

## Die Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten und der Beginn kontrollierter, multizentrischer Studien in Deutschland

R. Kropp

### *The Scientific Research Team for the Treatment of Pulmonary Diseases and the Beginning of Controlled Multicenter Studies in Germany*

Im Dezember 1963 trafen sich in der 2. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main zehn „zornige, nicht mehr ganz junge“ Wissenschaftler, wie sie sich später mit gewisser Selbstironie nennen sollten, die einen Ausweg aus ihrem Ungenügen an der etablierten Forschung ihrer Zeit suchten [13].

Ihre Kritik richtete sich gegen deutschsprachige Publikationen mit angeblich schlüssigen Aussagen über den Wert, das Ergebnis therapeutischer Prüfungen. Jedoch fehlten fast allen im deutschen Sprachbereich erschienenen einschlägigen therapeutischen Studien die methodischen Voraussetzungen, wie sie z. B. schon Martini [6] erarbeitet hatte. Diese waren zu der Zeit bereits in angloamerikanischen Studien unabdingbar. Chemotherapeutische Wertermittlungen – z. B. bei der Tuberkulose – waren in Form der kontrollierten multizentrischen Prüfungen bei der Veterans' Administration in den USA und beim British Medical Research Council gang und gäbe [19]. So verlangen Medikamentenprüfungen unter anderem – vor allem bei chronischen Krankheiten – wegen der Inhomogenität des Krankengutes und Abweichungen in der ergänzenden Behandlung Fallzahlen, welche die Möglichkeiten einer einzelnen Klinik überschreiten [2, 4].

Trendelenburg [14] hat die Kriterien aufgeführt, welche – nicht nur nach Einschätzung dieser Wissenschaftler – als Voraussetzung für schlüssige Untersuchungsergebnisse angesehen wurden:

1. Genaue und vollständige Deklaration der methodischen Anordnung
2. Ausreichende Fallzahl
3. Art und Homogenität des Krankengutes
4. Einheitliche und ausreichende Dosierung

5. Mindestdauer der Medikation von 3 Monaten kontinuierlich
6. Monotherapie mit neuem Chemotherapeutikum nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig
7. Vermeidung einer Kombination mit stark wirksamen Medikamenten, die eine Erfolgsbeurteilung erschweren
8. Vermeidung alternierender, vor allem stärker wirksamer Kombinationen während der Prüfphase
9. Angabe der bakteriellen Resistenz gegenüber bisherigen Mitteln, besonders, wenn sie zur Kombination herangezogen werden
10. Elimination so genannter Mitursachen, vor allem aktiver Therapie
11. Schlüssige, möglichst quantitative Behandlungskriterien
12. Vergleichsbasis, bei chronischen Tuberkulosen durch Vorbeobachtung, bei Frischfällen durch parallele oder retrospektive Kollektive.

(Man erkennt aus der Auflistung dieser Kriterien, dass der Verfasser vorwiegend chemotherapeutische Studien im Sinn hatte und als Pneumologe an die zur Zeit der Publikation noch erheblichen Unsicherheiten bei der kombinierten Chemotherapie der Tuberkulose dachte.) Diese uns heute selbstverständlichen, ja in ihrer Formulierung fast antiquiert vorkommenden Kriterien waren 1963 neu, umstritten, teilweise als unnötig beurteilt. Nach Meinung von Trendelenburg sollten diese methodischen Postulate zur Abfassung und Publikation chemotherapeutischer Arbeiten jedoch für verbindlich erklärt werden.

Die Besprechungen während der Zusammenkunft in Frankfurt am Main führten, um diese Prinzipien in die Tat umzusetzen, zur Gründung der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für

**Rubrikherausgeber: R. Kropp (federführend), U. Costabel, H. S. Fuchs, H. Jungbluth, H. J. Klippe, N. Konietzko, R. Loddenkemper, G. Neumann, S. Schulz, M. Teschner**

#### Institutsangaben

Deutsches Tuberkulose-Archiv, Fulda

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Robert Kropp · Das Deutsche Tuberkulose-Archiv · Bahnhofstraße 4 · 36037 Fulda

#### Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 176–178 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/s-2004-818349

die Therapie von Lungenkrankheiten e. V. (WATL). Diese Arbeitsgemeinschaft hatte zum Ziel, neue Behandlungsformen von Krankheiten der Atmungsorgane in multizentrischen kontrollierten Studien auf ihre Wertigkeit zu prüfen. Oder, wie es im §2 der Satzung der WATL formuliert wurde: „Ziel ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung; der Satzungszweck wird verwirklicht in der Durchführung von wissenschaftlichen Forschungsvorhaben in Form von unabhängigen, in gemeinschaftlicher Arbeit der Mitglieder durchgeführten Prüfungen verschiedener Behandlungsformen bei Lungenkrankheiten und ihrer Bewertung nach den anerkannten Grundsätzen der Wissenschaft und der ärztlichen Ethik.“

Die Eintragung der WATL in das Vereinsregister Frankfurt am Main erfolgte am 5. März. 1964. Gründungsmitglieder waren (Tab. 1):

Tab. 1 Gründungsmitglieder der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL)

<i>Privatdozent Dr. med. Karl Bartmann, Berlin</i>
<i>Dr. med. Hans-Jürgen Brand, Berlin</i>
<i>Dr. med. Gerhard Forschbach, Großholzleute</i>
<i>Dr. med. Erich Picht, Agra/Schweiz</i>
<i>Professor Dr. med. Karl-Ludwig Radenbach, Frankfurt am Main</i>
<i>Dr. med. Ingeborg Schütz, Berlin</i>
<i>Dr. med. Helmut Seidel, Gerlingen</i>
<i>Dr. med. Friedrich Trendelenburg, Davos-Wolfgang/Schweiz</i>
<i>Dr. med. Karl Unholtz, Berlin</i>
<i>Dr. med. Dietrich Wentz, Waldhof-Elgershausen</i>

Mit der Gründung der WATL befand man sich auf einem neuen Feld: Methodische Postulate, Probleme individueller und kollektiver Vergleiche, die Versuchsplanungen von Prüf- und Kontrollgruppen, die Wahl der statistischen Verfahren für die Beweiskraft auch kleinerer Patientenzahlen, die ethische Vertretbarkeit der Versuchsanordnungen u. a. m. wurden kritisch und oft kontrovers erörtert. Insgesamt fanden die Mitglieder zu verbindlichen gemeinsamen Richtlinien für ihre Arbeit [6]. Hierüber wurde im Laufe der Jahre mehrfach berichtet [1, 3, 9, 11].

Darüber hinaus „ist eine Arbeitsgemeinschaft von Klinikern und später auch niedergelassenen Ärzten zur Prüfung von Therapieverfahren nicht irgendein eingetragener Verein mit dem Ziel großer Mitgliederzahlen“ [17]. Die Mitglieder gehen einzeln die Verpflichtung zu aktiver Mitarbeit an Therapiestudien ein, eine Verpflichtung, neben den eigenen beruflichen Lasten zusätzliche Aufgaben auf sich zu nehmen, zu schweigen von den angedeuteten ethischen Konfliktmöglichkeiten, eine Verpflichtung, die gemeinsam erarbeiteten Studienprotokolle minutiös zu erfüllen, die Verpflichtung, die Ergebnisse nur als Gruppe, als WATL, zu publizieren.

Schließlich war die finanzielle Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit von Anfang an problematisch. Jedes Mitglied war ehrenamtlich tätig. Sachkosten wurden so gering wie möglich gehalten und zum Teil persönlich getragen. Eine Zusammenarbeit

mit Interessenten, z. B. pharmazeutischen Firmen, wurde nach intensiver Diskussion verworfen, um Unabhängigkeit zu bewahren und auch nur den Anschein einer Beeinflussbarkeit zu vermeiden. Die erste Studie wurde vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose finanziell unterstützt. Eine Finanzierung durch neutrale Institutionen gelang ansonsten nicht.

In langdauernden gemeinsamen Sitzungen und vielen persönlichen Gesprächen „raufte man sich immer wieder zusammen“ und fand bei jeder neuen Fragestellung, jeder neuen Studie die gemeinsame Linie. Diese Zusammenkünfte waren für alle Teilnehmer ein Gewinn, eine Erweiterung ihres Wissens, ihres Horizontes – und sind es bis heute. Darüber hinaus kamen und kommen diese Gespräche, der Austausch von Erfahrungen und Literaturkenntnissen natürlich auch den Mitarbeitern und damit den Patienten zugute.

Jeder Vorschlag zu einer Studie wurde zunächst gründlich diskutiert. Nach grundsätzlicher Befürwortung wurde ein Studienleiter bestellt und von diesem ein Studienprotokoll erarbeitet, in der nächsten Sitzung besprochen, geändert, verbessert und schließlich genehmigt. Die Studienteilnehmer brachten ihre Patienten ein; schließlich bereitete der Studienleiter eine Publikation, welche wiederum von den Mitgliedern gemeinsam beraten und beschlossen wurde. Dieses überaus gründliche und verlässliche, allerdings deswegen auch zeitraubende Verfahren konnte natürlich nicht zu sehr kurzfristigen Ergebnissen und Veröffentlichungen führen, vor allem auch, weil sich die WATL keinen hauptamtlichen Koordinator leisten konnte, wie es bei den eingangs genannten englischen und US-Studiengruppen der Fall war. Dieses langwierige Procedere wurde von Außenstehenden immer wieder moniert und von den Mitgliedern bedauert, jedoch in Kauf genommen, um die Qualität der Studien zu gewährleisten.

Anfangs der sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde der Übergang von der Phthiologie zur modernen Pneumologie zwar von Einzelnen vorhergesehen und als notwendig erachtet, aber kaum in Angriff genommen. Die Chemotherapie der Tuberkulose war noch unsicher, bei weitem noch ohne allgemein anerkannte feste Standards, auch ohne endgültige Erkenntnisse über den Wert der einzelnen (neuen) Medikamente. Zwar war die Kombinationstherapie als notwendig erkannt, aber die Dauer der Behandlung und der Wert etlicher der Medikamente, z. B. der Para-Aminosalizylsäure (PAS), von Cycloserin, Ethionamid oder Thiocarlid (DATC), allein oder in Kombination gegeben, war im Vergleich zu anderen Medikamenten – oder keiner Medikation – unklar. So ist es kein Wunder, dass sich die ersten Studien der WATL mit diesem Problem befassten (Tab. 2). Parallel hierzu erfolgten Publikationen zu methodischen Problemen [2, 8, 9, 11, 15, 16].

In der Folge hat sich die WATL unter ihren Vorsitzenden Professor F. Trendelenburg (1964–1972, 1978–1994), Professor K. Bartmann (1972–1978) und Professor U. Costabel (seit 1994) mit zahlreichen weiteren Themen, Problemen befasst. Die Studien und Publikationen im Einzelnen zu referieren würde zu weit führen. Einzelne seien zitiert, um das große Spektrum der Veröffentlichungen zu illustrieren:

Tab. 2 Auswahl von Publikationen der WATL zu verschiedenen Themenbereichen der Pneumologie

Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Die Einordnung von Capreomycin, Ethambutol und Thiocarlid in den Behandlungsplan der Tuberkulose. Proc. 5 Internat. Kongr. Chemother., Wien 1967
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Bakterienausscheidung im Auswurf als frühes Kriterium für den Therapieeffekt antituberkulöser Mittel, dargestellt am Beispiel antituberkulöser Monotherapie. Koll. Forsch. Inst. Borstel 1968
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Comparaison des effets de la thiocarlide (DATC), du PAS, et du repos au lit sur la concentration des bactères de Koch dans le sputum au cours du „retreatment“ dans les cas résistants à l'INH. Bull. Internat. Union Tuberc. 40, 1968, 51
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Kooperative kontrollierte Prüfung von Thiocarlid (DATC), PAS und alleiniger Betruhe in kurzfristiger Monotherapie bei vorbehandelter kaverneröser Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. 139, 1969, 115 – 139
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Clinical activity of Rifampicin investigated in monotherapy on bacillary tuberculosis patients resistant to major drugs. 6 <sup>th</sup> . Internat. Kongr. Chemother. Tokio 1969
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Ethionamide + Cycloserine + PAS versus Isoniazid + Streptomycin + PAS as initial antituberculosis Chemotherapy followed by the standard regimen. Pneumologie 151, 1975, 167 – 184
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). A comparison of Rifampicin, Ethambutol or PAS in short-term monotherapy in pretreated cavitary pulmonary tuberculosis. Pneumology 153, 1975, 43
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Vergleich dreimal wöchentlicher mit täglicher Corticosteroidgabe bei Sarkoidose. Prax. Klin. Pneumol. 40, 1986, 123 – 128
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Die Progredienz des Lungenemphysems bei schwerem $\alpha$ -1-Pi-Mangel. Med. Klin. 83, 1988, 1
Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Preventive therapy in mite asthma using the acaricidal agent Acarosan. 14, Kongr. Europ. Akad. Allergol. Clin. Immunol., Berlin 1989

Die WATL hat im Laufe der Jahre wichtige multizentrische, kontrollierte Studien durchgeführt und publiziert. Sie zu beschreiben und zu würdigen sprengt bei weitem den Rahmen dieses Artikels; es mag einem späteren Bemühen vorbehalten bleiben. Das primäre Verdienst der WATL besteht in der Erarbeitung der Grundlagen und der methodischen Wege für chemotherapeutische Studien, die kontrolliert und multizentrisch konzipiert sein sollten, in der klinischen, vor allem pneumologischen Forschung in Deutschland, und in der Publizierung und Verbreitung dieser Ergebnisse.

### WATL-Literatur

- Bartmann K. Zur Methodik der klinischen Prüfung von Antituberulotika. Wien: Proc. 5. Internat. Kongr. Chemother., 1967; Vol. 4: 5 – 18
- Bartmann K. Die Grundlagen der klinischen Prüfungen von Medikamenten. Fortb. Thoraxkrankh. Stuttgart: Hippokrates Verlag Stuttgart, 1978: 90 – 99
- Bartmann K. Clinical evaluation of the efficacy of antituberculosis chemotherapy. A review of its methods. Z Erkrank Atm Org 1991; 177: 6 – 19
- Fink H. Grundsätze des kontrollierten Versuchs. Arzneimittelforsch Drug Res 1978; 28: 2017 – 2019
- Jungbluth H, Kropp R. Einordnung neuer Tuberkulostatika in den Behandlungsplan. Klin Wschr 1968; 46: 680
- Martini P. Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. 3. Aufl. Berlin: Springer, 1962
- Matthiessen W. Zellkinetische Grundlagen der zytostatischen Therapie. Symposium über adjuvante zytostatische Therapie beim Bronchialkarzinom der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). Berlin, 28./29. März 1980
- Radenbach KL. Die Bewertung kontrollierter klinischer Prüfung bei der Chemotherapie der Tuberkulose. Prax Klin Pneumol 1967; 41: 69
- Radenbach KL. Standardtherapie, schematische und individuelle Behandlung – Kontrollierte klinische Prüfungen und Serumaktivitätsbestimmungen. Prax Pneumol 1977; 31: 71 – 74
- Schütz I, Bartmann K, Radenbach K-L et al. Vergleich der Verträglichkeit von Protionamid und Ethionamid im Doppelblindversuch. Beitr Klin Tuberk 1969; 140: 296
- Schütz I. Die Bedeutung kontrollierter klinischer Prüfungen für die Praxis der Chemotherapie der Lungentuberkulose. Deutsches Medizinisches Journal 1971; 22: 6 – 15
- Schütz I. Die Bewertung kontrollierter klinischer Prüfungen bei der Chemotherapie der Lungentuberkulose. Prax Klin Pneumol 1987; 41: 69 – 78
- Trendelenburg F. Über die Qualität chemotherapeutischer Veröffentlichungen. Beitr Klin Tuberk 1963; 127: 235 – 236
- Trendelenburg F. Vorschlag zu interklinischen Gemeinschaftsarbeiten für Chemotherapie. Beitr Klin Tuberk 1963; 127: 323 – 325
- Trendelenburg F. (WATL). Methoden der klinischen Prüfung neuer tuberkulostatischer Stoffe unter besonderer Berücksichtigung der ethischen Probleme und der individuellen Verlaufsvergleiche. Proc. III. Internat. Kongr. Chemother. Stuttgart: Thieme Verlag; Vol. 1 1963/1964: 63 – 72
- Trendelenburg F. Klinische Prüfungen der Phasen III und IV. Prax Pneumol 1981; 35: 1034 – 1039
- Trendelenburg F, Forschbach G, Schütz I et al. WATL – 25 Jahre Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten e.V. Privatdruck, 1989
- Überla K. Multizentrische Studien, Probleme und Rahmenbedingungen von Therapiestudien. Methodenkolloquium I. Günzburg: Schloss Reisenburg, 27.-29. April 1978: 36 – 42
- World Health Organization. Principles for the clinical evaluation of drugs. Technical Report, Series 403. Genf, 1968