

Die Crux mit der randomisierten kontrollierten Studie



Die randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial – RCT) gilt ohne Zweifel als der Goldstandard klinischer Forschung. Doch die aus RCTs gewonnenen Erkenntnisse lassen leider sehr häufig viele Fragen offen und nur selten lässt sich aus ihnen eine konkrete Behandlungsentscheidung mit hoher Erfolgsgewissheit für den individuellen Patienten ableiten.

RCTs simplifizieren, indem sie eine konkrete Fragestellung (gerichtet auf ein primäres Zielkriterium) für eine Patientengruppe mit ganz bestimmten Merkmalen in einem ganz bestimmten Setting unter ganz bestimmten Bedingungen beantworten. Weil diese ganz bestimmten Merkmale in einem ganz bestimmten Setting unter ganz bestimmten Bedingungen in aller Regel nicht mit den Gegebenheiten des individuellen Patientenfalls übereinstimmen, mit dem ich als Ärztin/Arzt in der Praxis konfrontiert werde, sind die Ergebnisse der RCTs für mich nur bedingt verwertbar.

In diesem und im letzten Heft der ZfA befassen wir uns mit der derzeitigen Studienevidenz für zwei (nicht mehr ganz) neue Gruppen von Antidiabetika, den GLP-1-Rezeptoragonisten und den SGLT-2-Hemmern. Im Gegensatz zu den im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte wahrscheinlich wertlosen Gliptinen, Glitazonen, Gliniden, Glukosidasehemmern etc. zeigen sich für diese beiden Substanzgruppen – man möchte schon erleichtert aufatmen – endlich! – einmal Effekte hinsichtlich „harter klinischer Endpunkte“. Zwei SGLT-2-Hemmerstudien (mit den Substanzen Empagliflozin [EMPAREG-Studie] und Cangliflozin [CANVAS-Studie]) zeigten nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,6 bzw 3,1 Jahren eine signifikante relative Risikoreduktion hinsichtlich des primären zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts von 14 %. Nun, nicht gerade ein „Erdrutsch-Erfolg“, aber immerhin! Doch was heißt denn hier „zusammengesetzter kardiovaskulärer Endpunkt“? Als negatives, durch die Medikation zu verhinderndes Ereignis wurden hier Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammengefasst. Der „Trick“ bei einem solchen zusammengefassten Endpunkt ist, dass auf diese Weise die Gesamtzahl der für das Studienergebnis gewerteten Ereignisse erhöht wird und so die Wahrscheinlichkeit zunimmt, Signifikanz zu erreichen. Für den Eingang in die statistische „Endabrechnung“ ist es unerheblich, ob Patientin oder Patient nun an einem kardiovaskulären Ereignis verstorben ist, oder ob sie/er ein Ereignis überlebt hat. Für mich als Patientin ist es aber sehr wohl relevant, ob ich versterbe oder nicht!

In der EMPAREG-Studie fand sich tatsächlich auch eine signifikante Risikoreduktion sowohl für den kardiovaskulären Tod (-38 %) als auch für die Gesamtmortalität (-32 %). Allerdings zeigte sich die Reduktion von nicht-tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen nicht signifikant. Die CANVAS-Studie hingegen wies weder für einen der Einzelendpunkte des zusammengesetzten Endpunkts noch für die Gesamtmortalität eine signifikante Reduktion nach.

Soll ich nun also meine Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Empagliflozin behandeln? Bevor man diese Frage leichtfertig bejaht, muss man sich die Studie dann doch noch etwas genauer ansehen: Was waren denn das eigentlich für Patienten, die in der Studie untersucht wurden? Da lese ich nun, dass über 99 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits eine **manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** aufwiesen – das Studienergebnis ist also nur bedingt auf noch Herzkreislaufgesunde übertragbar. Da das Risiko der noch kardiovaskulär Gesunden für ein (tödliches) Herzkreislaufereignis viel geringer ist als das Risiko von Patienten mit bereits eingetretener Herzkreislaufkrankung, wird der Therapieeffekt bei den Gesunden deutlich geringer ausfallen. **Sollten also nur Patienten und Patientinnen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung mit Empagliflozin behandelt werden?**

Doch sehen wir uns das Patientenkollektiv noch etwas genauer an: Über 70 % der in die Studie inkludierten Patienten waren Männer. In der geschlechtsgetrennten Subgruppenanalyse war der primäre zusammengesetzte Endpunkt weder für Männer noch für Frauen signifikant. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde **nur für Männer** signifikant gesenkt. **Sollten also nur Männer mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung mit Empagliflozin behandelt werden?**

Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre alt. In der Subgruppenanalyse profitierten **nur die über 65-Jährigen** von der Medikation. **Sollten also nur über 65-jährige Männer mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung mit Empagliflozin behandelt werden?**

In die Studie wurden nur Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7,0 und 10,0 aufgenommen. Ein signifikanter Effekt zeigte sich nur für Patienten mit einem **Ausgangs-HbA_{1c} < 8,5 %**. Der durchschnittliche BMI der Studienpatienten betrug 30,6 kg/m². Nur für Patienten mit einem **BMI < 30 kg/m²** zeigte sich ein signifikanter Effekt.

Sollen also nur über 65-jährige Männer mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, einem Ausgangs-HbA_{1c} < 8,5 % und einem BMI < 30 kg/m² mit Empagliflozin behandelt werden?

Die Liste der Einschränkungen lässt sich beliebig weiter fortsetzen, doch betrachten wir nun die nächste Frage, die sich unweigerlich stellt. Bekanntlich geht es ja viel mehr um die absolute als um die relative Risikoreduktion. Diese lässt sich natürlich für unsere präferierte Subgruppe der über 65-jährigen Männer mit kardiovaskulärer Erkrankung, HbA_{1c} < 8,5 % und BMI < 30 kg/m² so der Studie nicht entnehmen. Wir sind also gezwungen, hier wieder die Gesamtdaten zu betrachten. Die