



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Wenn die Mammographie vor Darmkrebstod schützt

Negativkontrollen machen Trugschlüsse sichtbar

VON PROF. DR. STEFAN SAUERLAND IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)

Gegenproben sind bei Abstimmungen oder beim Auszählen von Wahlen üblich. In der praktischen Medizin und in der medizinischen Forschung werden Gegenproben dagegen seltener verwendet. Man muss hierbei zwei logische Situationen unterscheiden: Für den Beweis, dass Medikament A zu Symptomveränderung X führt, ist selbstverständlich zu prüfen, dass X nicht auch ohne Medikament A (z.B. nach Placebogabe) eintritt. Neben dieser Notwendigkeit einer Kontroll- oder Vergleichsintervention kann es zum Zweiten aber auch sinnvoll sein, einen Kontrollendpunkt zu untersuchen. Ein negativer Kontrollendpunkt wäre eine Symptomänderung Y, die sich erwartbar nicht durch A herbeiführen lässt, die aber mit der Erkrankung oder den für die Erkrankung relevanten Begleitumständen zusammenhängt.

Ein Beispiel aus dem ärztlichen Alltag soll dies praktisch verdeutlichen: Wenn man einer Patientin mit akuter fieberhafter Bronchitis eine antitussive Therapie verordnet, dann freut man sich, wenn der Husten tatsächlich besser wird. Wenn aber gleichzeitig auch eine Fiebersenkung zu beobachten ist, dann sollte man den Nutzen der verordneten Therapie selbstkritisch hinterfragen. Denn es ist unwahrscheinlich, dass eine antitussive Therapie eine direkte (oder rasche indirekte) Wirkung auf das Fieber hat. Also ist es wahrscheinlicher, dass die Fiebersenkung ganz schlicht dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zuzuschreiben ist. Wenn aber baldige Symptomlinderungen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung gehören, dann ist es genauso wahrscheinlich, dass auch die Linderung des Hustens nicht durch die Behandlung, sondern durch das natürliche Abklingen der Gesamtsymptomatik verursacht wurde.

Trotz dieser eigentlich eingängigen Logik neigt das menschliche Denken dazu, jegliche positive Veränderung im Zweifelsfall eher dem eigenen Handeln zuzuschreiben. In der Psychologie heißt dies Selbstwirksamkeitserwartung. Man glaubt also lieber (oft unter Heranziehen fragwürdiger pathophysiologischer Erklärungen), dass die eigene Behandlung gleich mehrere positive Wirkungen hatte, obwohl es eigentlich naheliegender wäre, dass sie keine Wirkung hatte. Nicht nur im ärztlichen Denken und Handeln, sondern auch in der klinischen Forschung kann man derartige

Denkmuster beobachten. Es gibt aber Ausnahmen, in denen negative Kontrollendpunkte ganz bewusst als Gegenprobe eingesetzt wurden.

Lousdal et al. haben kürzlich in einer bevölkerungsweiten Kohortenstudie an 36.608 dänischen Frauen untersucht, ob die Teilnahme am Mammografie-Screening mit einer geringeren Brustkrebssterblichkeit einhergeht [1]. Die Datenerhebung anhand von Bevölkerungs- und Krebsregister erstreckte sich über fast 15 Jahre. Im Ergebnis zeigte sich, dass Frauen im mammografischen Screening ein nur halb so großes Risiko hatten, an Brustkrebs zu sterben. Bei diesem Ergebnis (Hazard Ratio 0,50, 95%-Konfidenzintervall 0,34 bis 0,74) war der Einfluss mehrerer Störvariablen (Anzahl der Geburten, Alter bei erster Geburt, Bildungsniveau, Hormontherapie) bereits statistisch kontrolliert worden. Eine solche Adjustierung ist sehr sinnvoll, weil Mammografie-Teilnehmerinnen sich erwartungsgemäß von Mammografie-Nichtteilnehmerinnen unterscheiden (sogenannter Healthy Volunteer Bias). Manch eine Forschergruppe hätte sich mit diesem scheinbar klaren und zahlenmäßig deutlichen Ergebnis zufriedengegeben.

Die dänische Forschergruppe aber untersuchte zur Absicherung auch, ob sich die allgemeine, nicht Brustkrebs-bedingte Sterblichkeit zwischen Frauen mit und ohne Mammografie-Screening unterschied. Hier zeigte sich, dass Mammografie-Teilnehmerinnen im Vergleich zu -Nichtteilnehmerinnen ebenfalls

ein um gut 50% geringeres allgemeines Sterberisiko aufwiesen. Scheinbar schützte die Mammografie also auch vor Darmkrebs- oder Unfalltod. In Wahrheit aber zeigt dieses Ergebnis nur an, dass Mammografie-Teilnehmerinnen im Vergleich zu -Nichtteilnehmerinnen deutlich gesundheitsbewusster und gesünder sind, und dass dieser Gruppenunterschied auch durch eine statistische Adjustierung nur rudimentär ausgeglichen werden kann. Die Halbierung der Sterberate war also primär durch Bias (aufgrund von Störvariablen, d.h. Confounding) erklärbar.

Als zweite Absicherung prüften Lousdal et al., ob nicht auch eine andere Intervention aus dem Umfeld der Früherkennung mit der Brustkrebssterblichkeit zusammenhängt. Man wählte hierfür den Zahnarztbesuch aus, weil zu vermuten ist, dass Frauen, die regelmäßig am Mammografie-Screening teilnehmen, aus denselben (schwer erfassbaren Gründen) auch regelmäßig einen Zahnarzttermin wahrnehmen. Und wundersamer Weise zeigte sich, dass auch ein regelmäßiger Zahnarztbesuch mit einer etwa 25%igen Reduktion der Brustkrebssterblichkeit einherging, selbst wenn man den Einfluss der Mammografie herausrechnete.

Das Beispiel zeigt die Fehlermöglichkeiten von Beobachtungsstudien und den darin feststellbaren Assoziationen. Selbstverständlich ist es plausibel, dass weder die Mammografie vor Tod durch Darmkrebs schützt, noch der Zahnarztbesuch das Risiko von Tod



durch Brustkrebs vermindert. Beide Analysen lassen aber gut erkennen, wie viel Störvariablen-Einfluss auch in adjustierten Auswertungen übrigbleibt. Dieser Rest an Verzerrung (residuelles Confounding) kann über negative Kontrollendpunkte konkreter abgeschätzt werden [2]. Letztendlich aber braucht man bessere, nämlich randomisiert kontrollierte Studien, um die sehr kleinen Effekte des Mammografie-Screenings sicher herausarbeiten zu können.

In Beobachtungsstudien werden Kontrollendpunkte (oft auch als Falsifikationsendpunkte bezeichnet [3]) leider nur sehr selten untersucht. Oft sind die Zusammenhänge weitaus weniger klar als im dargestellten Beispiel, und es fällt schwer, einen geeigneten Kontrollendpunkt zu finden. In manchen Fällen jedoch merken Forscher und Forscherinnen gar nicht, dass ein erfasster Endpunkt eigentlich einer Negativkon-

trolle entspricht. Man neigt eher dazu, alle positiven Assoziationen als kausale Wirkungen fehl zu deuten. Gerade bei Studien zu sportlicher Aktivität oder Ernährung wird oft eher eine allumfassende Präventionswirkung als eine Schwäche der Studie vermutet.

Fazit: Wenn in einer Beobachtungsstudie eine medizinische Intervention oder ein Risikofaktor nicht nur mit dem naheliegenden Endpunkt, sondern auch noch mit weiteren, kausal kaum erklärbaren Endpunkten assoziiert ist, dann spricht dies nicht für einen überraschend breiten gesundheitlichen Einfluss von Intervention bzw. Risikofaktor, sondern es stellt umgekehrt den vermuteten Kausalzusammenhang insgesamt infrage. Insgesamt sollten Negativkontrollen häufiger eingesetzt werden. Sogar in randomisiert kontrollierten Studien könnte dies im Einzelfall hilfreich sein [4] ■

PROF. DR. MED. STEFAN SAUERLAND

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8, D-50670 Köln;

Tel.: 0221 / 356 85 – 359

E-Mail: stefan.sauerland@iqwig.de

Literatur:

- 1) Lousdal ML, Lash TL, Flanders WD, et al.: Negative controls to detect uncontrolled confounding in observational studies of mammographic screening comparing participants and non-participants. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 1032-1042. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211885/>
- 2) Flanders WD, Strickland MJ, Klein M: A new method for partial correction of residual confounding in time-series and other observational studies. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 941-949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28430842/>
- 3) Prasad V, Jena AB: Prespecified falsification end points: can they validate true observational associations? *JAMA* 2013; 309: 241-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321761/>
- 4) Arnold BF, Ercumen A: Negative control outcomes: a tool to detect bias in randomized trials. *JAMA* 2016; 316: 2597-2598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027378/>

