

Urologe 2018 · 57:601–604  
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0639-x>  
 Online publiziert: 12. April 2018  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2018



A. Uhlig

Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

# Strategien zur Reduktion des Patientenverlusts in der Nachbeobachtungszeit von randomisierten Studien

## Originalpublikation

Brueton VC, Tierney J, Stenning S, Harding S, Meredith S, Nazareth I, RaitG (2013) Strategies to improve retention in randomised trials. Cochrane Database of Systematic Reviews 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000032.pub2>

## Übersetzung

### Hintergrund

In randomisierten Studien kann der Patientenverlust in der Nachbeobachtung Bias induzieren und die Studienpower verringern, was Generalisierbarkeit, Validität und Reliabilität der Ergebnisse beeinträchtigt. Viele Strategien werden angewendet, um den Patientenverlust in der Nachbeobachtung zu reduzieren und den Verbleib von Patienten in der Studie, die sog. Retention, zu fördern. Jedoch wurden bisher wenige dieser Strategien formal evaluiert.

### Ziele

Ziel des Reviews ist, die Auswirkungen von Strategien zur Retentionsverbesserung sowie deren Einfluss auf den Verbleib von Teilnehmern in randomisierten Studien zu quantifizieren sowie zu untersuchen, ob die Wirkung je nach Studiendesign und Setting variiert.

### Suchmethodik

Das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, PsycINFO, DARE, CINAHL, Campbell Collaboration's Social, Psychological, Educational and Criminological Trials Register und ERIC wurden durchsucht. Weiterhin wurden Konferenzberichte und Literaturverzeichnisse von Publikationen auf geeignete Retentionsstudien überprüft. Auch sämtliche „UK Clinical Trial Units“ wurden befragt, um weitere Studien zu identifizieren.

### Auswahlkriterien

Randomisierte und quasirandomisierte Evaluierungen von Strategien zur Verbesserung der Retention wurden eingeschlossen, welche in übergeordnete randomisierte Studien zu jeglichen Krankheitsbildern und Versorgungskontexten eingebettet waren. Ausgeschlossen wurden Studien, die auf eine Verbesserung der Behandlungscompliance abzielten.

### Datensammlung und Analyse

Autoren wurden kontaktiert, um die extrahierten Daten zu ergänzen oder zu bestätigen. Von Retentionsstudien wurden Daten bezüglich Randomisierungsmethode, Art der evaluierten Strategie, Vergleichsintervention, primärem Endpunkt, geplanter Stichprobengröße sowie zur Anzahl randomisierter und in

der Studie verbleibender Probanden erhoben.

Relative Risiken (RR) wurden verwendet, um die Wirksamkeit von Strategien zur Retentionsverbesserung zu bewerten. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde mittels  $\chi^2$ - und  $I^2$ -Statistiken erhoben. Aus übergeordneten Studien, in welche Retentionsstudien eingebettet waren, wurden Daten zu Krankheitsbild, Intervention, Studienpopulation, Versorgungskontext, Generierung der Randomisierungssequenz und verdeckter Zuteilung extrahiert.

### Hauptergebnisse

Wir identifizierten 38 Retentionsstudien, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Diese Studien bewerteten sechs Arten von Strategien zur Verbesserung der Retention. Dabei handelte es sich um Prämien, Kommunikationsstrategien, neue Fragebogenformate, Fallmanagement für Teilnehmer sowie Verhaltens- und Methodeninterventionen.

Bei 34 der eingeschlossenen Studien wurde Retention als die Beantwortung postalischer und elektronischer Fragebögen, mit oder ohne medizinische Testkits, definiert. Bei 4 Studien war die Retention als Anzahl der in der Studie verbliebenen Teilnehmer definiert. Die eingeschlossenen Studien umfassten verschiedene medizinische Fachbereiche, Länder, Versorgungs- und Gemeinschaftseinrichtungen. Strategien, welche die Retention verbesserten, waren

Geldprämien (im Vergleich zu keinen Prämien) für die postalische Rücksendung von studienbezogenen Fragebögen (RR 1,18, 95 %-Konfidenzintervall (-KI) 1,09–1,28,  $p < 0,0001$ ), in Aussicht gestellte Geldprämien im Vergleich zu keinen Prämien für die Rücksendung elektronischer Fragebögen (RR 1,25, 95 %-KI 1,14–1,38,  $p < 0,00001$ ) und das Angebot eines 20-£-Gutscheins im Vergleich zu einem 10-£-Gutschein für die postalische Rücksendung von Fragebögen und biomedizinischen Testkits (RR 1,12, 95 %-KI 1,04–1,22,  $p < 0,005$ ). Die Evidenz war nicht eindeutig, ob kürzere Fragebögen besser als längere Fragebögen waren (RR 1,04, 95 %-KI 1,00–1,08,  $p = 0,07$ ) oder ob für die Krankheit/den Gesundheitszustand spezifische Fragebögen besser waren (RR 1,07, 95 %-KI 1,01–1,14). Obwohl folgende Ergebnisse nur auf je einer einzelnen Studie beruhten, schien die schriftliche Übermittlung von Fragebögen per Einschreiben mit Rückschein wirksamer zu sein als telefonische Erinnerungen (RR 2,08, 95 %-KI 1,11–3,87,  $p = 0,02$ ). Auch ein Maßnahmenbündel postalischer Kommunikationsstrategien mit Erinnerungsschreiben schien besser zu sein als Standardverfahren (RR 1,43, 95 %-KI 1,22–1,67,  $p < 0,0001$ ). Ein offenes Studiendesign schien in einer Frakturpräventionsstudie bzgl. dem Rücklauf an Fragebögen wirksamer zu sein als ein verblindetes Design (RR 1,37, 95 %-KI 1,16–1,63,  $p = 0,0003$ ).

Es gab keine eindeutige Evidenz für eine Verbesserung oder Verschlechterung der Retention oder Antwortquoten auf Fragebögen durch nichtmonetäre Prämien, die Aussicht auf nichtmonetäre Prämien, „erweiterte“ Briefe, als Sonder-sendung zugestellte Briefe, zusätzliche Erinnerungen oder die Reihenfolge der Fragen im Fragebogen. Weiterhin gab es keine Evidenz dafür, dass eine Telefonbefragung mehr oder weniger wirksam war als eine monetäre Prämie und ein Fragebogen. Da die Analysen auf einzelnen Studien basieren, erfordert die Effektschätzung gemeinnütziger Spendenangebote, Erinnerungssendungen an die Studienstandorte und der Zeitpunkt des Fragebogenversands weitere Untersuchungen. Fallmanagement und

Verhaltensstrategien sollten ebenfalls weiter untersucht werden.

### Schlussfolgerung der Autoren

Die meisten der eingeschlossenen Retentionsstudien evaluierten Retention als die Beantwortung von Fragebögen. Nur wenige bewerteten Strategien, die die Studienteilnehmer zur Teilnahme an der Nachbeobachtung an Studienstandorten veranlassen sollten. Geldprämien und die Aussicht auf monetäre Prämien erhöhten die Antwortraten postalischer und elektronischer Fragebögen. Einige andere Strategien, die in einzelnen Studien evaluiert wurden, waren vielversprechend, müssen jedoch weiter bewertet werden. Die Anwendbarkeit der Ergebnisse dieses Reviews hängen von Studiensetting, Studienpopulation, medizinischem Fachbereich, Datenerhebung und Nachbeobachtung ab.

### Kommentar

Ein bekannter Fallstrick klinischer Studien ist der dauerhafte Kontaktabbruch zwischen Probanden und Forschern, der eine weitere Datengewinnung unmöglich macht [1]. Das in der englischsprachigen Literatur mit „loss to follow up“ (Patientenverlust in der Nachbeobachtung) bezeichnete Ereignis kann sowohl in der Interventions- als auch in der Nachverfolgungsphase einer Studie eintreten und die Studienqualität erheblich beeinträchtigen: Nicht nur die statistische Power sondern auch Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse sind gefährdet [2, 3]. Da biostatistische Methoden den entstehenden Bias oft nur unzureichend ausgleichen können, ist es von eminenter Wichtigkeit, *Patientenverlust in der Nachbeobachtung* von vorneherein zu verringern [4].

Die Optimierung der sog. Retention ist auch von wirtschaftlichem Interesse, um beispielsweise eine nachträgliche Verlängerung von Studienlaufzeiten zu vermeiden. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Retentionsstrategien entwickelt [5–13]. Unklar ist, welche sich am besten für randomisierte Studien eignen. Die hier vorgestellte Übersichtsarbeit untersucht Retentionsstudien, die in

klinische Studien verschiedenster Randomisierungs- und Interventionsdesigns bei variierenden Erkrankungen eingebettet sind.

Primärer Endpunkt war die Effizienz verschiedenster Retentionsstrategien. Retention wurde entweder als die Beantwortung von Fragebögen oder als die physische Präsenz von Patienten zu Nachsorgeuntersuchungen definiert. Die Messung der Retentionsrate erfolgte als „risk ratio“ (RR). Eingeschlossen wurden klinische Studien, die Strategien zur Verbesserung der Retentionsrate evaluierten. Diese Strategien sollten nach Rekrutierung und Randomisierung Anwendung finden. Sämtliche Retentionsstudien waren in übergeordnete Studien zu verschiedensten Krankheitsbildern eingebettet. Beobachtungsstudien wurden nicht eingeschlossen. Als Kontrolle dienten Interventionen zur Retentionsverbesserung von geringerer Intensität oder anderer Art sowie Studienarme ohne jegliche Intervention. Es erfolgte eine statistische Metaanalyse der Daten. Die a priori geplanten Subgruppenanalysen wurden bei erheblicher Heterogenität teils nicht durchgeführt, teils durch andere Subgruppenanalysen ersetzt. Narrativ erfolgte eine Charakterisierung verschiedener Retentionsstrategien. Die standardisierte Literaturrecherche erfolgte über die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, PsycINFO, DARE, CINAHL, Campbell Collaboration's Social, Psychological, Educational and Criminological Trials Register und ERIC.

Insgesamt wurden 38 Studien mit 24.304 Patienten eingeschlossen. Bei 8 der Studien handelte es sich zum Zeitpunkt des Einschlusses um nicht publizierte Arbeiten. Die Studien unterschieden sich erheblich hinsichtlich Design, klinischem Setting (Alkoholabhängigkeit, Screening und Therapie maligner Erkrankungen) und geographischer Herkunft. Auch Definition und Erfassung des Endpunkts in der untergeordneten Retentionsstudie waren deutlich unterschiedlich: Die Retention wurde hauptsächlich als Rücksendung postalischer und elektronischer Fragebögen und/oder biomedizinischer Testkits gemessen. Nur 2 Studien definierten die

Retention als physische Anwesenheit bei einer Nachuntersuchung.

Die Interventionen lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:

**Anreizsysteme.** Mit Anreizen für Patienten arbeiteten 14 Studien. Dazu gehörten Gutscheine, Bargeld, gemeinnützige Spenden, Teilnahme an einem Losverfahren, Schecks, Mitteilung der Studienergebnisse und Anerkennungsurkunden.

**Kommunikationsstrategien.** Kommunikationsstrategien mit Patienten oder Studienzentren setzten 14 Studien ein. Hierbei handelte es sich um besonders gestaltete Briefe (z.B. durch zusätzliche Information über die Studie oder Unterschrift des Studienleiters), Erinnerungen durch Telefonanrufe, Kalender, SMS oder E-Mails sowie spezielle Versandmethoden wie Einschreiben oder multiple Briefe.

**Kombination von Anreizen und Kommunikationsstrategien.** Die Kombinationen von Anreizen und Kommunikationsstrategien wurden von 5 Studien untersucht.

**Methodologische Strategien.** Methodologische Strategien wurden in 8 Studien untersucht. Hierbei wurden die Formate der Fragebögen bezüglich Länge und Reihenfolge der Fragen variiert. Auch die Relevanz der Fragen in Bezug auf die untersuchte Erkrankung (Alkoholabhängigkeit) und offenes vs. verblindetes Design wurden in je einer Studie als Retentionsstrategie evaluiert.

**Patientenunterstützung.** Weiterhin wurde in einer Studie Patientenunterstützung durch „case manager“ als Retentionsstrategie untersucht.

Aufgrund zu großer Heterogenität wurden Analysen für 18 Interventionsgruppen durchgeführt; die größte Gruppe beinhaltete 8 Studien. Für alle Analysen zeigten sich Trends dahingehend, dass die untersuchte Intervention gegenüber der Referenz die Retention verbesserte. Hiervon ausgenommen waren nichtmonetäre vs. keine Anreize und monatliche vs. übliche Erinnerun-

gen an Studienzentren, welche keine Verbesserungen zeigten.

Statistisch signifikante Effekte für Schätzer aus mehr als einer Studie zeigten lediglich monetäre Anreize und Fragebogendesigns. Eine verbesserte Retention ergaben Geldprämien im Vergleich zu keinen Prämien für die postalische Rücksendung von studienbezogenen Fragebögen (RR 1,18, 95%-KI 1,09–1,28,  $p < 0,0001$ ), das Angebot einer monetären Prämie oder einer Gewinnspielteilnahme (RR 1,25, 95%-KI 1,14–1,38,  $p < 0,0001$ ), Geldprämien im Vergleich zu keinen Prämien für die Rücksendung elektronischer Fragebögen (RR 1,25, 95%-KI 1,14–1,38,  $p < 0,00001$ ) und das Angebot eines 20-£-Gutscheins im Vergleich zu einem 10-£-Gutschein für die postalische Rücksendung von Fragebögen und biomedizinischen Testkits (RR 1,12, 95%-KI 1,04–1,22,  $p < 0,005$ ).

Bezüglich des Fragebogendesigns ergaben in Bezug auf die Erkrankung relevante vs. weniger relevante Fragen eine bessere Retention (RR 1,07, 95%-KI 1,01–1,14,  $p = 0,034$ ). Basierend auf einer 40%igen Rücksenderate für Fragebögen kann diese durch einen monetären Anreiz um 92/1000 (95%-KI 50–131) Fragebögen erhöht werden. Bei einer Ausgangsrate von 30% kann eine Erhöhung um schätzungsweise 140/1000 (95%-KI 86–193) erreicht werden.

Insgesamt stellt diese Arbeit die aktuell umfassendste Untersuchung von Strategien zur Retentionsverbesserung bei randomisierten Studien dar. Die Autoren haben erheblichen Aufwand betrieben, um selbst unpublizierte Studien einzuschließen. Jedoch sind die gepoolten Gruppen sehr klein: Für Verhaltensstrategien und methodische Strategien basiert die Evidenz auf ein bis zwei Publikationen. Viele der Analysen dürften von zu geringer Power sein.

Die Heterogenität der Studien machte es unmöglich, Subgruppenanalysen für die Art der übergeordneten Studie oder des Krankheitsbildes durchzuführen. Somit bleibt offen, ob bestimmte Interventionen für spezifische Studientypen oder Patientengruppen besonders geeignet sind. Da die Retention vorwiegend als die Beantwortung und Rücksendung von Fragebögen definiert war, bezieht

sich die Evidenz weniger darauf, wie die physische Anwesenheit von Patienten zu Nachuntersuchungen verbessert werden kann.

Die Autoren führen selbst an, dass die Ergebnisse wenig über den dauerhaften Nutzen der Strategien aussagen: Bei der Datenextraktion wurde der Messzeitpunkt der Retention in unmittelbarem zeitlichen Abstand zur Intervention evaluiert. Langzeitergebnisse wurden nicht untersucht.

Bei der statistischen Methodik ist fraglich, ob die mittels „fixed effects model“ gepoolten Schätzer ebenfalls statistische Signifikanz erreicht hätten, wenn ein konservativeres „random effects model“ zum Einsatz gekommen wäre. Für das Pooling der Studien zu einem nicht-monetären Anreiz im Vergleich zu keinem Anreiz scheint die vorliegende Heterogenität ( $I^2 = 62\%$   $p = 0,02$ ) nicht erklärbar. Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt. Nach Definition der Autoren hätte hier ein „random effects model“ verwendet werden müssen. Es ist zwar nicht zu erwarten, dass der gepoolte Schätzer hierdurch eine Signifikanz erreicht, im Gegenteil dürfte dessen Konfidenzintervall weiter ausfallen.

Insgesamt bedient dieses Cochrane Review die bisherige Evidenzlücke, wie die Retention in randomisierten Studien optimiert werden kann. Die Ergebnisse sind ernüchternd, wenn auch nicht sonderlich überraschend: Geld scheint die einzig wirksame Strategie, um die Rücksenderate von Fragebögen zu erhöhen. Das bedeutet, monetäre Anreize sollten je nach Studienart, Nachbeobachtung, Patientenkollektiv und Budget in Betracht gezogen werden, um die Rücksenderate zu steigern.

Insgesamt sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu genießen. Unklar ist, in welchem Verhältnis zur Höhe des Geldbetrags die Retention steigt und wie sich Geldbetrag und Aufwand für die Patienten in Waage halten. Weiterhin unklar ist, ob ein monetärer Anreiz im Falle einer Patientenbefragung Einfluss auf die Antworten hat und Patienten z.B. zu positiveren Antworten tendieren. Bei großer Heterogenität haben die Autoren die Analysen in viele Subgruppen für die einzelnen Interventionen aufgeteilt. Bei

resultierender geringer Power sind daher wenige Punktschätzer von statistischer Signifikanz vorprogrammiert [14]. Der Zielparameter Retention wurde hauptsächlich als die Beantwortung und Rücksendung von Fragebögen definiert. Inwieweit diese Evidenz auf die physische Anwesenheit von Patienten zu Nachsorgeuntersuchungen anwendbar ist, bleibt offen.

Somit sollten unbedingt weitere Studien durchgeführt werden; zumal sich die denkbaren Retentionsstrategien durchaus erweitern lassen: Tickets für öffentliche Verkehrsmittel, Kilometerpauschalen oder ein Fahrservice sowie die Erstattung von Arbeitsausfällen oder ein Angebot von Wochenendterminen sind denkbar. Weiterhin wäre der Einsatz digitaler Medien zur Verbesserung der Retention interessant: Apps mit Erinnerungsfunktion, elektronische Gutscheine oder Nachuntersuchungen als Videochat sind für bestimmte Zielgruppen denkbar.

### Korrespondenzadresse

**Dr. A. Uhlig**

Klinik für Urologie, Universitätsmedizin  
Göttingen  
Göttingen, Deutschland  
uroevidence@dgu.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Claudia Bollig (Cochrane Deutschland) und Janine Weiberg (DGU) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Uhlig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Blanker MH, Prins J, Bosch JL, Schouten BW, Bernsen RM, Groeneveld FP et al (2005) Loss to follow-up in a longitudinal study on urogenital tract symptoms in Dutch older men. *Urol Int* 75(1):30–37
2. Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M et al (2008) How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? *Arch Dis Child* 93(6):458–461

3. Schulz KF, Grimes DA (2002) Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 359(9308):781–785
4. Evans S, Ting N (2016) Fundamental concepts for new clinical trialists. CRC Taylor & Francis, Boca Raton
5. Furimsky I, Cheung AH, Dewa CS, Zipursky RB (2008) Strategies to enhance patient recruitment and retention in research involving patients with a first episode of mental illness. *Contemp Clin Trials* 29(6):862–866
6. Kanuch SW, Cassidy KA, Dawson NV, Athey M, Fuentes-Casiano E, Sajatovic M (2016) Recruiting and retaining individuals with serious mental illness and diabetes in clinical research: lessons learned from a randomized, controlled trial. *J Health Dispar Res Pract* 9(3):115–126
7. Couper MP, Peytchev A, Strecher VJ, Rothert K, Anderson J (2007) Following up nonrespondents to an online weight management intervention: randomized trial comparing mail versus telephone. *J Med Internet Res* 9(2):e16
8. Goldberg JH, Kiernan M (2005) Innovative techniques to address retention in a behavioral weight-loss trial. *Health Educ Res* 20(4):439–447
9. McKinsty B, Hammersley V, Daly F, Sullivan F (2007) Recruitment and retention in a multicentre randomised controlled trial in Bell's palsy: a case study. *BMC Med Res Methodol* 7(1):15
10. El-Khorazaty MN, Johnson AA, Kiely M, El-Mohandes AA, Subramanian S, Laryea HA et al (2007) Recruitment and retention of low-income minority women in a behavioral intervention to reduce smoking, depression, and intimate partner violence during pregnancy. *BMC Public Health* 7:233
11. Villacorta V, Kegeles S, Galea J, Konda KA, Cuba JP, Palacios CF et al (2007) Innovative approaches to cohort retention in a community-based HIV/STI prevention trial for socially marginalized Peruvian young adults. *Clin Trials* 4(1):32–41
12. Eakin EG, Bull SS, Riley K, Reeves MM, Gutierrez S, McLaughlin P (2007) Recruitment and retention of latinos in a primary care-based physical activity and diet trial: the resources for health study. *Health Educ Res* 22(3):361–371
13. Burns D, Soward AC, Skelly AH, Leeman J, Carlson J (2008) Effective recruitment and retention strategies for older members of rural minorities. *Diabetes Educ* 34(6):1045–1052
14. Rosner B (2016) Fundamentals of biostatistics, 8. Aufl. Cengage Learning, Boston

1. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. van der Ploeg JM et al. *BJOG*. 2018 Feb;125(3):289-297.

Fazit: Vaginal prolapse repair with midurethral sling reduced the risk of postoperative stress urinary incontinence (SUI) in women with preoperative SUI symptoms or occult SUI, but serious adverse events were more frequent.

Schwerpunkt: Surgery - Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Ye Z et al. *Eur Urol*. 2017 Nov 12. pii: S0302-2838(17)30972-7.

Fazit: Data suggest that tamsulosin use benefits distal ureteral stones in facilitating stone passage and relieving renal colic. Subgroup analyses find that tamsulosin provides a superior expulsion rate for stones >5mm, but no effect for stones ≤5mm.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)