



AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Warum randomisiert-kontrollierte Studien unverzichtbar bleiben

Ein aktuelles Beispiel: Sicherheit von Digitalispräparaten

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN
(DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)

A

Aussagekräftige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind aufwendig. Daher werden zunehmend andere Studiendesigns propagiert. Allen voran Beobachtungsstudien und Analysen von Routinedaten. Das sogenannte propensity score matching soll auch noch im Nachhinein aus gesammelten Daten Gruppenvergleiche ermöglichen. Das hier vorgestellte Beispiel zur Sicherheit von Digitalispräparaten zeigt, dass selbst ausgefeilte statistische Verfahren ein gutes RCT nicht ersetzen können.

Digitalispräparate werden seit Jahrzehnten zur Behandlung von Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Sicherheit dieser Medikamente wird jedoch zunehmend angezweifelt. Aktuelle Meta-Analysen von Beobachtungsstudien zeigen eine erhöhte Sterblichkeit von Patienten unter Behandlung mit Digitalispräparaten. In Leitlinien werden sie oft nur mehr als Reservepräparate gelistet.

Was ist die Evidenz?

Es gibt nur wenige RCT zum Einsatz von Digitalispräparaten bei Herzinsuffizienz und keine zu Vorhofflimmern auf den Ergebnisparameter Mortalität. Das einzige große und aussagekräftige RCT, die sogenannte DIG Studie, wurde 1997 im *New England Journal of Medicine* publiziert. Sie zeigte eine etwa 30-prozentige relative Abnahme von Krankenhausbehandlungen durch Herzinsuffizienz bei neutralem Effekt auf die Gesamtsterblichkeit. In einer Post-hoc-Analyse war auch die Mortalität reduziert, jedoch nur bei Patienten mit niedrigem Digitalispegel.

In einer aktuellen Meta-Analyse im *British Medical Journal* (1,2) versuchen die Autoren, die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen RCT und anderen Studiendesigns aufzuklären. Sie haben 52 Studien zu Digoxin bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern mit mehr als 620.000 Patienten ausgewertet.

In den Beobachtungsstudien gab es auffallende Unterschiede der Merkmale von Patienten, die mit Digitalispräparaten behandelt wurden und den Patienten der Vergleichsgruppen. Patienten mit Digitalis waren älter, hatten häufiger Diabetes, eine schlechtere kardiale Auswurfraction und nahmen häufiger Diuretika und Antiarrhythmika. Das sind eindeutige Hinweise auf einen schlechteren Gesundheitszustand. Patienten, die kränker sind, erhalten also eher Digitalispräparate. Man spricht von einem Verordnungsbias (prescription bias) oder Verzerrung durch Indikationsstellung (bias by indication).

Die Frage ist nun, ob man diese Verzerrung durch entsprechende statistische Verfahren „herausrechnen“ kann. Dies haben die Autoren in ihrer Meta-Analyse untersucht. Sie haben die Ergebnisse der unterschiedlichen Studiendesigns verglichen. Keines der RCT fand einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit. Hingegen zeigten die Beobachtungsstudien ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit Digitalis. Aber auch die neuen statistischen Verfahren wie propensity matching fanden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Berücksichtigung der verfügbaren Störfaktoren (confounder) in sogenannten adjustierten Analysen resultierte zwar in einer geringeren, aber immer noch signifikanten Mortalitätserhöhung. Die Diskrepanz war umso größer, je schlechter die Qualität der Studien war. Die Autoren schlussfolgern, dass nur RCT verlässliche Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Digitalis bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern erlauben.

Erhebliche Diskrepanzen zur Wirksamkeit von medizinischen Maßnahmen zwischen Kohortenstudien und RCT sind mehrfach beschrieben. So für die Hormontherapie in der (Post-)Menopause oder die Behandlung mit Vitaminpräparaten. Aus Kohortenstudien wurden hier große positive Effekte abgeleitet. Diese waren in den

RCT nicht mehr nachweisbar oder hatten sich sogar in negative Effekte verwandelt.

Aus pragmatischen Gründen werden Kohortenstudien jedoch häufig zur Beurteilungen von unerwünschten Effekten herangezogen. Die vorliegende Metaanalyse zu Digoxin zeigt, dass auch bei der Interpretation dieser Ergebnisse Vorsicht geboten ist. Negative Effekte von Digoxinbehandlung auf die Mortalität wurden in Kohortenstudien beschrieben, diese ließen sich jedoch nicht in RCT nachweisen.

Wann immer man verlässliche Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit haben möchte, sollten RCT genutzt werden. Beobachtungsstudien und Propensity-Analysen bleiben weiterhin durch die nicht quantifizierbaren Verzerrungen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. ■



**Univ.-Prof. Dr. med.
Ingrid Mühlhauser**
Universität Hamburg
MIN Fakultät
Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

1) Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4451. doi: 10.1136/bmj.h4451.

2) Cole GD, Francis DP. Trials are best, ignore the rest: safety and efficacy of digoxin. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4662. doi: 10.1136/bmj.h4662.