.

B: Die Tage 8 bis 90 vor dem Indextag.

C: 91 und mehr Tage vor dem Indextag werten die Überwacher als keine Einnahme.

Hand aufs Herz, Philine, haben Sie Ihre letzte Aspirin vor 87 oder 92 Tagen eingenommen?

Das Poster 1656 bringt 5 Tabellen. Mit Mühe läßt sich aus ihnen Tab. 9.5 rekonstruieren:

Tab. 9.5. Patienten nach Analgetika und Zeitdauer der Einnahme vor dem Index-Tag. Periode A: 1-7 Tage. Periode B: 8-90 Tage. Periode C: Keine Einnahme (siehe Text)

Periode	Aspirin	Analgetika Paracetamol	Sonstige
Fälle			
A 1-7	35	9	6
B 8-90	6	4	1
Keine	16 (28%)	44	50
Summe	57	57	57
Kontrollen			
A 1-7	555	235	40
B 8-90	409	221	32
Keine	1453 (60%)	1961	2345
Summe	2417	2417	2417

Quelle: Poster 1656 (1986)

Da sich die Perioden gegenseitig ausschließen, kann jeder Patient nur in eine der drei Perioden fallen. Aber nun kommt die Überraschung: in den Summenzeilen lesen Sie stets dieselben Zahlen ab: 57 bzw. 2417. Haben die Überwacher jeden Patienten etwa dreimal ausgewertet?

Bei den Fällen haben 16 oder rund 28%, bei den Kontrollen haben 1453 oder rund 60% kein Analgetikum eingenommen. Daran erkennen Sie bereits, wie erfolgreich die Überwacher Analgetika-Verbraucher von den Kontrollen wegselektiert haben.

Jetzt können Sie prüfen, ob es Mehrfachauswertungen gibt. Sie fangen bei den Fällen mit der kleinsten Zahl in Periode C an: das ist die 16. Dazu addieren Sie alle Fälle in den Perioden A und B, also

$$16 + 6 + 35 + 9 + 4 + 6 + 1 = 77.$$

Da es nur 57 Fälle gibt, subtrahieren Sie $77 - 57 = 20$. Dieser „Überschuß“ verteilt sich auf

$$\text{Paracetamol} \quad 44 + 13 = 57$$

$$\text{Sonstige:} \quad 50 + 7 = 57$$

$$\text{Summe:} \quad 20$$

Für die Kontrollen lauten die entsprechenden Rechenschritte:

$$1453 + 409 + 555 + 235 + 221 + 40 + 32 = 2945 - 2417 = 528. \text{ Dieser „Überschuß“ verteilt sich auf}$$

$$\text{Paracetamol:} \quad 1961 + 456 = 2417$$

$$\text{Sonstige:} \quad 2345 + 72 = 2417$$

$$\text{Summe:} \quad 528$$

Demnach haben die Überwacher nicht nur jeden Fall und jede Kontrolle dreimal ausgewertet, sie haben in Wirklichkeit folgende Analgetika-Klassen gebildet:

- 1 Aspirin, auch wenn der Patient gleichzeitig Paracetamol und/oder sonstige Analgetika eingenommen hat.
- 2 Paracetamol, auch wenn der Patient gleichzeitig Aspirin und/oder sonstige Analgetika eingenommen hat.
- 3 Sonstige Analgetika, auch wenn der Patient gleichzeitig Aspirin und/oder Paracetamol eingenommen hat.

Die Überwacher haben Sie also ganz schön desinformiert. In Wirklichkeit handelt es sich um eine Aufgabe der Kombinatorik; wir haben uns im 6. Brief bereits damit beschäftigt. Auch hier gibt es wieder $2^3 = 8$ Möglichkeiten. Wie die Überwacher ihre Daten hätten veröffentlichen sollen, zeigt Tab. 9.6.

Tab. 9.6. Aus Transparenzgründen erforderliche Tafel.

A: Aspirin. P: Paracetamol. S: Sonstige Analgetika.

Analgetikum	Blutung	Alter			Summe
		18-39	40-59	60-69	
Keins	Ja				
	Nein				
	Summe				
A	Ja				
	Nein				
	Summe				
P	Ja				
	Nein				
	Summe				
S	Ja				
	Nein				
	Summe				
A + P	Ja				
	Nein				
	Summe				
A + S	Ja				
	Nein				
	Summe				
P + S	Ja				
	Nein				
	Summe				
A + P + S	Ja				
	Nein				
	Summe				
Summe	Ja	22	20	15	57
	Nein	1317	790	310	2417
	Summe	1339	810	325	2474

Chi²-Wert: 10,3937*

An der Fülle leerer Tabellenfelder erkennen Sie, wie viel Information uns die Überwacher vorenthalten. Von Transparenz ist keine Rede. Vor allem können wir nicht auszählen, wie viele Fälle und wie viele Kontrollen Kombinationspräparate eingenommen haben; etwa die (häufige) Kombination Aspirin-Paracetamol. Das einzige, was uns die Überwacher mitzuteilen geruhen, ist die Altersverteilung bei Fällen und Kontrollen. 38,60 % der Fälle fallen in die Altersklasse 18-39 Jahre, aber nur 54,49 % der Kontrollen. Der χ^2 -Test bestätigt die unterschiedliche Altersverteilung. Wie Sie vorhergesagt haben: die Vorweg-Selektion der Kontrollen wirkt sich bereits auf die Altersverteilung aus; Traumen und Appendizitis sind nun einmal Gesundheitsstörungen, die vorwiegend Jüngere treffen. Wie stark sich die Altersverteilungen bei Exponierten und Nicht-Exponierten unterscheiden, geben die Überwacher nicht preis.

Wie Sie sehen: die 4 Kennzeichen der Rauwolfia-Studien gelten auch für das Poster 1656. S.P3

9.5. Metamizol:

Norwolfen^R Teil 2 v 42

Im Oktober 1986 veröffentlichen die Überwacher im Journal of the American Medical Association (JAMA) erste Ergebnisse der „International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study“. Bedeutende Epidemiologen loben die Studie in höchsten Tönen; vor allem auch deswegen, weil sich über 300 Hospitäler an ihr beteiligt haben. Wie ich Sie kenne, werden Sie bei dieser Zahl bereits mißtrauisch. Sie haben – ein Semester lang – Plausibilitätskontrollen bei den Patienten unserer Hepatitis-Studien vorgenommen. An ihnen waren nur 18 Krankenhäuser beteiligt; aber diese verursachten schon derartige Reibungsverluste, daß Sie sich kaum vorstellen können, wie eine Studie mit 300 Hospitälern funktionieren soll.

IAAAS
1988
P.S. Karand
D.A. Lane
T.A. Heit-
Chenon

Aber gehen wir systematisch vor: 1983 veröffentlichen die Überwacher ihren Studienplan. Danach ist das Ziel der Studie, das Risiko der Agranulozytose und der aplastischen Anämie im Zusammenhang mit dem allgemeinen Arzneiverbrauch zu untersuchen; die Aufmerksamkeit soll sich speziell auf das Risiko der Agranulozytose durch den Verbrauch von Metamizol und allen anderen Pyrazolonderivaten richten.

Die Überwacher definieren ausführlich, was sie unter Agranulozytose und aplastischer Anämie verstehen; unserer Historikerregel folgend übernehmen wir diese Definitionen.

Die Vorbereitungen zu dieser internationalen Fall-Kontroll-Studie beginnen bereits 1979. Die Überwacher wollen zwei weitere Ziele erreichen:

1. in den Jahren von 1980 bis 1984 die durchschnittliche jährliche Inzidenz der beiden Blutdyskrasien in definierten Bevölkerungen zu schätzen. Diese sind (in Millionen):

Israel	3,7
Berlin (West)	1,9
Ulm	5,2
Mailand	2,5
Barcelona	4,2
Zusammen	17,5

2. das Risiko abzuschätzen, unter einem bestimmten Medikament eine Blutdyskrasie zu erleiden. Für beide Ziele ist Voraussetzung, alle wirklichen Fälle vollständig zu erfassen, Zweifelsfälle jedoch auszuschließen. Hierfür bildet man ein Komitee aus Hämatologen, die endgültig über die Diagnose entscheiden. Für die Inzidenz-Schätzungen genügen die definierten Bevölkerungen. Wie wollen die Überwacher jedoch den Medikamentenverbrauch in den Bevölkerungen feststellen?

Gesetzt, Philine, ich hätte Ihnen diese Aufgabe gestellt: wie hätten Sie entschieden? Doch ohne Zweifel so: man ziehe eine Zufallsstichprobe aus jeder der Bevölkerungen und befrage die Teilnehmer nach ihrem Arzneimittelverbrauch. Trotz Datenschutzes wäre das von 1980 bis 1984 selbst in Deutschland noch möglich gewesen; in Berlin allemal. In den anderen Regionen können Sie überhaupt kein Hindernis für eine solche Befragung auf Stichprobenbasis erkennen.

Was machen die Überwacher? Jeder Agranulozytosepatient soll bis zu 3 Freunde oder Bekannte gleichen Geschlechts und etwa gleichen Alters benennen, die man dann interviewen

will. Die guten alten HAMMOND-Methoden tauchen also wieder auf. In der Praxis ist dieser Plan gescheitert; es stellen sich zu wenige Bekannte und Freunde zur Verfügung.

Daher müssen die Überwacher zu ihren hospitalgestützten Fall-Kontroll-Studien zurückkehren. Wie beim Poster 1656 hat man für jeden Fall bis zu 4 Kontrollen nach folgenden Kriterien zu selektieren:

1. Akute chirurgische Gesundheitsbeeinträchtigungen wie Traumen, Appendizitis oder
2. Chronisch chirurgische Gesundheitsbeeinträchtigungen mit eligibler stationärer Aufnahme wie z. B. Hallux valgus. (spezifisch)
3. Dasselbe Krankenhaus.
4. Dieselbe Kalenderzeit.
5. Dasselbe Alter.
6. Dasselbe Geschlecht.

Speziell geschulte Krankenschwestern oder Ärzte erfragen in einem standardisierten Interview von Fällen und Kontrollen Arzneimittelverbrauch und sonstige einschlägige Lebensumstände.

Bei diesen lapidaren Aussagen stürzen die Fragen auf Sie zu: Wie sind die Krankenschwestern und Ärzte geschult? Wer hat sie geschult? Wie lange? Wie viele Krankenschwestern und Ärzte hat man zu Interviewern ausgebildet? Wie viele Interviewer gibt es pro Krankenhaus? Wann werden die Neuzugänge interviewt? Sofort nach der stationären Aufnahme oder später?

Noch schwerer wiegen diese Fragen: Wer ist in den 300 Krankenhäusern verantwortlich für die Selektion der Kontrollen? Wird die Selektion überprüft? Von wem? Gibt es in diesem Punkt Verletzungen des Studienprotokolls? Was geschieht mit ihnen? Merzt man sie aus? Oder wertet man sie getrennt aus?

Fragen über Fragen, auf die Sie keine Antwort finden. Warten Sie also, ob Sie in der JAMA-Originalarbeit Auskünfte erhalten.

Bis dahin sollten Sie sich merken: Vom 1. Juli 1980 bis zum 30. Juni 1982 sind 182 Fälle von Agranulozytose gesammelt und 878 Kontrollen interviewt worden; für einen Fall hat man demnach rund 5 Kontrollen selektiert.

Die JAMA-Arbeit berichtet über die Zeit vom 1. Juli 1980 bis zum 30. Juni 1984. Wir werden hier im wesentlichen über Fälle und Kontrollen im Zusammenhang mit der Agranulozytose berichten. Inzwischen haben sich folgende Regionen an die Studie angeschlossen:

Budapest im Dezember 1981,
Sofia im August 1982,
Stockholm/Uppsala im Januar 1983.

Warum die Überwacher das Bedürfnis verspüren, weitere Regionen nachzuschieben, bleibt Ihnen verborgen; Sie wundern sich nur. Bemerkenswert ist die Teilnahme der Schweden, denn in ihrem Land wird Metamizol seit 1973 nicht mehr verwendet. Vergleichbarkeit mit den anderen Regionen ist daher nicht mehr gegeben; mit den Daten aus Schweden können Sie aber schätzen, wie groß die Inzidenz der Agranulozytose in einem Lande ist, in dem es kein Metamizol gibt. Die Überwacher erwähnen Schwedens Sonderrolle mit keinem Wort.

Die Definition der Fälle mit Agranulozytose bleibt dieselbe wie im Studienplan. Kinder unter 2 Jahren werden von den Fällen ausgeschlossen; nach oben besteht keine Altersgrenze.

Inzwischen hat man 422 Fälle von Agranulozytose gesammelt; in den letzten 2 Jahren also 240 Fälle. Die Überwacher bilden zwei Gruppen von Fällen:

1. Agranulozytosen, die während eines Krankenhausaufenthaltes aufgetreten sind, sogenannte Hospitalfälle. Es sind 122. Als Kontrolle für diese Fälle ist eine Zufallsstichprobe aus allen Hospitalpatienten vorgesehen, die keine Immuno-, Radio- oder Krebs-Chemotherapie erhalten. Tatsächlich können die Überwacher eine derartige Zufallsstichprobe nicht realisieren, „weil man Patienten mit schweren Krankheiten nicht interviewen kann“. Aus diesem Grund haben die Überwacher die Hospitalfälle von der Analyse der Arzneimittel-Nebenwirkungen ausgeschlossen.

2. Agranulozytosen, die zwar außerhalb des Krankenhauses aufgetreten sind, die aber zur stationären Einweisung führen, sogenannte Gemeindefälle. Es sind 300.

Von diesen 300 werden 47 nicht interviewt wegen Tod, einer Verzögerung von über 28 Tagen zwischen Aufnahmezeit und Interview, wegen psychologischer oder medizinischer Gründe oder weil man den Kranken nicht auffinden kann. Von den verbleibenden 253 Fällen verweigern 6 das Interview; bei 39 kann der Indextag nicht bestimmt werden. Somit bleiben 208 Fälle übrig; zu ihnen kommen noch 13 Fälle aus der Pilotphase 1979. Ausgewertet werden also 221 Fälle.

Die Überwacher definieren die Indextage für die Kontrollen teilweise neu: Bei Traumen ist es der Tag, an dem der Unfall geschehen ist; bei Infektionen ist es der Tag, an dem die ersten Symptome aufgetreten sind; bei chronisch chirurgischen Gesundheitsbeeinträchtigungen wie bisher der Tag der stationären Aufnahme.

Von 2381 potentiellen Kontrollen hat man offenbar 657 wegselektiert, weil sie nicht wegen einer chirurgischen Gesundheitsbeeinträchtigung eingewiesen worden sind. Bei den verbleibenden 1724 Kontrollen kann man bei 299 den Indextag nicht mehr bestimmen, so daß für die 221 Fälle mit Agranulozytose noch 1425 Kontrollen verbleiben; also ein Verhältnis von 1 : 6,45. Nach Tab. 1 der JAMA-Arbeit verteilen sich die 1425 Kontrollen wie folgt auf die Diagnosen:

Traumen:	55 %
Infektionen:	28 %
Andere:	17 %
Summe:	100 %

Nach Tab. 4 der JAMA-Arbeit beträgt das Verhältnis Fall: Kontrollen in den einzelnen Regionen:

Ulm	1 : 8,46
<u>Berlin (West)</u>	<u>1 : 4,23</u>
Barcelona	1 : 7,88
<u>Israel</u>	<u>1 : 3,89</u>
Budapest	1 : 4,90
Schweden	1 : 10,50
Mailand	1 : 14,78
Sofia	1 : 6,30

Offenbar hat man sich nur in Berlin (West) und Israel an die Vorschrift gehalten, bis zu 4 Kontrollen pro Fall auszuwählen.

Es bleibt Ihnen also nichts anderes übrig, als Ihre eigenen Folgerungen zu ziehen. Offensichtlich ist es mit den speziell geschulten Interviewern doch nicht so weit her; denn sonst wären nicht so viele Indextage unbestimmt geblieben. Bei 55 % Unfallpatienten unter den Kontrollen hat man die Älteren wegselektiert; da die Agranulozytose aber in höheren Altersklassen gehäuft auftritt, ist hier erneut dasselbe geschehen wie beim Aspirin: Fälle und Kontrollen sind nach Alter nicht mehr vergleichbar. Selbstredend sind Exponierte und Nicht-Exponierte dann erst recht nicht vergleichbar.

Beginnen wir mit der Schätzung der durchschnittlichen jährlichen Inzidenz. Daten für die vollen 4 Jahre von 1980 bis 1984 liegen nur vor für Ulm, Berlin (West), Barcelona und Israel. Mailand ist der Studie erst im Oktober 1980 beigetreten. So müssen Sie die Zahl der Fälle durch verschieden lange Intervalle teilen. Die Inzidenz geben wir in Prozent an, damit Sie einen Eindruck von der Häufigkeit der Agranulozytose erhalten. Quelle ist die Tab. 3 der JAMA-Arbeit. Diese hat zwar keine Randsummen; sie bezieht aber alle 422 Fälle ein.

atr:

	Rohe Inzidenz in %
Ulm	0,00058
Berlin (West)	0,00053
Barcelona	0,00052
Israel	0,00049
Budapest	0,00101
Schweden	0,00082
Mailand	0,00017
Sofia	0,00057

Wegen der verschieden langen Intervalle ist es mühselig, eine Zeile „Gesamt“ zu bilden; für unsere Zwecke ist das auch nicht erforderlich. Vielmehr erkennen Sie: die rohen (nicht standardisierten) Inzidenzen sind in 5 Regionen ziemlich ähnlich; nur Budapest und Mailand weichen extrem ab, sogar Schweden, wo es kein Metamizol gibt.

Für die Schätzung des Agranulozytose-Risikos durch Metamizol benutzen die Überwacher ihre hospitalgestützte Fall-Kontroll-Studie in Tab.4 der JAMA-Arbeit. Dabei beträgt die Zahl der Fälle, wie gesagt, nur noch 221. Die Überwacher geben folgende „rohen Ratios“ an für:

Ulm	12,7	Israel	2,0
Berlin (West)	19,1	Budapest	0,9
Barcelona	33,3	Schweden	0,0
		Mailand	5,4
		Sofia	5,8

Jetzt bilden die Überwacher nach Einsicht in die Daten zwei Gruppen:

1 Hohe Ratios: Ulm, Berlin (West), Barcelona.

2 Niedrige Ratios: Israel, Budapest.

Die übrigen drei Regionen lassen die Überwacher einfach weg.

Ist es nicht bemerkenswert, daß Budapest mit der höchsten Inzidenz in Gruppe 2 landet, während die Gruppe 1 praktisch identisch niedrige Inzidenzen hat. Besser kann man Ihnen nicht zeigen, wie der Übergang von allen 422 zu den selektierten 221 Fällen die Fakten umdreht.

Mehr beiläufig erwähnen die Überwacher: nur für Metamizol und Salicylate liegen erschöpfende Daten vor, an denen man prüfen kann, welche Patienten die Analgetika ununterbrochen über mehr als 14 Tage vor dem Indextag eingenommen haben. Bei Metamizol sind es 6 Fälle und 15 Kontrollen, bei Salicylaten 12 Fälle und 24 Kontrollen.

Schließlich erfahren Sie noch: 15 % der Fälle und 0,4 % der Kontrollen haben Thyreostatika, 8 % der Fälle und 1 % der Kontrollen haben Sulfonamide eingenommen. Merken Sie sich diese Zahlen für später.

Wir halten also fest: Sie können es als einziges Verdienst der JAMA-Arbeit ansehen, daß sie die Inzidenz der Agranulozytose pro Kalenderjahr für ausgewählte Regionen geschätzt hat.

Nachprüfbar Angaben über das Risiko, als Metamizol-Verbraucher an einer Agranulozytose zu erkranken, fehlen. Zwar geben die Überwacher an, die Unmöglichkeit, eine Zufallsstichprobe zu ziehen, hätte dazu geführt, die 122 Hospitalfälle von der Risikoberechnung für Metamizol auszuschließen. Das ist jedoch eine Ausrede. Festzuhalten bleibt: von den 422 Fällen kommen nur 208, also weniger als die Hälfte, in die Risikoberechnung, dazu noch 13 (ausgesuchte?) Fälle aus der Pilotphase. Bei dieser massiven Selektion können Sie nichts überprüfen oder nachvollziehen.

atr

1946 Begr. Sib am Renoffice
Stad. Verein / Comer See / Lombardia

9.6. Villa Vigoni:

Stellen Sie sich, Philine, den azurblauen norditalienischen Himmel unter strahlender Sonne vor. Sie lehnen sich an die weiße Wand einer klassizistischen Villa. Ihr Blick wandert rechts an einer Reihe dunkler Zypressen entlang, dann folgt er dem abfallenden Rasenhang; Sie sehen über die Dächer Menaggijs auf den tiefblauen Comer See und auf die Berge am gegenüberliegenden Ufer. Auf dem See treiben weiße Boote mit bunten Segeln. Von rechts schiebt sich Ihnen die Landzunge von Bellaggio in den Blick; eine Fähre verläßt gerade den winzigen Hafen. Bei dem kühlen Seewind merken Sie die Hitze kaum. Sie schauen nach links; der Comer See verschwindet hinter dunklen Zypressen. Das ist die Aussicht von der Villa Vigoni.

(769-1854)
(1771-1851)
(1800-1829)

Die Villa hat ihre Geschichte. Heinrich MYLIUS wurde 1769 in Frankfurt am Main geboren. Er heiratete Frederike SCHMAUSZ, die mit HERDER verwandt war. Heinrich MYLIUS wurde in Mailand ein erfolgreicher Geschäftsmann; zu Beginn des 19. Jahrhunderts erwarb er die Villa. Heinrich und Frederike MYLIUS nahmen an den zeitgenössischen geistigen Strömungen lebhaften Anteil; sie korrespondierten auch mit GOETHE.

Julius, der einzige Sohn Heinrichs und Frederikes, starb früh. Seine Witwe heiratete Giulio VIGONI. Sie war die Großmutter Ignazio VIGONIs. Dieser vermachte die Villa 1883 der Bundesrepublik Deutschland. Im Testament heißt es: „Mit diesem Vermächtnis beabsichtige ich, der Tradition, die auf Heinrich MYLIUS und GOETHE zurückgeht, Ehre zu erweisen und ihr neues Leben zu geben.“

Luigia Vitoli (1809-1884)

Was hat die Villa Vigoni mit Metamizol zu tun? Ende Februar 1987 war IDAMM zu einer Tagung über Medizinische Statistik im Mathematischen Forschungsinstitut in Oberwolfach. Auf der Tagung stellte Professor REPGES (Aachen) die Vierfeldertafel zur Diskussion, die Tab. 9.7. zeigt:

Tab. 9.7. Odds-Ratio für das Risiko, als Metamizol-Verbraucher an Agranulozytose zu erkranken.

Metamizol	Agranulozytose		Summe
	Ja	Nein	
Ja	27	12	39
Nein	68	691	759
Summe	95	703	798

Odds-Ratio: $(27 \times 691) / (68 \times 12) = 18\ 657 : 816 = 22,86$

Quelle: JAMA (1986).

Das war das erste Mal, daß IDAMM etwas von Metamizol und Agranulozytose hörte. In der Diskussion ging es mehr um die mathematisch-statistischen Grundlagen der Odds-Ratio. Kein einziger Teilnehmer zweifelte jedoch daran, daß es sich bei Metamizol um Ja-Nein-Kategorien handelte, die sich gegenseitig ausschlossen. Die absoluten Häufigkeiten der Tab. 9.7. stammten aus den Regionen Ulm, Berlin (West) und Barcelona; sie waren also wieder einmal selektiert. Den Teilnehmern fiel damals auf: zu einem Fall gehörten rund 7,4 Kontrollen und: unter den Fällen betrug der Anteil der Metamizol-Verbraucher 28,42 %, unter den Kontrollen nur 1,71 Prozent. Diese Diskrepanzen beunruhigten IDAMM; er läßt sich den Sonderdruck kommen.

Nach dem Studium der JAMA-Arbeit schreibt IDAMM einen offenen Brief an Ihre Studienfreundin Monika. Das Deutsche Ärzteblatt lehnt das Manuskript wegen Platzmangels ab. Professor FORTH (München) vermittelt das Manuskript an die Münchener Medizinische Wochenschrift; diese nimmt es an; IDAMM muß jedoch kürzen. Wie üblich, dauert es ein Jahr, bis der offene Brief im März 1988 im Druck erscheint. IDAMM hat Ihnen damals einen Sonderdruck zugeschickt. Wie Sie inzwischen wissen, ist IDAMM von den Tabellen 1 und 5 der JAMA-Arbeit weit in die Irre gelockt worden. Immerhin haben auch Sie sofort erkannt, daß es

sich bei den Ergebnissen der JAMA-Arbeit um hoffnungslos vermengte Effekte handelt. Indessen hat IDAMM vorsorglich geschrieben: „Es wäre zweifellos günstig, wenn ich mich bei der Rekonstruktion (der Odds-Ratios) so gründlich verrechnet hätte, daß die Autoren ihre Originaldaten herausrückten, um mich zu korrigieren“.

Im Juli 1988 erhält IDAMM von der Schriftleitung der Münchener Medizinischen Wochenschrift eine Stellungnahme der Überwacher, in der sie auf 8 Schreibmaschinenseiten ihr, gelinde gesagt, Mißvergnügen über IDAMMs offenen Brief an Monika ausdrücken. Originalzahlen enthält die Stellungnahme allerdings nicht.

Inzwischen hatte man IDAMM zu einem Satelliten-Symposium über hämatologische Seiteneffekte der Analgetika eingeladen, das vom 26. bis 27. August 1988 in eben jener Villa Vigoni stattfinden sollte. IDAMM wollte erst nicht hinfahren; man überredete ihn jedoch.

Im Gegensatz zur idyllischen Villa Vigoni ist der Seminarraum im ehemaligen Pferdestall untergebracht und daher höchst zweckdienlich eingerichtet. Am 26. August vormittags sprachen die Überwacher ausreichend lange über die Fortschritte ihrer internationalen Studie und versahen die Teilnehmer mit schriftlichen Unterlagen, sogenannten „Handouts“. Am Nachmittag hatte IDAMM in 20 Minuten und in seinem gekonnten Englisch über alle Mängel der JAMA-Arbeit vorzutragen; IDAMM schloß mit der Bitte, nun doch endlich die Originalzahlen herauszugeben. Stattdessen übergossen die Überwacher IDAMM mit einem Schwall von Vorwürfen und Beschimpfungen, so daß IDAMM die Diskussion seinerseits mit „no comment“ beendete. Am nächsten Morgen verließ IDAMM die Villa, die lieblichen Gestade des Comer Sees und die Tradition von MYLIUS und GOETHE.

Immerhin besaß IDAMM die Handouts. Die wesentlichen Daten sollen Sie jetzt sehen. Tab. 9.8. zeigt den Analgetika-Verbrauch in der Woche vor dem Index-tag in der Form, in der die Überwacher sie ausgeteilt haben:

Tab. 9.8. Agranulozytose. Analgetika-Gebrauch in der Woche vor dem Index-Tag.

Stand 30. 6. 1986

Analgetika	Fälle	Kontrollen
	270	1870
Metamizol	60	109
Andere Pyrazolone	25	75
Salicylate	56	181
Paracetamol	30	105
Butazone	11	12
Indometacin	10	13
Sonstige	9	44

Quelle: Handouts, Villa Vigoni (1988)

Wahr
221

Setzen Sie, Philine, alle Ihre Fähigkeiten im Tabellenlesen ein; Sie werden sie benötigen. Zunächst lesen Sie: Stand 30. 6. 1986. Die Überwacher haben also vom 30. 6. 1984 an weitergesammelt. Daher sind jetzt 270 (Gemeinde?)-Fälle und 1870 Kontrollen vorhanden. Dann wundern Sie sich, daß die Überwacher keine Randsummen angegeben haben. Also fangen Sie selber an, zu addieren. Für 201 Fälle und für 539 Kontrollen sind Analgetika ausgewiesen. Beide Summen liegen deutlich unter 270 bzw. 1870. Also subtrahieren Sie: $270 - 201 = 69$; $1870 - 539 = 1331$. Was ist mit diesen 69 Fällen und 1331 Kontrollen? Haben die etwa keine Analgetika eingenommen? Sie beginnen erneut, sich zu wundern: warum haben die Überwacher keine Zeile für „Kein Analgetika-Verbrauch“ vorgesehen? Und wie steht es mit Kombinationen? Sie kennen doch zahlreiche Kombinationspräparate, die Paracetamol und Salicylate enthalten. Sie kennen das

Problem doch schon vom Poster 1656. Haben die Überwacher hier etwa auch Patienten mehrfach ausgewertet?

Die Überwacher bringen zwei Handouts über die Zeitdauer der konsekutiven Einnahme vor dem Indextag, einmal für Metamizol, zum anderen für Salicylate. Die Metamizoltabelle enthält nur 245 Fälle und 1527 Kontrollen; die Überwacher haben die 23 Fälle und 343 Kontrollen aus Schweden weggelassen, weil es dort kein Metamizol gibt. Für unsere Zwecke ist es jedoch gleichgültig, ob Patienten kein Metamizol einnehmen, weil es keins gibt oder weil sie es nicht benötigen. Daher setzen wir die Patienten aus Schweden wieder ein.

In den Original-Handouts sind Zeilen mit „none use“ eingetragen; wir könnten sie zu Recht mit „keine Einnahme“ übersetzen. Im Sinne der Überwacher bedeutet es jedoch: in den 4 Wochen vor dem Indextag keine Analgetika eingenommen.

Nach diesen Vorbereitungen können wir Tab. 9.9 mit der Zeitdauer der konsekutiven Einnahme konstruieren:

Tab. 9.9. Agranulozytose. Patienten nach Analgetika und Zeitdauer der konsekutiven Einnahme vor dem Index-Tag.
 Periode A: 1–4 Tage. Periode B: 5–13 Tage. Periode C: ≥ 14 Tage. Periode D: Keine Einnahme (siehe Text)
 Stand 30. 6. 1986

Perioden	Analgetika	
	Metamizol	Salicylate
Fälle		
A 1–4	40	36
B 5–13	12	7
C ≥ 14	8	13
D Keine	210	214
Summe	270	270
Kontrollen		
A 1–4	82	128
B 5–13	11	17
C ≥ 14	16	36
D Keine	1761	1689
Summe	1870	1870

Quelle: Handouts, Villa Vigoni (1988)

Die Inhalte der Perioden schließen sich jetzt genauso aus wie in Tab. 9.5. In beiden Spaltensummen erscheinen 270 und 1870 wieder zweimal. Also addieren Sie bei den Fällen wie gehabt: $210 + 40 + 12 + 8 + 36 + 7 + 13 = 326 - 270 = 56$.

$214 + 56$ ergibt wieder 270. Also sind Salicylat-Verbraucher identisch mit Metamizol-Verbrauchern und umgekehrt.

Bei den Kontrollen ergibt sich:

$1689 + 82 + 11 + 16 + 128 + 17 + 36 = 1979 - 1870 = 109$. $1761 + 109$ ergibt wieder 1870. Demnach sind alle Metamizol-Kontrollen in den Salicylat-Kontrollen enthalten. Hier wirkt sich aus, daß die Schweden anstelle Metamizols Salicylate einnehmen.

Erinnern Sie sich aus der JAMA-Arbeit, daß nur für Metamizol und Salicylate erschöpfende Daten für die konsekutive Einnahme der Analgetika vorliegen? Daran hat sich auch in der Villa Vigoni nichts geändert. Sie können Tab. 9.9. daher nicht um die restlichen Analgetika erweitern.

Deshalb schließen wir aus Tab. 9.9: nur 60 Fälle und 181 Kontrollen haben überhaupt

Analgetika eingenommen. Die in Tab. 9.8. aufgelisteten 201 Analgetika ergeben im Schnitt für die 60 Fälle mindestens 3 verschiedene Analgetika pro Fall; bei den Kontrollen lauten die Zahlen: 539 : 181 = ebenfalls rund 3. Sollten auch diese Berechnungen nicht stimmen, dann liegt es an der Veröffentlichungstaktik der Überwacher.

Wie im Poster 1656 haben die Überwacher Analgetika-Fälle und Analgetika-Kontrollen mehrfach ausgewertet. Daher ist Tab. 9.8. eine gezielte Desinformation. Nicht nur IDAMM ist ihr in seinem offenen Brief an Monika zum Opfer gefallen. Denn Tab. 9.8. verbirgt eine ganz entscheidende Tatsache: Rund 78 % der Patienten, die an Agranulozytose erkrankt sind, haben in den letzten 4 Wochen vor dem Indextag kein Analgetikum eingenommen. Das zu wissen, ist wesentlich, wenn man etwas über den Zusammenhang zwischen Analgetika-Verbrauch und Agranulozytose-Inzidenz aussagen will.

Doch ist diese Beobachtung nicht neu. Wie KEWITZ berichtet, haben die schwedischen Autoren ARNEBORN und PALMBLAD schon 1982 geschrieben: „Es ist vermutet worden, daß eine individuelle Veranlagung, auf Arzneimittel, unabhängig von deren Natur, mit einer Neutropenie zu reagieren, den kritischen Faktor in der Pathogenese dieser Krankheit darstellt.“

Dennoch verfügt das Bundesgesundheitsamt Indikationseinschränkungen für Metamizol, die Sie kennen; der Bundesrat führt die Rezeptpflicht für Metamizol ein.

9.7. Thyreostatika:

Im Juli 1988 erscheint im British Medical Journal (BMJ) eine Veröffentlichung der Überwacher über das Risiko, unter Thyreostatika Blutdyskrasien zu erleiden. Die Arbeit stützt sich ebenfalls auf die Zeit vom 1. Juli 1980 bis zum 30. Juni 1986.

Die Überwacher errechnen ein Multiplum Relatives Risiko (MRR) von 102. Demnach hätten Thyreostatika-Verbraucher ein 102mal höheres Risiko, an einer Agranulozytose zu erkranken, als Nicht-Thyreostatika-Verbraucher. Das ist, Philine, das völlig unsinnige Ergebnis, vor dem ich Sie bereits gewarnt habe.

Aber auch mit der Odds-Ratio kommen Sie zu einem unsinnigen Ergebnis, wie Tab. 9.10. zeigt:

Tab. 9.10. Odds-Ratio für das Risiko, als Thyreostatika-Verbraucher an Agranulozytose zu erkranken.

Thyreostatika	Agranulozytose		Summe
	Ja	Nein	
Ja	45	5	50
Nein	217	1766	1983
Summe	262	1771	2033

$$\text{Odds-Ratio: } (45 \times 1766) / (217 \times 5) = 79\,470 : 1085 = 73,24$$

Quelle: Brit. Med. Journal (1988)

Beide Rechenergebnisse verdeutlichen also: Exponierte und Nicht-Exponierte sind nicht vergleichbar. Das leuchtet Ihnen auch medizinisch ein. Denn Thyreostatika nimmt nur ein, wer unter einer Hyperthyreose leidet. Wenn also die Verteilung der Hyperthyreose-Patienten unter Fällen und Kontrollen sehr unterschiedlich ist, wird sie es auch bei Exponierten und Nicht-Exponierten sein.

Aus der JAMA-Arbeit wissen Sie, daß die Überwacher bei rund 15 % ihrer Fälle und bei 0,4 % ihrer Kontrollen Patienten mit Hyperthyreose gefunden haben. Inzwischen hat sich der Anteil der Hyperthyreose-Patienten unter den Fällen auf 17 % erhöht; unter den Kontrollen ist er leicht gesunken. Sie erkennen erneut den Selektionseffekt bei den Kontrollen: unter Unfall-, Appendizitis-, Hernien- und Hallux-valgus-Patienten sind Hyperthyreosen nun einmal selten.

Weiter fallen Ihnen in Tab. 9.10. die 217 Agranulozytosefälle auf, die keine Thyreostatika eingenommen haben. Diese Zahl liegt erstaunlich dicht bei den 210 Fällen aus Tab. 9.9., die keine Analgetika eingenommen haben. Nach der einzigen Tab. im BMJ können Sie davon ausgehen, daß mindestens 21 (47%) der 45 Thyreostatika-Verbraucher unter den Fällen gleichzeitig Analgetika eingenommen haben.

Sie könnten die BMJ-Arbeit also getrost vergessen. Aber in einem ungewohnten Anflug von Transparenz bringen die Überwacher folgende Covariablen für ihre multiple logistische Regression:

MRR

- x_1 Thyreostatika Ja-Nein.
- x_2 Alter.
- x_3 Geschlecht.
- x_4 Geographische Region.
- x_5 Datum des Interviews.
- x_6 Zuverlässigkeit des Patienten (nach dem Urteil des Interviewers).
- x_7 Interviewte Person (Patient, Eltern, Pfleger).
- x_8 Überweisung aus anderem Hospital.
- x_9 Allergie, Blutkrankheit, infektiöse Mononukleose in der Anamnese.
- x_{10} Exponiert gegenüber Insektiziden.
- x_{11} Gebrauch von Sulfonamiden, anderen Anti-Infektiosa, Metamizol, Butazonen, Indometacin und anderen Medikamenten in der Woche vor dem Indextag.

Die zugehörigen Regressionskoeffizienten verschweigen die Überwacher.

Das Wesentliche an dieser Liste ist die Covariable x_{11} ; sie beweist uns, was wir bisher mühselig rekonstruiert haben:

Von Aspirin über Metamizol bis zu den Thyreostatika haben die Überwacher niemals Inzidenzen und Risiken für Monosubstanzen berechnet, sondern nur für Kombinationen.

9.8. Schluß:

Sie können vorhersagen, Philine: Demnächst werden uns die Überwacher eine Arbeit über den Zusammenhang zwischen Sulfonamid-Verbrauch und Blutdyskrasien vorlegen. Nach der JAMA-Arbeit können Sie schon jetzt eine Odds-Ratio von 12,66 berechnen. Damit wird der Bostoner Fortsetzungsroman dann wohl sein Ende finden. Das ist auch gut so. Denn was hätte ein so penibler Mann wie Edward JARVIS dazu gesagt, daß die Überwacher ihre Originaldaten nicht herausrücken?

Nun zu Ihrer Frage: „Verursacht Phenazetin Krebs?“ Inzwischen haben Sie dazu eine Arbeit erhalten, welche über 9 Studien zu diesem Thema berichtet. Darunter sind 4 Fall-Kontroll-Studien. Die weitaus erbaulichste stammt von PIPER et al.; die Autoren haben je 173 Fälle und Kontrollen telefonisch nach ihrem Phenazetinverbrauch befragt. Auf dieser sicheren Grundlage berechnen PIPER et al. eine Odds-Ratio von 6,94; auch hier sind Exponierte und Nicht-Exponierte also unvergleichbar.

Darum, Philine, trauen Sie ab jetzt keiner Fall-Kontroll-Studie mehr. Versprechen Sie das Ihrem alten IDAMM?

Herbert Immich

Paradigma Epidemiologie

Wir wissen nur das, Philine:

