



AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Im indirekten Vergleich

Das Beispiel medikamentöser
Behandlungsoptionen der Gonarthrose zeigt:
Netzwerk-Metaanalysen können zu
Erkenntnissen führen, die auf anderem
Wege kaum zu erhalten sind

**VON DAGMAR LÜHMANN IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN
(DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)**

W

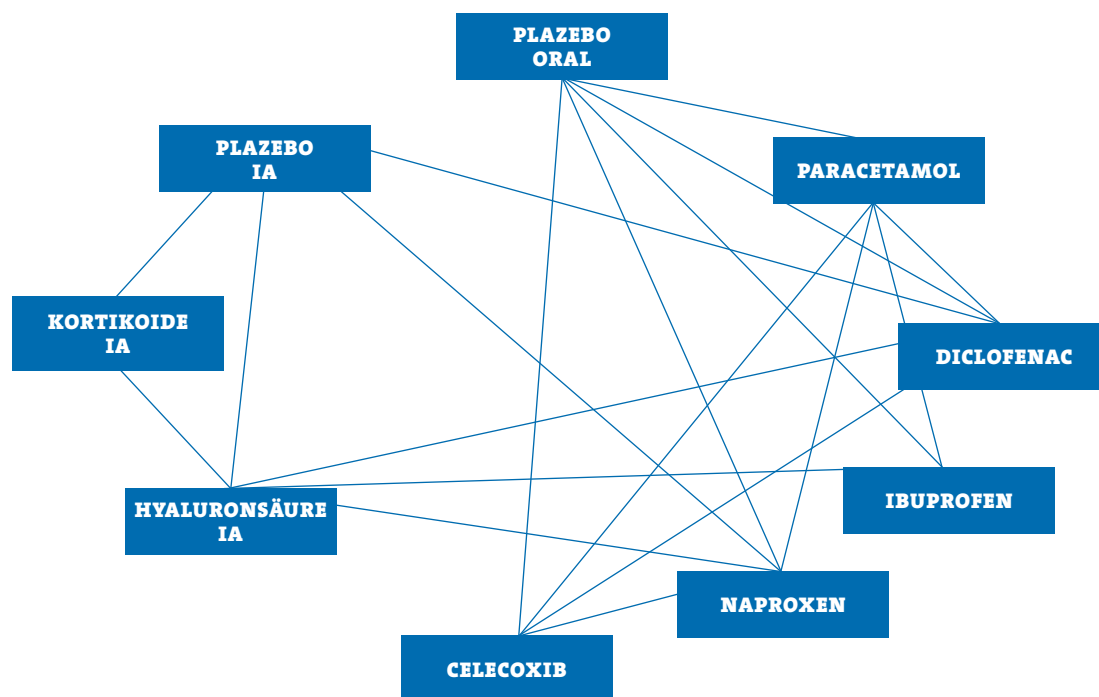
Was ist die wirksamste medikamentöse Behandlung der Gonarthrose? Dieser Frage sind Wissenschaftler des Tufts Medical Center in Boston/USA nachgegangen (Bannuru 2015). Beim Endpunkt „Schmerzminderung nach drei Monaten“ schneidet dieser Analyse zufolge die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure am besten ab. Und es gibt ein weiteres interessantes Ergebnis: Die Effektstärke der Intervention lässt sich nicht nur auf die Wirkung der aktiven Substanz, sondern auch auf den Placeboeffekt der Applikationsmethode (intraartikuläre Injektion) zurückführen.

Mit Hilfe einer (konventionellen) Metaanalyse der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) hätte man solche Schlüsse nicht ziehen können. In einer RCT werden die Effekte der zu bewertenden

Behandlungsmethode meist mit denjenigen der bisherigen Standardtherapie oder einer Placeboapplikation verglichen. Liegen zur selben Fragestellung mehrere RCTs vor, kann man ihre Ergebnisse mittels Metaanalysen zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen – vorausgesetzt, die einzelnen RCT sind sich in ihren klinischen (v.a. Patienten, Interventionen, Vergleichsbehandlung, Endpunkte) und methodischen (v.a. randomisiertes Design, Beobachtungszeitraum, verwendete Ergebnismaße) Charakteristika ausreichend ähnlich. Das Metaanalyseergebnis erlaubt eine präzisere Schätzung des Behandlungseffektes im direkten Vergleich, da es auf den Ergebnissen aller in die Studien eingeschlossenen Patienten beruht.

Doch die Ergebnisse solcher (konventionellen) Metaanalysen helfen nicht unbedingt weiter, wenn man verschiedene Behandlungsoptionen für eine Erkrankung oder ein Symptom vergleichen will, für die es keine direkten Vergleichsstudien gibt. Deshalb gewinnen so genannte indirekte Vergleiche und auch Netzwerk-Metaanalysen an Bedeutung. Sie erlauben es, auch die Effekte von Interventionen zu vergleichen, die nicht in den gleichen Studien geprüft wurden.

Für indirekte Vergleiche benötigt man einen gemeinsamen Komparator. Häufig können hierzu die Placeboarme von kontrollierten Studien herangezogen werden. Aus den Ergebnissen von Studien „Medikament A



Netzwerk von verfügbaren Therapieoptionen zur medikamentösen Behandlung der Gonarthrose für den Endpunkt „Schmerz“. Blaue Linien zeigen vorhandene direkte Vergleichsdaten an. Gibt es keine Linie zwischen zwei Therapieoptionen, bedeutet das: Es sind keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien verfügbar. (Nach Bannuru 2015)

vs. Plazebo“ und „Medikament B vs. Plazebo“ kann im indirekten Vergleich berechnet werden, wie sich die Wirksamkeit von Medikament A im Vergleich zu Medikament B darstellt. In Situationen, in denen multiple Therapieoptionen vorliegen, die nicht notwendigerweise über einen gemeinsamen Komparator verfügen, lässt sich die verfügbare Evidenz in einer Netzwerkstruktur abbilden (siehe Abbildung).

Über den Einbezug von direkten und indirekten Vergleichsdaten kann mithilfe von speziellen Netzwerkmetaanalyseverfahren nun berechnet werden, wie sich die relative Wirksamkeit der einzelnen Therapieoptionen untereinander oder in Bezug auf einen ausgewählten Komparator darstellt. Netzwerkmetaanalysen setzen voraus, dass: 1. die Studien sich im Hinblick auf

die oben bereits genannten klinischen und methodischen Charakteristika ähnlich sind, 2. dass Studien mit den gleichen paarweisen Vergleichen zu vergleichbaren Ergebnissen kommen und dass 3. die Ergebnisse indirekter und direkter Vergleiche keine bedeutsame Diskrepanz aufweisen (Kiefer 2015).

Sind diese Voraussetzungen gegeben, können Netzwerkmetaanalysen zu manchmal erstaunlichen Erkenntnissen führen, die auf anderem Wege kaum zu erhalten sind.

So auch im Fall des von den US-Forschern publizierten Reviews mit Netzwerkmetaanalyse zur relativen Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung von Gonarthrose (Bannuru 2015). Die Übersichtsarbeit beruht auf einer Analyse von 137 RCTs, die zwischen 1980



und 2014 publiziert wurden und die Daten von 33243 Teilnehmern berichten. Eingeschlossen wurden Studien an Patienten mit symptomatischer, klinisch und/oder radiologisch diagnostizierter Gonarthrose, die die Wirksamkeit von mindestens zwei der folgenden Interventionen im randomisierten kontrollierten Design verglichen:

- **oral:** Acetaminophen (Paracetamol), Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Celecoxib, Plazebo
- **intraartikulär:** Glukokortikosteroide, Hyaluronsäure, Plazebo

Interessierende Endpunkte waren Schmerz, Funktionsfähigkeit und Steifigkeit (mit validierten Instrumenten gemessen, ausgedrückt als Effektstärken). Die Grundvoraussetzungen für die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse waren erfüllt.

Bemerkenswert sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz nach drei Monaten“. Hier erwiesen sich alle geprüften Interventionen wirksamer als orales Plazebo, wobei die für Paracetamol gemessene Effektstärke unterhalb der Schwelle für klinisch relevante Wirksamkeit lag. Die Wirksamkeit von Celecoxib war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu Paracetamol.

Überrascht hat das Abschneiden der intraartikulären Plazeboinjektionen. Ihre Wirksamkeit war oralem Plazebo statistisch signifikant und klinisch relevant überle-

gen, die Wirkstärke unterschied sich nicht signifikant von der Wirkstärke der nichtsteroidalen Antirheumatika (Ibuprofen, Diclofenac).

Die höchsten Effektstärken wurden für die intraartikulären Behandlungen mit Hyaluronsäure und Kortikosteroiden berichtet, wobei der Vorteil gegenüber Naproxen und Celecoxib statistisch signifikant und klinisch relevant war, nicht jedoch gegenüber Ibuprofen und Diclofenac. Die Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse legen jedoch nahe, dass ein großer Teil dieser Wirksamkeit weniger auf die Wirkung der aktiven Substanz als auf den Plazeboeffekt der intraartikulären Injektion an sich zurückzuführen ist.

In ihrer Bedeutung am stärksten limitiert werden die Ergebnisse der Arbeit sicher durch den kurzen Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Gleichzeitig konnten aber erst die Resultate der Netzwerkmetaanalyse klar aufzeigen, dass es sinnvoll ist, Plazeboeffekte unterschiedlicher Applikationswege bei der Wahl von Behandlungsstrategien mit zu berücksichtigen.

Dr. med. Dagmar Lühmann
 Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 E-Mail: d.luehmann@uke.de
 Tel: 040 7410 56782

Literatur

- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 162(1):46-54.
- Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Nov 20;112(47):803-8.

