

„Big-Data“-Studie findet Vorteile von SGLT2-Hemmern in der Zweitlinientherapie des Diabetes Typ 2

Wir haben schon oft kritisiert, dass es zu wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gibt, in denen Medikamente, die in einer bestimmten Indikation etabliert sind, hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit miteinander verglichen werden. Auch neue Arzneistoffe werden häufig nur gegen Placebo getestet und nicht gegen einen anderen Arzneistoff. Ist ein Arzneistoff zugelassen, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) oft kein Interesse mehr an vergleichenden RCTs mit Produkten der Konkurrenz. Solche RCTs sind für unabhängige Institutionen aber kaum zu finanzieren oder sie sind unethisch oder dauern zu lang. Daher werden oft indirekte Vergleiche herangezogen, z.B. aus den publizierten Studiendaten (sog. „Network-Metaanalysen“) oder Analysen aus Beobachtungsstudien. Letztere haben zwar den Vorteil, dass sie die Versorgungssituation viel besser abbilden („real world data“) als RCTs (vgl. ^[1]), gleichzeitig aber den erheblichen Nachteil, dass es durch die fehlende Randomisierung viele Störfaktoren („confounder“) und Verzerrungen (z.B. „treatment allocation bias“ und „time related bias“) gibt, die kaum zu eliminieren sind und oft zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen.

Es gibt „Big-Data“-Ansätze, um RCTs mit den Daten aus der Versorgungsforschung nachzuahmen (engl.: emulation). Um dabei zu validen und als kausal zu interpretierenden Ergebnissen zu kommen ist es wichtig, dass dabei nach bestimmten Regeln vorgegangen wird. Solch ein Regelwerk ist das „target trial emulation framework“, welches 2016 von Biostatistikern aus Harvard vorgestellt wurde ^[2]. Der operative Rahmen dieser Methodik besteht aus drei Schritten:

1. Es wird eine explizite Frage zu einer Behandlung definiert;
2. Es wird ein Protokoll für eine ideale RCT zur Beantwortung der Frage geschrieben („target trial“), mit Ein- und Ausschlusskriterien, festgelegten Behandlungsstrategien, einem Zuweisungsverfahren („assignment procedure“), Endpunkten, festgelegten Nachbeobachtungszeitpunkten ab „time zero“, sowie einem statistischen Analyseplan nach „intention to treat“ oder „per protocol“ ^[1], ^[3] ^[4];
3. Es wird genau erklärt, wie die Beobachtungsdaten verwendet werden, um die Emulation durchzuführen (Statistikplan).

Im Mai wurde im British Medical Journal eine solche Emulationsstudie zur optimalen Zweitlinientherapie des Typ-2-Diabetes (T2DM) publiziert ^[5]. Sie ist Teil des PERMIT-Programms (PERsonalized Medicine for Intensification of Treatment) der britischen National Institutes of Health (NIH). Die Studie wurde aus öffentlichen Mitteln finanziert. Sechs der fünfzehn Autoren aus London, Oxford, Leicester und Seattle geben jedoch Interessenkonflikte mit pU an, die u.a. im Bereich Diabetes tätig sind.

Methodik: Die Patientendaten stammen aus dem „Clinical Practice Research Datalink“ (CPRD). Dies ist eine Datenbank, in der Informationen erfasst sind zu Diagnosen, Arzneimittelverordnungen und Laborergebnissen von ca. 20% der britischen Bevölkerung, die in assoziierten Hausarztpraxen registriert sind. Bei der Studienpopulation handelt es sich um Personen mit der Diagnose T2DM, die mit Metformin behandelt waren und zwischen Januar 2015 und Dezember 2020 erstmals („time zero“) eines der drei am häufigsten verordneten oralen Zweitlinien-Antidiabetika erhalten haben: einen Sulfonylharnstoff (SH), einen Hemmstoff der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4i) oder einen SGLT-2-Hemmer (SGLT-2i.) Ausgeschlossen waren u.a. Schwangere und Menschen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (errechnete GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), da für diese in den Leitlinien andere Behandlungsstrategien empfohlen werden.

Primärer Studienendpunkt war die absolute Änderung des HbA1c-Spiegels innerhalb eines Jahres nach erster Verordnung des zweiten oralen Antidiabetikums („time zero“). Zu den sekundären Ergebnissen zählten die Änderung des HbA1c-Spiegels nach zwei Jahren sowie der Verlauf des „Body-Mass-Index“ (BMI), des systolischen Blutdrucks und der eGFR. Darüber hinaus wurden einige Sicherheitsendpunkte definiert, wie z.B. Abnahme der eGFR von $\geq 40\%$, bedeutsame kardiale Ereignisse (MACE: „major adverse cardiac event“), eine Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz sowie Tod. Die Analysen erfolgten nach „intention to treat“, also unabhängig davon, inwieweit das initial gewählte Medikament auch weiter verordnet wurde.

Ergebnisse: Die Studienpopulation umfasste 75.739 Personen mit T2DM. Das mittlere Alter betrug bei Beginn der Nachbeobachtung rund 59 Jahre; knapp 39% waren Frauen. Die Behandlung mit Metformin erfolgte durchschnittlich 3 Jahre lang. Einen SH erhielten 33,9% ($n = 25.693$, überwiegend Gliclazid), einen DPP-4i 45,5% ($n = 34.464$, überwiegend Sitagliptin) und einen SGLT-2i 20,6% ($n = 15.582$, überwiegend Empagliflozin). Der Anteil der SGLT-2i-Verordnungen stieg zwischen 2015 und 2020 von 7,3% auf 24,9%. Die klinischen Charakteristika waren in den 3 Kohorten ungleich verteilt: Personen, die einen SGLT-2i erhielten, waren jünger (56 vs. 60/62 Jahre), und sie hatten weniger Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre Vorerkrankungen: 17,2% vs. 22,8%/23,5%). Personen mit SH hatten einen höheren HbA1c-Ausgangswert (81 vs. 72/75 mmol/mol).

SGLT-2i waren nach einer sog. Instrumentvariablenschätzung zum Ausgleich der Störfaktoren relativ wirksamer als DPP-4i und SH hinsichtlich der Senkung des mittleren HbA1c-Werts nach einem Jahr. Der mittlere Unterschied gegenüber SH betrug $-2,5 \text{ mmol/mol}$ (95%-Konfidenzintervall = KI: $-3,7$ bis $-1,3$) und gegenüber DPP-4i ($-3,2 \text{ mmol/mol}$; KI: $-4,6$ bis $-1,8$). SGLT-2i scheinen nach einem Jahr auch relativ wirksamer zu sein bei der Senkung des BMI ($-1,6$ vs. SH und $-0,8$ vs. DPP4i) und des systolischen Blutdrucks ($-2,1 \text{ mm Hg}$ vs. SH und $-1,8 \text{ mm Hg}$ vs. DPP4i). Die Einnahme von SGLT-2i scheint auch mit einem geringeren Risiko für eine Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz einherzugehen (Hazard Ratio = HR gegenüber SH: 0,42 und gegenüber DPP4i: 0,32) und für eine Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ (HR: 0,42 bzw. 0,64). Keine Vorteile fanden sich für MACE und Mortalität.

Diskussion: Die Autoren sehen ihre Ergebnisse im Einklang mit denen aus RCTs in denen zwei aktive Behandlungen verglichen wurden (z.B. GRADE-Studien, vgl. ^[6]). Die Punktschätzungen liegen innerhalb des 95%igen Konfidenzintervalls der Behandlungseffekte und erfüllen die zuvor definierten

Kriterien für Übereinstimmung. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich einiger fehlender Daten – z.B. lag bei 33,7% nach einem Jahr kein HbA1c-Wert und bei 44,7% kein BMI-Wert vor – und der in der Datenbank nicht erfassten sowie weiteren Störfaktoren. So könnten beispielsweise (Hypothese) Hausarztpraxen, die vermehrt SGLT-2i verschrieben haben, eine höhere Versorgungsqualität bei T2DM angeboten haben und damit – unabhängig von der verordneten Zweitlinienbehandlung – auch bessere Ergebnisse erzielt haben.

Emulationsstudien von Registerdaten können nicht die Beweiskraft von RCTs und deren Metaanalysen ersetzen. Aber Registerstudien sind weniger selektiv als RCTs und somit näher an der Versorgungsrealität. Emulationsstudien wie die vorliegende sind wahrscheinlich weniger störanfällig als die bisherigen Ansätze zur Auswertung von Registerdaten. Welchen Stellenwert diese Methodik in der evidenzbasierten Medizin gewinnt, werden die nächsten Jahre zeigen. Das Studiendesign wird jedenfalls zunehmend angewendet. In PubMed finden sich aktuell 66 „target trial emulation trials“, meist zur Arzneimitteltherapie. Ein Katalysator für diese Entwicklung war die COVID-Pandemie. Die Qualität von Emulationsstudien wird neben der Methodik auch wesentlich vom Umfang, der Validität und der Vollständigkeit der Daten bestimmt.

Fazit

Eine aktuelle Studie hat unter Verwendung der Registerdaten von > 75.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus der Primärversorgung mit spezieller Methodik eine randomisierte kontrollierte Studie nachgeahmt. Sie liefert Hinweise darauf, dass bei unzureichender Kontrolle der Hyperglykämie mit Metformin in der Zweitlinientherapie des Diabetes SGLT-2-Hemmer Vorteile gegenüber anderen, häufig verordneten oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe oder Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren) haben, sowohl hinsichtlich der Senkung des Blutzuckers als auch einiger klinischer Endpunkte. Die Beweiskraft solcher „Big-Data“-Studien für die evidenzbasierte Medizin ist noch schwer abzuschätzen. Sie erweitern aber möglicherweise das Instrumentarium zur Auswertung klinischer Daten. Zu einer anderen Methode, um möglicherweise Befunde zu validieren, der Simulation von RCTs mithilfe von nicht randomisierten, retrospektiven Kohortenstudien, haben wir berichtet^[7].

Literatur

1. AMB 2024, 58, 39b. ([Link zur Quelle](#))
2. Hernán, M.A., und Robins, J.M.: Am. J. Epidemiol. 2016, 183, 758. ([Link zur Quelle](#))
3. Matthews, A.A., et al.: BMJ 2022, 378, e071108. ([Link zur Quelle](#))
4. Braitmaier, M., und Didelez, V.: Präz. Gesundheitsf. 2022. ([Link zur Quelle](#))
5. Bidulka, P., et al. (PERMIT = PERSONalized Medicine for Intensification of Treatment): BMJ 2024, 385, e077097. ([Link zur Quelle](#))
6. Nathan, D.M., et al. (GRADE = Glycemia Reduction Approaches in DiabEtes): N. Engl. J. Med. 2022, 387, 1075. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2200436?articleTools=true>. Vgl. AMB 2023, 57, 43. ([Link zur Quelle](#))
7. AMB 2024, 58, 24DB01. ([Link zur Quelle](#))