

Das Nationale Forschungsprogramm 1A: Eine gemeindeorientierte Interventionsstudie. Methodische Überlegungen zu verschiedenen Studientypen¹

F. Gutzwiller²

1. Einleitung

Zum Verständnis der in modernen Grossstudien angewandten Methoden scheint es wichtig, kurz auf deren historische Wurzeln einzugehen, denn die heutigen Studientypen stehen am vorläufigen Ende einer langen methodischen Entwicklung, welche ihre ersten Impulse dem im Zeitalter der Aufklärung und der beginnenden Industrialisierung neu formulierten rationalen Weltbild verdankt. Diese Anfänge bedeuten den Beginn der modernen Epidemiologie als *der* methodischen Grundlagenwissenschaft für klinische kontrollierte Studien. Der Rückblick illustriert gleichzeitig einige Grundansätze, die auch heute noch Verwendung finden [18].

2. Historische Wurzeln der Epidemiologie

Der Basler *Daniel Bernoulli* publizierte 1810 seine bahnbrechenden Arbeiten über Wahrscheinlichkeitstheorie; auf der Grundlage dieser Arbeiten präsentierte er kurz darauf zuhanden der Académie française eine Studie, welche die Wirksamkeit der Pockenimpfung nachwies. Nach diesem ersten Ansatz zur wissenschaftlichen Messung der Wirksamkeit einer neuen medizinischen Methode führte bald darauf der von *Bernoulli* beeinflusste *Pierre Charles Alexandre Louis* eine der ersten kontrollierten klinischen Vergleichsstudien durch: seine Daten bezüglich der therapeutischen Wirkung von damals millionenfach eingesetzten Blutegeln versetzten dieser «Therapie» den Todesstoss. Aus der von den beiden genannten *Bernoulli* und *Louis* beeinflussten englischen Schule entstand schliesslich ein dritter Grundtyp der wissenschaftlichen Beobachtung: das natürliche Experiment. Bei der Abklärung der Choleraepidemie von 1854 in London fielen *John Snow* die unterschiedlichen Todesraten in Quartieren auf, welche von zwei verschiedenen Wasserwerken bedient wurden. Der Bevölkerungsanteil mit der hohen Todesrate erhielt das Wasser aus einem stark verschmutzten Teil der Themse. Damit gelang es *John Snow*, – notabene 30 Jahre vor der Beschreibung des *Vibrio cholerae* durch *Koch*, – Hypothesen über den Übertragungsmechanismus dieser Krankheit zu erhärten. Auch in der modernen Epidemiologie spielen solche natürlichen Experimente eine Rolle: Beobachtungen etwa an Bevölkerungsgruppen mit besonderen Lebensgewohnheiten (z. B. Mormonen, Adventisten, Immigranten in andere kulturelle Umfelder) liefern bedeutsame Hinweise auf die

Welches sind die verschiedenen methodischen Ansätze, mit denen der Effekt einer bestimmten Therapie bzw. Intervention ausgewertet werden kann? Die vorliegende Arbeit diskutiert die Vor- und Nachteile kontrollierter klinischer Studien mit randomisierten Individuen im Vergleich zu gemeindeorientierten Interventionsstudien mit Randomisierung von ganzen Bevölkerungsgruppen.

Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit [19, 23, 20].

Aus diesen Anfängen hat sich in der Folge das methodische Instrumentarium entwickelt, welches heute zur Anwendung gelangt.

In den vierziger und fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts waren es die ersten epidemiologischen Langzeitstudien, wie zum Beispiel die *Framingham*-Studie oder auch die *Basler*-Studie, welche die durch zwischenzeitliche Fortschritte insbesondere in den Bereichen Pathologie und Physiologie aufgestellten Hypothesen zu erhärten suchten [6, 34]. Gleichzeitig fanden die ersten modernen randomisierten klinischen Studien Eingang in die Beurteilung neuer Therapien und Prozeduren in der Medizin: dies insbesondere in den Gebieten der Tuberkulosebekämpfung und der Testung von Impfstoffen [22].

Aufgrund der durch epidemiologische Langzeitstudien angehäuften Daten über die Beziehung von Risikofaktoren und dem nachherigen Auftreten von koronarer Herzkrankheit sowie eine Reihe weiterer Erkenntnisse über die Atherogenese war es etwa 1960 soweit: Es begannen die ersten Versuche, die schädigenden Faktoren durch gezielte Intervention auszuschalten [8].

3. Interventionsstudien: klinisch und gemeindeorientiert

Die beiden grundsätzlichen Ansätze, welche in Interventionsstudien, das heisst also experimentellen Studien, Verwendung finden, werden wie folgt definiert:

– *Klinisch orientierte Studien (randomisierte kontrollierte Studien):*

Dieser heute klassische Studientyp beinhaltet individuelle Randomisierung von (meistens) freiwilligen Probanden in eine Studien- und eine Vergleichsgruppe.

– *Gemeindeorientierte Interventionsstudien:*

Studien- und Vergleichsgruppen setzen sich nicht aus individuell randomisierten Teilnehmern, sondern aus ganzen Bevölkerungsgruppen zusammen.

¹ Kredit-Nr. 4.077.0.76.01, Schweizerischer Nationalfonds.

² Korrespondenzadresse: Dr. med. Felix Gutzwiller, M.P.H., Projektleiter Deutschschweiz, Nationales Forschungsprogramm 1, Kantonsspital, CH-4031 Basel.

Die im folgenden diskutierten Beispiele für klinisch orientierte Studien beschränken sich innerhalb der verschiedenen Risikobereiche auf die Hypothese über einen kausalen Zusammenhang zwischen Fettanteil in der Nahrung und Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit sowie auf die Testung von lipidsenkenden Medikamenten.

3.1 Klinisch orientierte Studien

Die genannte Hypothese schien um 1960 genügend erhärtet, um einen randomisierten kontrollierten Versuch wünschbar erscheinen zu lassen. Allerdings liegen heute – 20 Jahre später – weder Resultate über die Evaluation von Ernährungsprogrammen in ganzen Bevölkerungsgruppen noch solche eines definitiven Tests der «Fett- und Herz»-Hypothese vor. Wie ist dies zu erklären? [14].

Die erste klinische Studie, welche nachzuweisen versuchte, dass der Kampf gegen nutritive Risikofaktoren ein berechtigtes Unterfangen sei, war die «National Diet Heart Feasibility Study» [3]. Sechs Zentren beteiligten sich zwischen 1963 und 1965 an dieser Studie, welche – wie der Name sagt – zum Ziel hatte, die Durchführbarkeit einer solchen grossen Studie zu testen. Die um 1968 vorliegenden Daten wurden unter dem Eindruck des Axioms der individuellen Randomisierung dahin interpretiert, dass für die abschliessende Beantwortung der Frage eine Doppelblindstudie in der Bevölkerung ausgeführt werden müsste [21]. Dies ist bis heute nicht geschehen. Die Kosten einer solchen Studie werden heute auf etwa 250 Mio. Dollar geschätzt; es ist zu vermuten, dass eine solche Studie nie unternommen werden wird.

In die Diskussionen um die Studienanlage wurde damals die Möglichkeit einer anderen experimentellen Einheit als die des randomisierten Individuums nicht einmal einbezogen [27]. Heute hingegen steht man auf dem Standpunkt, dass grössere experimentelle Einheiten (ganze Bevölkerungsgruppen, Städte, Fabriken usw.) unbedingt zu berücksichtigen sind: sie können zwar die statistische Aussagekraft reduzieren, haben jedoch Vorteile (einschliesslich sehr viel geringerer Kosten), welche diese Reduktion der statistischen Aussagekraft erträglich erscheinen lassen.

Die Kostenreduktion bei Grossstudien mit Bevölkerungsgruppen als experimentelle Einheit tritt aus verschiedenen Gründen ein. Wird eine Intervention bezüglich Gesundheitsverhalten und Risikofaktoren auf Gruppen bezogen, steht das ganze Spektrum moderner massenmedialer Beeinflussungsmöglichkeiten zur Verfügung, Möglichkeiten, welche zur Gesundheitserziehung und Instruktion des einzelnen randomisierten Teilnehmers nicht in Frage kämen, denn in diesem Fall liegt das Schwergewicht auf kostenintensiver persönlicher Beratung. Ja, es lässt sich sogar sagen, dass eines der Hauptprobleme in individuell randomisierten Studien, nämlich die «Kontamination», durch Informationsaustausch zwischen Teilnehmern der Interventions- und Kontrollgruppe umgekehrt einer der grossen Vorzüge von Studien darstellt,

welche sich auf ganze Bevölkerungsgruppen abstützen. Im letzteren Fall ist dieser Informationsaustausch und der entsprechende «Schneeballeffekt» in der Bevölkerung ein wichtiges Mittel, um die Kraft der Intervention selbst zu potenzieren, das heisst kostenmindernd zu wirken [28].

Ein weiterer Nachteil der individuell randomisierten Grossstudien hat sich in der Zwischenzeit auch deutlich im Rahmen des «Multiple Risk Factor Intervention Trials» (Akronym: MRFIT) gezeigt [7]. MRFIT ist ein Beispiel einer hochentwickelten und aufwendigen Interventionsstrategie, welche sich an einzelne richtet. Aus rund 300000 untersuchten Individuen wurden 12000 ohne organische Krankheit ausgesucht. Diese Gruppe wurde dann in Behandlungs- bzw. Vergleichsgruppen randomisiert. Es kann aber schon heute, noch während der Laufzeit dieser Studie in Anbetracht des Aufwandes von über 100 Mio. Dollar gesagt werden, dass die Interventionen zu teuer sind, um je als Modell für ganze Bevölkerungsgruppen und Städte gelten zu können.

Mit diesen Beispielen sind gewisse Vorteile von gemeindeorientierten Interventionsstudien angetönt, die nun im folgenden diskutiert werden.

3.2 Gemeindeorientierte Interventionsstudien

Aus anderen Bereichen als der kardiovaskulären Forschung sind schon seit den fünfziger Jahren solche Studien bekannt: so wurde zur Untersuchung des Effektes der Trinkwasserfluoridierung auf die Karieshäufigkeit eine Studie durchgeführt, in welche einzelne Städte Einheiten der Randomisierung waren [1]. Auch in der Schweiz findet sich ein Beispiel: Mitte der fünfziger Jahre wurden im Kanton Baselland verschiedene Typen der Polioimpfung in randomisierten Gemeinden ausgetestet [26].

Im Bereich der Prüfung von Methoden zur Bekämpfung von Risikofaktoren ist die erste gemeindeorientierte Interventionsstudie die «Stanford-Three-Community-Study», welche seit 1972 in drei verschiedenen Gemeinden mit je etwa 16000 Einwohnern in der Umgebung von Stanford durchgeführt wird [10]. Ein Jahr später wurde mit einer ähnlichen Studie in Nordkarelien begonnen, in jenem Teil Europas, in welchem die Mortalität der koronaren Herzkrankheit am höchsten ist [16, 24, 25]. Der Anstoss zu dieser gemeindeorientierten Interventionsstudie war übrigens ein direktes Resultat der «Seven-Countries-Studie», der unter der Leitung von Ancel Keys durchgeführten ersten grossen Studie über den Zusammenhang von Risikofaktoren und Mortalität in verschiedenen Ländern [15].

Das Schweizerische Nationale Forschungsprogramm 1A entspricht den Grundprinzipien dieser gemeindeorientierten Studien [13, 9, 31, 32].

So geht es beim Versuch nicht nur darum, Gesundheitsinformation für den einzelnen zu betreiben, sondern Verhaltensveränderungen in Zusammenarbeit mit ganzen Bevölkerungsgruppen zu erreichen, die in einer Gemeinde selbst vorhandenen Möglichkeiten

optimal zu nutzen (*Mobilisation*), die entsprechenden interessierten und zu interessierenden Gruppen am ganzen Planungs- und Aktionsprozess verantwortlich teilhaben zu lassen (*Partizipation*) und schliesslich die Interventionen in das bestehende Netz der medizinischen Versorgung zu integrieren (*Integration*).

Zudem sollen *individuelle* Verhaltensänderungen (durch z.B. Kurse) durch *strukturelle* Änderungen (Restaurants, Einkaufsmöglichkeiten) bestärkt werden. Durch die Gemeindeorientierung ist allerdings der Einbezug von Veränderungen auf der *gesellschaftlichen* Ebene (z.B. Einschränkung der Suchtmittelreklame, Lebensmittelproduktion und entsprechende Verordnungen) nur sehr beschränkt lokal möglich (z.B. Werbeeinschränkungen auf städtischem Grund).

3.2.1 Vorteile von gemeindeorientierten Interventionsstudien

Es ergeben sich folgende Vorzüge [11]:

– Die Interventionsmethoden sind realistisch

Es lassen sich Methoden entwickeln, welche auf die effektive Lebensumgebung der Zielgruppe anwendbar sind: die Bevölkerung lebt in Gemeinden und nicht in Kliniken.

– Die Interventionstechniken gewinnen an Kraft durch Unterstützung via soziale Mechanismen und Diffusion in Bevölkerungsgruppen

Sollen anhaltende Lebensstilveränderungen erzielt werden, geht es nicht nur um das Vermitteln von Wissen, sondern vor allem um das Einüben neuer Verhaltensweisen. Die Theorie des «sozialen Lernens» erlaubt die Voraussage, dass der Lerneffekt in einem gemeindeorientierten Programm grösser ist als in Programmen, welche in der Klinikumgebung oder in der Praxis durchgeführt werden. Dies ist bedingt durch den verbesserten Informationsaustausch (*Diffusion*), durch den kombinierten Einsatz von massenmedialen und individuellen Aktionen sowie durch die sozialen Unterstützungsmechanismen, welche das Beibehalten einer einmal erfolgten Veränderung erleichtern [12].

– Die Studienresultate sind auf die Gesamtbevölkerung übertragbar

Gemeindeorientierte Studien erlauben die Ausarbeitung von Modellen, welche für die ganze Bevölkerung Bedeutung haben können. Dies ist bei meistens doch stark selektierten Freiwilligen, welche im Rahmen von speziellen klinischen Studien teilnehmen, nicht der Fall. In der Evaluationsforschung wird die potentielle Übertragbarkeit von Studienresultaten auf die Gesamtbevölkerung als externe Gültigkeit («external validity») bezeichnet und der Gültigkeit statistischer Schlussfolgerungen gegenübergestellt [3]. Der letztere Typ ist das Hauptanliegen der meisten klinisch orientierten Studien mit randomisierten Individuen. Es besteht somit eine natürliche sich ergänzende Beziehung zwischen den beiden Arten des Experimentes. Wenn also eine Serie von randomisierten klinischen Studien mit freiwilligen Individuen als Studieneinheit

eine genügende Erhärtung einer bestimmten Hypothese ergeben hat, wird es nötig sein, in einer Serie von Feldexperimenten zu prüfen, ob die Resultate auch bezüglich Zeit, Ort und Thematik verallgemeinbar sind.

– Es ergeben sich Entscheidungsgrundlagen über die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von Interventionsprogrammen

Aspekte wie zum Beispiel «Akzeptabilität» eines Programmes durch die Bevölkerung können nur in einer gemeindeorientierten Studie getestet werden. Zudem können umfangreichere Lebensstiländerungen auch etablierte kommerzielle Interessen gefährden (Lebensmittel- und Tabakindustrie), so dass politische Entscheidungsträger legitimerweise auch nach Information bezüglich solcher Nebenwirkungen fragen.

– Ethische Probleme, welche sich bei individuellem Randomisieren ergeben können, sind vermeidbar

Falls bei individuell randomisierten Studienteilnehmern gewisse Risikofaktoren vorhanden sind, stellen sich wohl viel eher ethische Probleme bezüglich einer Nichtbehandlung in der Vergleichsgruppe (bei Anwendung von Methoden, für welche eine gewisse Nützlichkeit unter Umständen schon nachgewiesen ist). Dieses Problem entsteht in gemeindeorientierten Studien nicht, da der Risikostatus der einzelnen Individuen mit der Ausnahme von zu Evaluationszwecken ausgesuchten Repräsentativauswahlen nicht bekannt ist.

– Gemeindeorientierte Studien sind billiger

Die Reduktion der Interventionskosten wurde schon diskutiert. Eine weitere mögliche Kostenreduktion kann sich dadurch ergeben, dass bei gemeindeorientierten Studien bereits existierende statistische Systeme oder Register benützt werden können. Nach den Vorteilen gemeindeorientierter Studien sollen im folgenden noch die Grenzen dieser Art von Experimenten angeführt werden.

3.2.2 Grenzen gemeindeorientierter Studien

– «Blinde Methoden» sind nicht anwendbar

«Blinde» Methoden sind in gemeindeorientierten Studien meist nicht anwendbar, ausser zur Bestimmung gewisser Endpunkte (etwa blinde Beurteilung von Elektrokardiogrammen, ohne bekanntes Wissen um Teilnahme oder Nichtteilnahme des Probanden). Um so wichtiger werden in solchen Studien objektive Messmethoden (z.B. physiologische Parameter). Wo eine Verhaltensveränderung nur mit Befragungstechniken erfasst werden kann, können weitere Hilfsuntersuchungen die Gültigkeit der Aussagen erhärten (z.B. Thiocyanatstest zur Messung des Tabakkonsums [33]).

– Gemeindeorientierte Methoden sind begrenzt geeignet zur Testung einzelner Risikofaktoren

Gemeindeorientierte Versuche eignen sich besser für multifaktorielle Programme. Wie schon ausgeführt, ist

eine Testung von Einzelfaktoren auch in randomisierten individuellen Studien sehr schwierig. Bei multifaktoriellen gemeindeorientierten Interventionsstudien ist andererseits die Kontamination durch gegenseitige Interaktion verschiedener Beeinflussungsmethoden ein erwünschter Beitrag zur angestrebten Gesamtveränderung in der Bevölkerung: so wird etwa der Gewichtsverlust – mit den bekannten Effekten auf Blutdruck und Plasmacholesterin – durch zunehmende physische Aktivität gefördert. Umgekehrt kann die Motivation zu erhöhter physischer Aktivität auch den Entschluss unterstützen, das Rauchen aufzugeben.

– *Finanzielle und logistische Gegebenheiten schränken die Auswahl der Gemeinden ein*

Die Zahl der Gemeinden mit vergleichbaren demographischen Charakteristiken innerhalb einer gewissen Nähe einer Forschungsinstitution ist immer limitiert. Beim Einsatz von massenmedialen Strategien muss die Wahl von Gemeinden zudem dadurch beschränkt werden, dass sich die Ausstrahlungsradien dieser Massenmedien möglichst nicht überschneiden sollten. Die eingesetzten finanziellen Mittel müssen von Anfang an so knapp bemessen werden, dass bei einem positiven Ausgang des Versuchs auch eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass ähnliche Mittel für den Rest der Bevölkerung freigemacht werden können. Dadurch ergibt sich die Gefahr, dass zu wenig während zu kurzer Zeit getan wird.

– *Kausale Schlussfolgerungen sind nur beschränkt möglich*

Auf dieses Problem wurde anlässlich der Diskussion der Unterschiede bezüglich externer und statistischer Gültigkeit schon hingewiesen. Bei der kleinen Zahl von vier randomisierten Einheiten (= Städten) im Rahmen des Nationalen Forschungsprogrammes 1A muss etwa darauf geachtet werden, dass neben den durch das Programm eingeführten Interventionen keine zusätzlichen Entwicklungen unbemerkt und selektiv bei einer Gemeinde eintreten. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, mögliche Störfaktoren zu erfassen. Die in der ganzen Bevölkerung während der Zeitdauer eines Experimentes sich verändernden Lebensgewohnheiten müssten in der Analyse einbezogen werden. Durch zweimalige Untersuchung auch der Kontrollpopulation wird versucht, diese natürliche Entwicklung festzuhalten. In der Analyse geht es somit um die Frage, ob in der Interventionsgemeinde ein zusätzlicher Effekt zu verzeichnen ist oder nicht.

Diese beiden bisher diskutierten Studientypen beziehen sich für die Analyse der Wirksamkeit einer neuen Therapie oder Intervention hauptsächlich auf signifikante Veränderungen zwischen Studien- und Vergleichspopulation bezüglich Risikofaktorenverteilung, Morbidität und/oder Mortalität. In neuester Zeit ist hingegen ein weiterer Studientyp in den Vordergrund gerückt, welcher als Endpunkte der Analyse die *direkte* Messung eines eventuellen Stillstandes bzw. einer Regression der Atheromatose verwendet.

4. Eine Alternative: Direkte Messung der Läsion und ihrer Veränderung

Kuo und Mitarbeiter haben kürzlich die Evaluation eines lipidsenkenden Medikamentes aufgrund von angiographisch erhobenen Daten präsentiert und damit eine attraktive Alternative zu den eben geschilderten klassischen kontrollierten Studien etabliert [17]. Das Problem der quantitativen, repetitiven Angiographie ist jedoch noch nicht gelöst. Was ein Fortschritt in diese Richtung bedeuten würde, wird klar, wenn man an den Aufwand der bisherigen klinischen Atheroskleroseforschung denkt. Der Aufwand ergibt sich aus der notwendigen Länge und des damit riesigen Aufwandes für klinische Studien, wenn immer Morbiditäts- und Mortalitätsraten Endpunkte sind [2]. So sei darauf hingewiesen, dass das «Coronary Drug Project» 11 Jahre brauchte und 41 Mio. Dollar kostete, um fünf verschiedene Medikamente zu evaluieren. Das «Coronary Drug Project» war allerdings erfolgreich, indem klare Schlussfolgerungen gezogen werden konnten: Die Medikamente, welche getestet wurden, hatten bei Männern in den mittleren Lebensjahren mit koronarer Herzkrankheit *keine* wesentliche Reduktion der Mortalitätsraten zur Folge [29]. Zurzeit ist eine weitere Studie mit ähnlichen Endpunkten im Gange («Lipid Research Clinics Trial»). Dieser Grossversuch zur Testung eines lipidsenkenden Medikamentes wird etwa 7 Jahre dauern und rund 100 Mio. Dollar kosten (Cholestyramin) [5]. Daraus ist die Bedeutung dieses neuen Studientyps ersichtlich, welcher die Veränderungen von atheromatösen Läsionen untersucht und damit sowohl schneller als auch billiger zur Beantwortung der Frage kommen könnte.

5. Schlussfolgerungen

Aus dem hier Dargelegten soll hervorgehen, dass die komplexen Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Krankheit nicht durch einen einzigen methodischen Ansatz untersucht werden können. Im Gegenteil ergänzen sich die Vor- und Nachteile der im Verlaufe der Zeit entwickelten Ansätze zu einem Ganzen. Das gemeinsame Ziel dieser Gesamtanstrengung ist die Verbesserung und Verobjektivierung der Grundlagen, auf welchen Entscheide über die zukünftige Richtung der Prävention gefällt werden können.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass die gemeindeorientierten Interventionsstudien über Methoden der Bekämpfung von kardiovaskulären Risikofaktoren durch die Weltgesundheitsorganisation in den sogenannten «Comprehensive Cardiovascular Community Control Programs» (CCCCP) zusammengefasst werden [4]. Damit wird auf internationaler Ebene ein Austausch von Erfahrungen und Daten möglich.

Zusammenfassung

Interventionsstudien sind grundsätzlich gemeinde- oder klinisch orientiert. Während der heute klassische Studientyp der randomisierten kontrollierten Studie (RKS) die individuelle Randomisierung von (meistens) freiwilligen Probanden in eine Studien- und eine

Vergleichsgruppe beinhaltet, setzen sich bei gemeindeorientierten Interventionsstudien Studien- und Vergleichsgruppen aus ganzen Bevölkerungsgruppen (z. B. Städte, Fabriken) zusammen. Nach einem Überblick über die historische Entwicklung der Epidemiologie als Grundlagenmethode für beide Studientypen werden Vor- und Nachteile der RKS anhand der «diet-heart»-Hypothese und der gemeindeorientierten Interventionsstudien anhand des NFP 1A dargelegt. Während die genannten Studientypen als Endpunkte Veränderungen der Risikofaktorenverteilung, der Morbidität und/oder Mortalität einbeziehen, versprechen Fortschritte der Angiographie die direkte Messung einer Regression der Atheromatose als zusätzliche Alternative. Diese Studientypen stellen nicht Gegensätze dar, sondern ergänzen sich zu einem sinnvollen Ganzen.

Résumé

Le programme national de recherche 1A: Une étude d'intervention d'approche communautaire. Aspects méthodologiques de différents types d'études

Il existe deux types fondamentalement différents d'études d'intervention. Le type classique de l'étude contrôlée randomisée comprend l'attribution aléatoire des individus, en général volontaires, à un groupe d'intervention et un groupe témoin. Dans les études d'intervention d'approche communautaire par contre, le collectif d'intervention et le collectif témoin sont formés par des populations entières (villes, usines p. ex.).

Après un rappel historique de l'évolution de l'épidémiologie comme méthode de base, les principaux avantages et désavantages de ces deux types d'études sont présentées respectivement par l'exemple de l'hypothèse «diet-heart» et celui du programme national de recherche 1A.

Comme critères d'évaluation, ces études utilisent les modifications de la distribution des facteurs de risque, de la morbidité et/ou de la mortalité. En outre, les progrès de l'angiographie permettent une nouvelle approche: la mesure directe de la régression des athéromes. Ces différents types d'études sont complémentaires pour essayer de comprendre les mécanismes d'une maladie d'étiologie multifactorielle.

Summary

The National Research Program 1A: A Community-oriented Intervention Trial. Different Types of Study Design and their Methodological Implications

Intervention trials can principally be classified into community or clinically oriented designs. The clinical approach of the randomized controlled trial (RCT) implies the individual randomization of a volunteer population into a study and a control group. In community-oriented trials, however, the study and control group are not composed of individuals, but rather of total population groups (e.g. communities, factories).

The paper gives first an overview over the historical development of epidemiological methods as the basis for both study types. Shortcomings and advantages both of RCT's and of community trials are discussed, using the examples of the "diet-heart" hypothesis and of the National Research Program 1A design, respectively. The two study types use as primary endpoints for the analysis changes in risk factor distribution, morbidity and/or mortality. A recent alternative is presented, too: advances in angiography allow direct measurements of changes in vessels with atherosclerotic disease.

The different study types available complement one another in trying to understand the mechanisms involved in disease of multifactorial origin.

Literatur

[1] Ast, D. B., Schlesinger, E. R., The conclusion of a ten-year study on water fluoridation, *Am. J. Pub. Health* 46, 265 (1956).
 [2] Blankenhorn, D. H., Sanmarco, M. E., Editorial: Angiography for Study of Lipid-Lowering Therapy, *Circulation* 59, No. 2, 212 (1979).

[3] Campbell, D. T., Stanley, J. C., *Experimental and quasi-experimental designs for research*, Rand McNally College Publishing Co., Chicago 1963.
 [4] *Comprehensive Cardiovascular Community Control Programmes*, Report of a Joint HQ/Euro Meeting, Geneva, 24-26 November 1977, CVD/78.3, Geneva, World Health Organization.
 [5] Davis, C. D., Havlik, R. J., Clinical trials of lipid-lowering and coronary artery disease prevention, in: *Hyperlipidemia: Diagnosis and Therapy* (B. M. Rifkind, R. I. Levy, Ed.) Grune & Stratton, New York 1977.
 [6] Dawber, T. R., Meadors, G. F., Moore, F. E., Jr., *Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*, *Am. J. Pub. Health* 41, 279 (1951).
 [7] Editorial, The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), A National Study of Primary Prevention of Coronary Heart Disease, *JAMA* 235, 825 (1976).
 [8] Epstein, F. H., Preventive trials and the "diet heart" question: Wait for results or act now?, *Atherosclerosis* 26, 515 (1977).
 [9] Epstein, F. H., Gutzwiller, F., Howald, H., Junod, B., Schweizer W., Prävention der Atherosklerose: Grundlagen heute, *Schweiz. med. Wschr.* 109, 1171 (1979).
 [10] Farquhar, J. W., Maccoby, N., Wood, D., et al., Community Education for Cardiovascular Health, *Lancet* 2, 1192 (1977).
 [11] Farquhar, J. W., The community-based model of life style intervention trials, *Am. J. Epidemiol.* 108, 103 (1978).
 [12] Green, L. W., Diffusion and Adoption of Innovations related to cardiovascular risk behavior in the Public, in: *Applying Behavioral Science to Cardiovascular Risk* (Enelow, A. J., Henderson, J. B., Ed.), American Heart Association, Chicago 1975, p. 84.
 [13] Gutzwiller, F., Junod, B., Schweizer, W. (Ed.), *Prévention des maladies cardio-vasculaires. Le programme national suisse de recherche No 1A*, Cahiers médico-sociaux 23, 79 (1979).
 [14] Hulley, St. B., Symposium on CHD prevention trials: design issues in testing life style intervention. Introduction, *Am. J. Epidemiol.* 108, 85 (1978).
 [15] Keys, A. (Ed.), *Coronary Heart Disease in Seven Countries*, *Circulation* 41, Supplement 1 (1970).
 [16] Koskela, K., Puska, P., Tuomilehto, J., The North Karelia Project, *Int. J. Health Educ.* XIX, 59 (1976).
 [17] Kuo, P. T., Hayase, K., Kostis, J. B., Moreyra, A. E., Use of combined diet and colestipol in long-term (7-7½ years) treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia, *Circulation* 59, No. 2, 199 (1979).
 [18] Lilienfeld, D. E., Lilienfeld, A. M., *Epidemiology: A retrospective study*, *Am. J. Epidemiol.* 106, 445 (1977).
 [19] Lyon, J. L., Wetzler, H. P., Gardner, J. W., Klauber, M. R., Williams, R. R., Cardiovascular mortality in Mormons and non-Mormons in Utah, 1969-1971, *Am. J. Epidemiol.* 108, 357 (1978).
 [20] Marmot, M. G., Syme, S. L., Acculturation and coronary heart disease in Japanese-Americans, *Am. J. Epidemiol.* 104, 225 (1976).
 [21] *Mass Field Trials of the Diet Heart Question: Their significance, timeliness, feasibility and applicability*. American Heart Association Monograph No. 28; 1969, New York, American Heart Association, Inc.
 [22] *Medical Research Council*, The prevention of whooping-cough by vaccination, *Brit. Med. J.* 1, 1463 (1951).
 [23] Phillips, R. L., Lemon, F. R., Beeson, W. L., Kuzma, J. W., Coronary heart disease mortality among Seventh-Day Adventists with differing dietary habits: a preliminary report, *Am. J. Clin. Nutr.* 31, 191 (Supplement), 1978.
 [24] Puska, P., Virtamo, J., Tuomilhto, J., Mäki, J., Neittaanmäki, L., Cardiovascular Risk Factor Changes in a Three-Year Follow-up of a Cohort in Connection with a Community Programme (the North Karelia Project), *Acta Med. Scand.* 204, 381 (1978).
 [25] Puska, P., Tuomilehto, J., Salonen, J., et al., Changes in coronary risk factors during comprehensive five-year community programme to control cardiovascular diseases (North Karelia Project), *Brit. Med. J.* 2, 1173 (1979).

- [26] Schär, M., Lindenmann, J., Scholer, H., Goff, A. P., Pollock, T. M., Beurteilung der Unschädlichkeit und Wirksamkeit der Sabinschen Viren bei Massimpfungen im Kanton Baselland, Schweiz. med. Wschr. 93, 421 (1963).
- [27] Sherwin, R., Controlled trials of the diet heart hypothesis: some comments on the experimental unit, Am. J. Epidemiol. 108, 92 (1978).
- [28] Syme, S. L., Life style intervention in clinic based trials, Am. J. Epidemiol. 108, 87 (1978).
- [29] The CDP Research Group, Clofibrate and Niacin in coronary heart disease, JAMA 231, 360 (1975).
- [30] The National Diet Heart Study, Final Report, Circulation 37, No. 3, Supplement No. 1, March 1968.
- [31] The National Research Program Collaborative Group, The NRP 1: Planning and Organisation, Sozial- und Präventivmedizin 23, 280 (1978).
- [32] The National Research Program Collaborative Group, The NRP 1: The community intervention strategy, Sozial- und Präventivmedizin 23, 284 (1978).
- [33] Vogt, T. M., Selvin, S., Widdowson, G., Hulley, S. B., Expired air carbon monoxide and serum thiocyanate as objective measures of cigarette exposure, Am. J. Pub. Health 67, 545 (1977).
- [34] Widmer, L. K., Kaufmann, L., Hartmann, G., Reber, G., Breil, H., Küng, H. L., Pletscher, W., Schalch, W. R., Buess, H., Organisation der Basler Studie über Arterien-, Venen- und Herzkrankheiten, Schweiz. med. Wschr. 97, 99 (1967).

