



Biologika bei Atopischer Dermatitis auf dem Prüfstand – statistische Methoden im Vergleich

Prof. Dr. med. Wiebke Sondermann, Essen; Dr. Carsten Schwenke, Minden

Zusammenfassung

Die Ergebnisse klinischer Studien zur Atopischen Dermatitis (AD) werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst, darunter Studiendesign, Einschlusskriterien und Stichprobengröße. Die Wahl statistischer Verfahren spielt ebenfalls eine kritische Rolle. Sich bei der Frage nach der relativen Wirksamkeit von Interventionen allein auf die Ergebnisse von Einzelstudien zu verlassen, kann leicht zu Fehlschlüssen verleiten. Die Anwendung indirekter Vergleiche ist oft unvermeidlich, da direkt vergleichende Studien aufgrund praktischer und ethischer Limitationen nur begrenzt durchführbar sein können.

Indirekte Vergleiche sind methodisch komplex und erfordern eine enge Zusammenarbeit zwischen Statistikern und Medizinern. Ein grundlegendes Verständnis für den jeweils anderen Fachbereich ist hierbei entscheidend. Indirekte Vergleichsmethoden wie Netzwerkmetaanalysen und „matching-adjusted indirect comparisons“ (MAIC) werden immer wichtiger, insbesondere bei der Bewertung neuer Therapien und bei Entscheidungen über Kostenerstattung durch Versicherungen. Die methodische Qualität solcher Vergleiche hängt maßgeblich von der Kompatibilität der eingeschlossenen Studien ab. Gleichzeitig ist bei der Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten, da stets methodische Limitationen zu beachten sind.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Wirksamkeit moderner Biologika bei der Atopischen Dermatitis (AD),
- ✓ wichtige methodische Aspekte bei der Planung und Interpretation klinischer Studien in der Dermatologie,
- ✓ den sachgerechten Umgang mit fehlenden Werten in klinischen Studien,
- ✓ indirekte statistische Verfahren zur Bewertung der relativen Wirksamkeit von Biologikatherapien für die AD.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

LEO Pharma GmbH



EINFÜHRUNG

Die Atopische Dermatitis (AD) ist eine komplexe Erkrankung, die auf einer genetischen Veranlagung basiert und mit einer gestörten Hautbarrierefunktion sowie einer immunologischen Dysregulation einhergeht. Umweltfaktoren wie Allergene, Hautmikrobiota und diverse Stressoren können Krankheitsschübe auslösen oder verstärken. Die AD zeigt eine erhebliche Heterogenität, sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch in ihrer Ausprägung. Bei Kindern äußert sich die Erkrankung häufig durch andere Symptome als bei Erwachsenen. Auch der Schweregrad variiert stark, von milden Verläufen bis hin zu schwereren Formen [1, 2]. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer AD benötigen oft eine systemische Therapie mit modernen Biologika. Im Rahmen der gestörten Immunantwort spielen TH2-Zellen eine zentrale Rolle. Diese produzieren unter anderem die Interleukine-4 (IL-4) und IL-13, wobei IL-13 als Haupttreiber der AD-spezifischen Entzündungsreaktion gilt. Es ist in der Haut stärker überexprimiert als IL-4. IL-13 beeinflusst verschiedene Aspekte der Erkrankung: Es trägt zur gestörten Hautbarriere bei und fördert durch die Hemmung antimikrobieller Peptide Hautinfektionen (allen voran mit *Staphylococcus aureus*). Darüber hinaus verstärkt IL-13 die Hautentzündung und leistet durch direkte Wirkung auf sensorische Neurone dem quälenden Juckreiz Vorschub (● Abb. 1) [3].

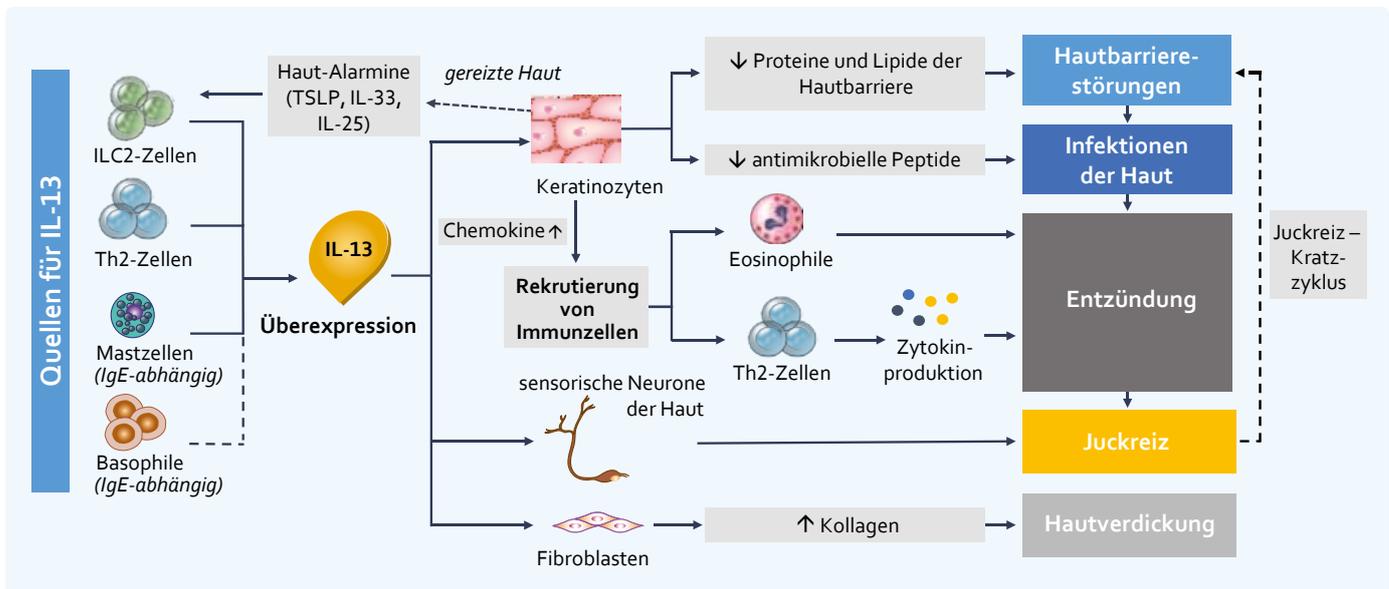


Abbildung 1
Immunologische Mechanismen bei der Atopischen Dermatitis unter besonderer Berücksichtigung der zentralen Rolle von IL-13; modifiziert nach [3]

Bei langjähriger AD tritt häufig eine Hautverdickung auf, die ebenfalls durch IL-13 gefördert wird, da es Fibroblasten und die Kollagensynthese anregt. Aufgrund seiner zentralen Rolle in der Pathogenese der AD wurden spezifische Biologikatherapien entwickelt, die IL-13 gezielt blockieren. Diese neuen Biologika stellen einen bedeutenden Fortschritt in der AD-Therapie dar. Tralokinumab ist ein spezifischer IL-13-Inhibitor, der die Bindung von IL-13 an seine Rezeptoren verhindert und so die IL-13-vermittelte Entzündung gezielt und effektiv unterbindet, während das IL-4-Signal erhalten bleibt (● Abb. 2) [3, 4].

Im Gegensatz dazu blockiert beispielsweise Dupilumab sowohl IL-4 als auch IL-13, indem es an die IL-4-Rezeptor- α -Subunit bindet und so das Signaling beider Zytokine hemmt. Eine weitere Therapieoption ist Lebrikizumab, das ebenfalls IL-13 gezielt blockiert, jedoch durch Hemmung der Bildung des IL-13-Rezeptor- α -1/IL-4-Rezeptor- α -Komplexes [3, 5, 6]. Letztlich bleibt hierbei das IL-4-Signaling ebenfalls erhalten, während das IL-13-Signaling unterbunden wird [3, 7]. Die Vielzahl verfügbarer Biologika wirft unweigerlich die Frage nach ihrer relativen Wirksamkeit auf.

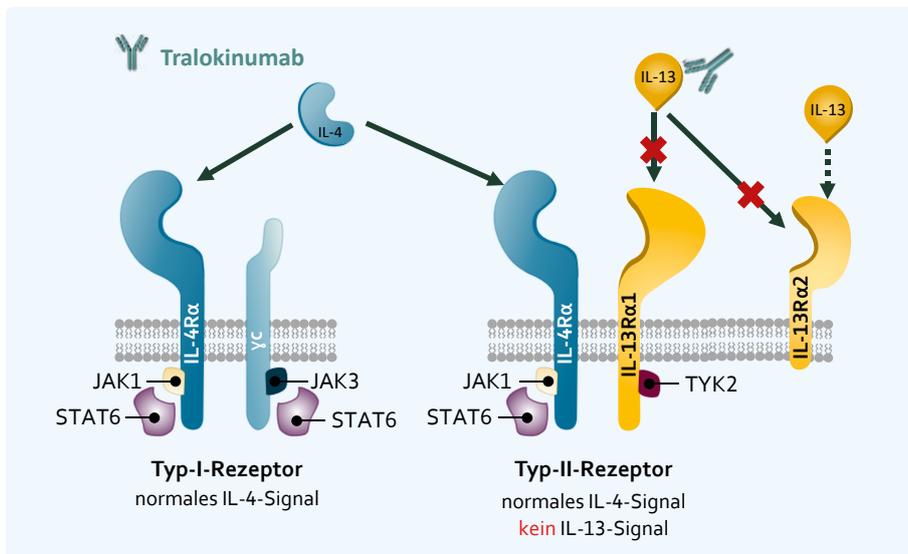


Abbildung 2

Wirkmechanismus von Tralokinumab; modifiziert nach [3, 5]

Abkürzungen

- JAK1/JAK3 = Janus-Kinasen 1 und 3, Enzyme, die an der Signalübertragung von Zytokinen beteiligt sind
- STAT6 = Signal Transducer and Activator of Transcription 6, ein Transkriptionsfaktor in der Zytokinsignalgebung
- IL = Interleukin, eine Gruppe von Zytokinen, die an immunologischen Prozessen beteiligt sind
- TYK2 = Tyrosinkinase 2, ein Enzym, das Signalwege für entzündungsfördernde Zytokine vermittelt

FALLSTRICKE BEIM VERGLEICH VON BIOLOGIKATHERAPIEN

Die Frage nach der Vergleichbarkeit dermatologischer Studien ist von großer praktischer Bedeutung. Sie ist aber in Abwesenheit direkt vergleichender Studien (Head-to-Head-Studien) nicht einfach zu beantworten. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Ergebnisse klinischer Studien, darunter die Ein- und Ausschlusskriterien, die Dauer von Auswaschphasen für topische und systemische Vormedikationen sowie die Baseline-Charakteristika der Patienten (wie Alters- und Geschlechtsverteilung etc.). Auch eine ausgewogene Repräsentation von Menschen unterschiedlicher ethnischer Herkunft spielt eine zunehmend wichtige Rolle, was früher oft vernachlässigt wurde. Ein weiterer entscheidender Faktor sind die objektiven und subjektiven Schweregrade der Erkrankung. Dabei zeigt sich, dass sich der durchschnittliche Baseline-„Eczema Area and Severity Index“- (EASI-)Score in den Studienpopulationen, ein wichtiges Maß für den Schweregrad der AD, im Verlauf der Jahre wesentlich verändert hat. Während frühere Studien in den Jahren 2013 und 2014 noch regelhaft Patienten mit EASI-Scores >30 einschlossen, sind in neueren Studien zunehmend Patienten mit geringerer Krankheitsausprägung vertreten. Dieser Wandel beeinflusst die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse maßgeblich (■ **Abb. 3**) [8].

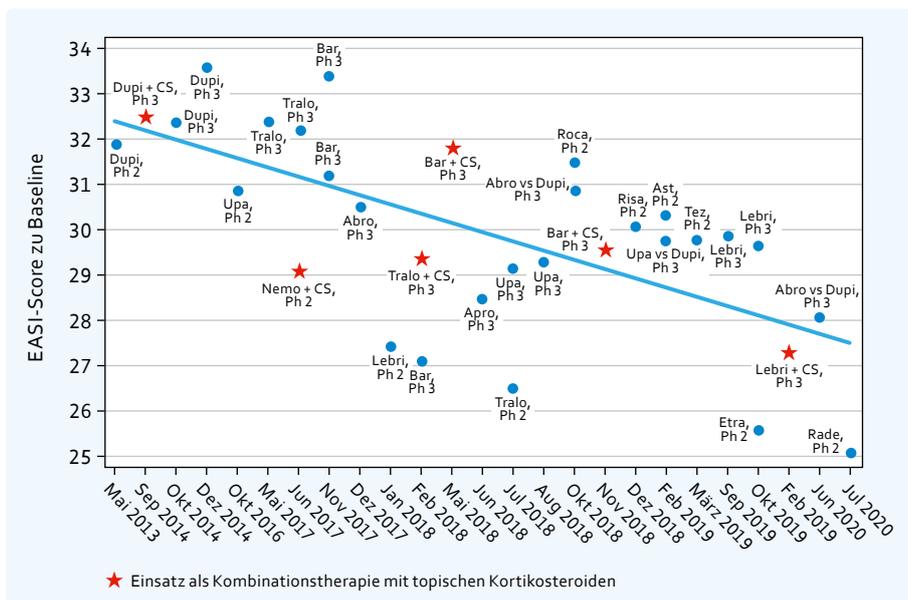


Abbildung 3

Wandel des Baseline-EASI-Scores in klinischen Studien zur AD über die Zeit; modifiziert nach [8]

Erläuterung: Die mittleren „Eczema Area and Severity Index“- (EASI-)Ausgangswerte beziehen sich auf die Studienpopulationen in klinischen Studien zur Atopischen Dermatitis (AD) mit einem Einschlusskriterium von EASI ≥ 16 zu Studienbeginn. Falls mittlere Werte oder Studienstartdaten in veröffentlichten Arbeiten nicht verfügbar waren, wurden diese über clinicaltrials.gov ermittelt.

Abkürzungen

- Abro = Abrocitinib
- Ast = Astegolimab
- Bar = Baricitinib
- CS = Topische Kortikosteroide
- Dupi = Dupilumab
- EASI = Eczema Area and Severity Index
- Etra = Etrasimod
- Lebri = Lebrikizumab
- Nemo = Nemolizumab
- Ph = Phase
- Rade = Rademikibart
- Risa = Risankizumab
- Roca = Rocatinlimab
- Tez = Tezepelumab
- Tralo = Tralokinumab
- Upa = Upadacitinib

Bei der Studienplanung ist es entscheidend, den Ausgangspunkt und das damit verbundene erreichbare Verbesserungspotenzial zu berücksichtigen, um den erwarteten Effekt realistisch einschätzen zu können. Zudem beeinflussen Begleittherapien wie topische Behandlungen, allen voran topische Kortikosteroide (englisch „topical corticosteroids“, TCS), die Studienergebnisse erheblich. In verschiedenen Phase-III-Studien, die zur Zulassung der Biologika Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab führten, wurden sowohl Monotherapien als auch Kombinationstherapien mit TCS eingesetzt. Hinzu kommt, dass die Länge der Wash-out-Phasen zwischen den Studien uneinheitlich war. Es ist wichtig, zwischen diesen Studiendesigns klar zu unterscheiden. Eine weitere kritische Variable, die die Studienergebnisse maßgeblich beeinflusst, ist die Wahl des statistischen Ansatzes.

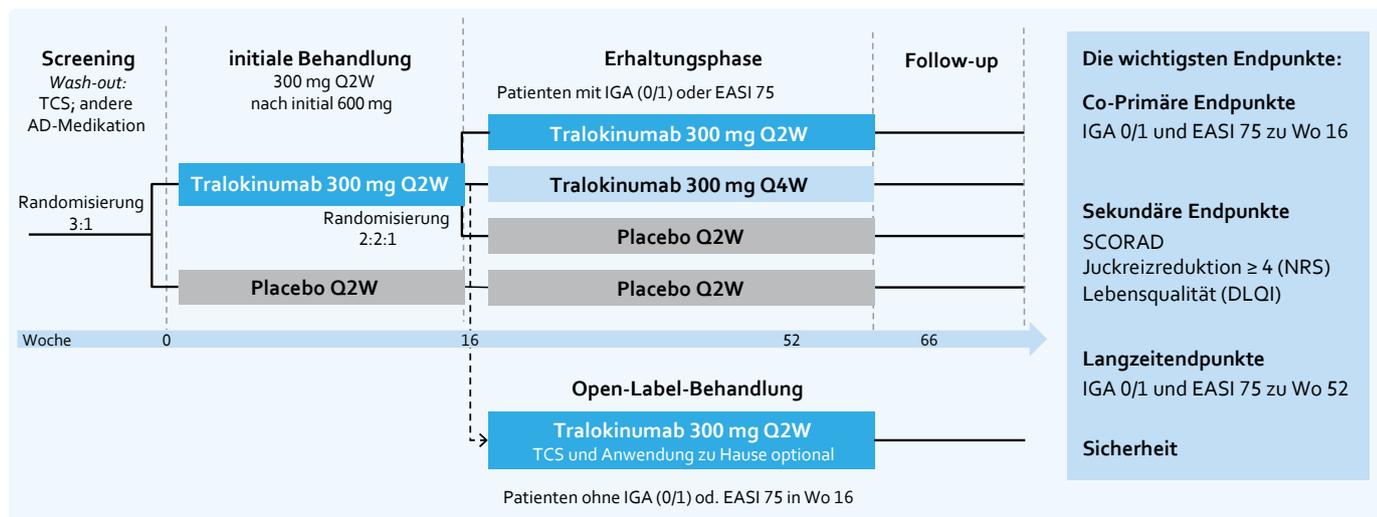
WOZU ÜBERHAUPT STATISTIK?

Um den Einfluss des statistischen Ansatzes auf die Interpretation von Studienergebnissen zu verstehen, müssen wir uns zunächst nochmals grundsätzlich die Frage stellen: Wozu wenden wir in der klinischen Forschung Statistik an? Statistik dient primär dazu, komplexe Daten verständlich zu machen und fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen. Durch statistische Methoden werden Daten erst in eine interpretierbare Form gebracht. So werden Vergleiche zwischen verschiedenen Medikamenten oder Dosisregimen überhaupt erst möglich. Hierbei wird das Ziel verfolgt, den Behandlungseffekt zu extrahieren und die zufällige Streuung zu minimieren. Eine ausreichende Stichprobengröße ist hierfür entscheidend. Statistische Expertise ist für das Design, für die Durchführung, Analyse und Berichterstattung einer Studie unerlässlich. Dies wird auch in den Guidelines des „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) betont, die die konsequente Einbeziehung biometrischer Expertise vor, während und nach der Durchführung von klinischen Studien fordern [9]. Strategische Planung ist in der klinischen Entwicklung entscheidend, da eine gelungene Planung die Fehlerquote verringert und eine effizientere Nutzung von Ressourcen ermöglicht. Ein durchdachtes statistisches Design ist für den gesamten pharmazeutischen Entwicklungsprozess unerlässlich.

KRITISCHER VERGLEICH KLINISCHER STUDIEN

Im Folgenden wird anhand von zwei zentralen Beispielen erläutert, welche Aspekte bei der kritischen Bewertung klinischer Studien zu Biologikatherapien bei der AD besonders beachtet werden müssen. Die ECZema TRAlokinumab Trial (ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien untersuchten die Wirksamkeit von Tralokinumab bei der AD in Monotherapie. Beide Studien liefen parallel, mit ähnlichem Design, aber in unterschiedlichen Regionen der Welt. Sie umfassten eine Screeningphase und eine Wash-out-Periode für AD-Medikamente, darunter eine zweiwöchige Wash-out-Phase für TCS. Die Patienten wurden anschließend für die erste Studienphase im Verhältnis 3 : 1 randomisiert, um entweder Tralokinumab oder ein Placebo zu erhalten. Die Tralokinumab-Gruppe bekam zu Beginn eine Loading-Dosis von 600 mg und dann alle zwei Wochen 300 mg verabreicht, während die Placebogruppe in entsprechenden Intervallen Placeboinjektionen erhielt. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines „Investigator Global Assessment“- (IGA-)Scores von 0 oder 1 sowie ein EASI-75 (mindestens 75%ige Verbesserung im „Eczema Area and Severity Index“) nach 16 Wochen (● **Abb. 4**) [10].

Nach dieser initialen Behandlung wurden die Patienten erneut in einem Verhältnis von 2 : 2 : 1 randomisiert. Durch diese zweite Randomisierung wird das Studiendesign recht komplex. Es resultierten vier verschiedene Patientensubgruppen: Einige erhielten weiterhin Tralokinumab, andere wechselten auf ein anderes Dosierungsschema, wiederum andere erhielten von hier an ein Placebo. Die Auswertung eines solchen Studiendesigns erfordert einen komplexeren statistischen Ansatz.



Um aussagekräftige Vergleiche zwischen den Gruppen zu ermöglichen, sind zudem recht hohe Patientenzahlen notwendig.

Bei der Beurteilung von Studien ist entscheidend, welche Patientengruppen untersucht werden – ob eher schwer oder leichter Betroffene eingeschlossen sind. Für valide indirekte Vergleiche ist zudem sicherzustellen, dass die Studienpopulationen weitgehend übereinstimmen und keine relevanten Unterschiede bestehen, da nur so belastbare Ergebnisse möglich sind. Die Baseline-Charakteristika zeigen, dass viele Patienten in den ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien schwer betroffen waren, mit einem durchschnittlichen EASI-Score von über 32 und etwa 50 % als schwer gemäß IGA eingestuft. Zudem waren die Patienten subjektiv stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, mit einem „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) von 16 bis 17. Hinsichtlich der EASI-75-Response in Woche 16 zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, mit einer EASI-75-Ansprechrates von 25 % in der ECZTRA-1- und 33,2 % in der ECZTRA-2-Studie.

In den ADvocate-1- und ADvocate-2-Studien, die Lebrikizumab untersuchten, wurde ein ähnliches Design verwendet [11]. Hier wurden allerdings auch Patienten ab zwölf Jahren eingeschlossen, im Gegensatz zu den ECZTRA-Studien, in denen nur Erwachsene ab 18 Jahren teilnahmen. Die Patienten erhielten zwei Loading-Dosen von jeweils 250 mg Lebrikizumab zu Beginn und wechselten dann auf eine regelmäßige Dosis alle zwei Wochen. In Woche 16 wurden Patienten, die ein Therapieansprechen erreichten, erneut randomisiert (2:2:1), um entweder mit der bisherigen Dosis fortzufahren (zweiwöchig), um auf ein verlängertes Dosisintervall zu wechseln (vierwöchig) oder aber um fortan Placebo zu erhalten. Non-Responder konnten frei zwischen einem Wechsel in einen Escape-Arm nach einer Wash-out-Periode oder einem Studienabbruch wählen (● **Abb. 5**).

In beiden Studienprojekten, der Tralokinumab- und der Lebrikizumab-Studie, erfolgte die zweite Randomisierung nur für die Responder auf die jeweilige Therapie. Es ist keineswegs garantiert, dass ein individueller Patient auf beide Biologika anspricht. Vielmehr ist wahrscheinlich, dass ein Teil der Patienten lediglich ein Ansprechen auf Tralokinumab, nicht aber auf Lebrikizumab, oder umgekehrt, aufweist. Daraus folgt, dass alle Ergebnisse ab der zweiten Randomisierung nicht mehr direkt zwischen den ECZTRA- und ADvocate-Studien vergleichbar sind. Bei näherer Betrachtung der Baseline-Charakteristika beider Studienprojekte fällt zudem auf, dass die Studien zu Lebrikizumab tendenziell weniger schwer betroffene Patienten einschlossen. Dies steht auch im Einklang mit dem beobachteten Trend, dass neuere Studien tendenziell weniger schwer betroffene Patienten einschließen, da die ADvocate-Studien später durchgeführt wurden. Während der mittlere EASI zu Beginn in den Interventionsgruppen in den ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien

Abbildung 4

Studiendesign der ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien; modifiziert nach [10]

- Abkürzungen
- TCS = Topical Corticosteroids (topische Kortikosteroide)
 - AD = Atopische Dermatitis
 - Q2W = Zweiwöchige Therapieintervalle
 - Q4W = Vierwöchige Therapieintervalle
 - IGA = Investigator Global Assessment mit mindestens 75 % Verbesserung
 - SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis
 - NRS = Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala)
 - DLQI = Dermatology Life Quality Index

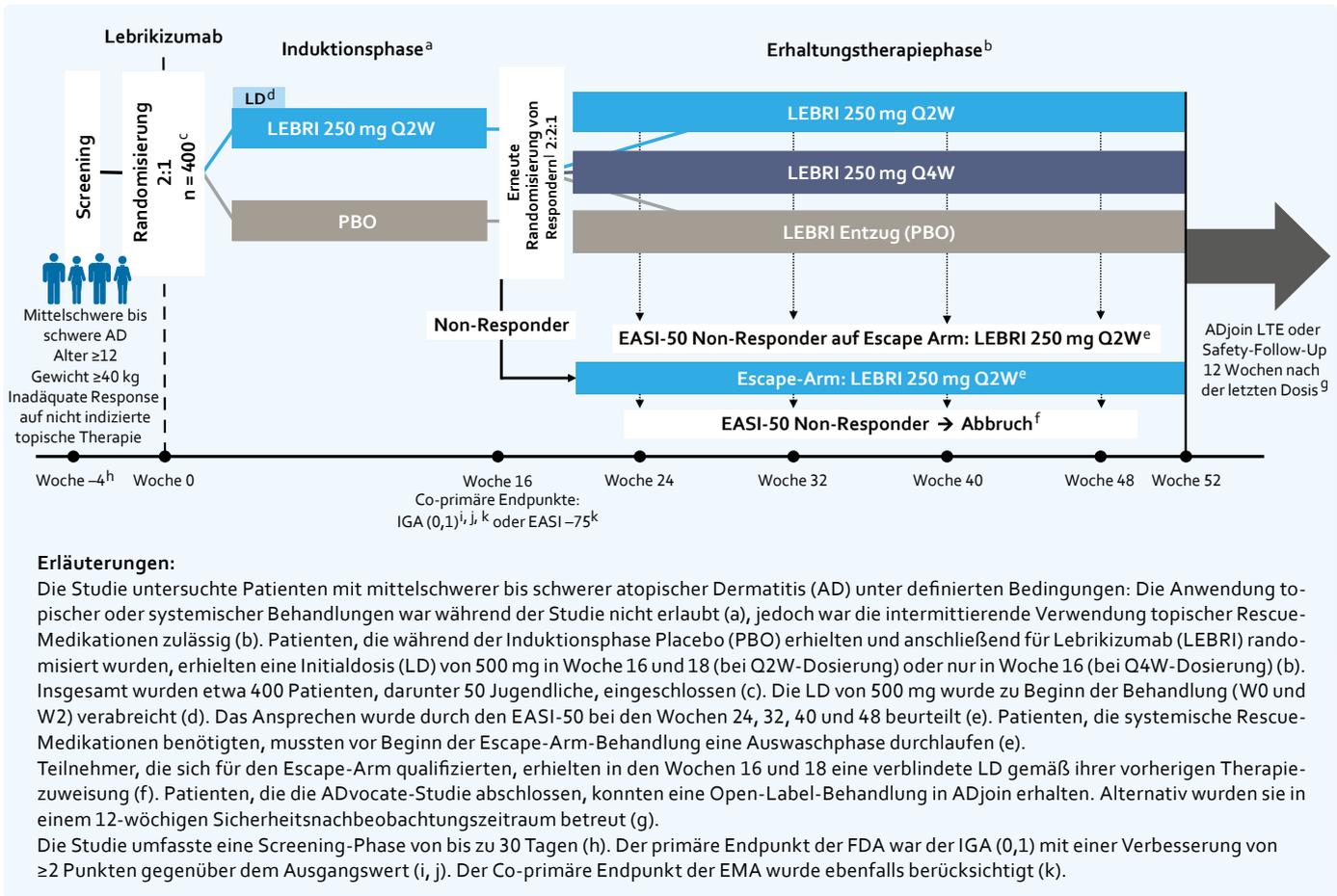


Abbildung 5

Studiendesign der Monotherapie-Studien: ADvocate 1 und ADvocate 2; modifiziert nach [11]

Abbildung 6

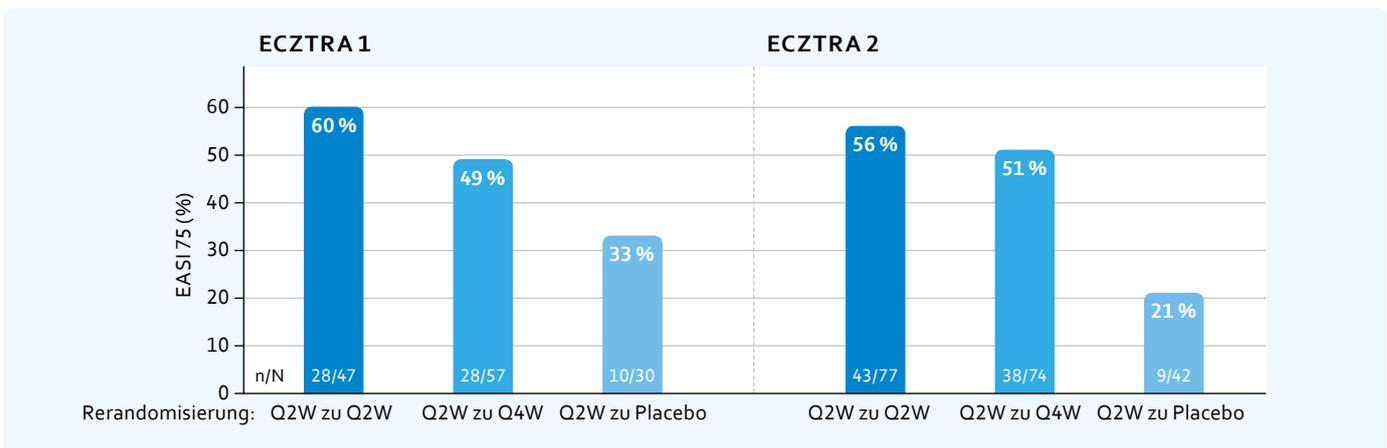
Therapieansprechen (EASI-75) in den ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien nach 52 Wochen; modifiziert nach [10]

Abkürzungen

Q2W = Zweiwöchige Therapieintervalle
 Q4W = Vierwöchige Therapieintervalle
 EASI-75 = Eczema Area and Severity Index mit mindestens 75 % Verbesserung

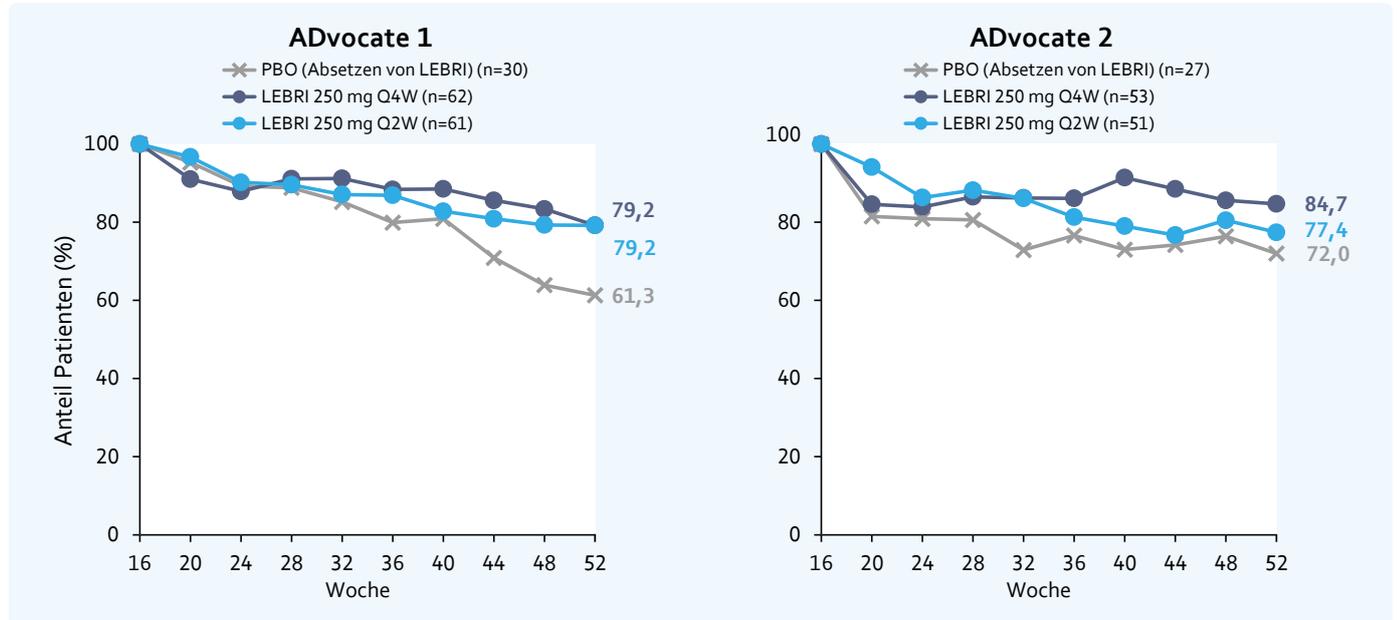
bei 32,2 und 32,1 lag und der Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 4 (schwere Erkrankung) 50,6 % und 48,2 % entsprach, betrug der mittlere Baseline-EASI in den ADvocate-1- und ADvocate-2-Studien in den Verum-Armen 28,8 % und 29,7 %, bei einem Anteil an schwer betroffenen Patienten (IGA 4) von 39,9 % und 37,7 % [10, 11]. Die Ergebnisse der ADvocate-Studien zeigten, dass Patienten unter Lebrizumab signifikant bessere EASI-75-Ansprechraten erreichten als unter Placebo, wobei in der 16. Woche 51 bis 59 % der Patienten unter Lebrizumab ansprachen.

Für die klinische Anwendung sind insbesondere die Langzeitergebnisse bis Woche 52 von Bedeutung. Hierbei muss man beachten, dass TCS in den ECZTRA-Studien in der Erhaltungsphase nicht zulässig waren. Hingegen kamen in den ADvocate-Studien intermittierend TCS in der Erhaltungsphase als Rescue-Therapie zum Einsatz. Die EASI-75-Ansprechraten lag in den ECZTRA-Studien bei den Patienten, die nach Therapieansprechen in Woche 16 mit zweiwöchigen Dosis-



intervallen fortführen, nach 52 Wochen bei 60 % und 56 % [10]. Interessanterweise zeigten sich bei Patienten, die nach 16 Wochen auf ein Placebo randomisiert wurden, nach 52 Wochen weiterhin eine EASI-75-Ansprechraten von 33 % bzw. 21 %. Dies unterstreicht die nachhaltige Wirksamkeit von Tralokinumab (● **Abb. 6**) [10].

In den ADvocate-Studien wurden in den Wochen 16 bis 52 unter Lebrikizumab EASI-75-Ansprechraten von jeweils >75 % beobachtet (● **Abb. 7**) [12]. Hierbei erhielt jedoch ein Teil der Patienten intermittierend TCS, ohne dadurch als Non-Responder gewertet zu werden.



Es ist wichtig zu beachten, dass die Ergebnisse nur für die Responder gelten, also für diejenigen Patienten, die nach 16 Wochen auf die Therapie angesprochen haben. Zudem ist es wichtig zu hinterfragen, wie viele der ursprünglich randomisierten Patienten beim Berichten der Langzeitergebnisse noch in der Studie vertreten sind, da länger dauernde klinische Studien oft hohe Drop-out-Raten aufweisen. In den ADvocate-Studien waren die Subgruppen nach erneuter Randomisierung in Woche 16 relativ klein. Von den anfänglich etwa 500 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt nur noch ca. 150 übrig. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass es im Design der Phase-III-Studien zu Tralokinumab und Lebrikizumab einige wichtige Unterschiede gibt:

- In den ADvocate-Studien waren die Patienten zu Studienbeginn im Schnitt weniger stark von der Erkrankung betroffen.
- Zudem wurden hier auch jugendliche Patienten (ca. 12 %) eingeschlossen.
- Die Probanden in den Lebrikizumab-Studien erhielten anfangs eine zweimalige Loading-Dosis, während das Loading in den Tralokinumab-Studien nur einmalig erfolgte.
- Auch hinsichtlich der Auswaschphase für die Vormedikation unterschieden sich die Studien: Während diese für die Lebrikizumab-Studien nur eine Woche betrug, dauerte die Auswaschphase in den ECZTRA-Studien zwei Wochen, was die Wahrscheinlichkeit für einen Einfluss der Vormedikation auf das Studienergebnis weiter reduziert.
- Ein kritischer Unterschied ist zudem, dass in den ADvocate-Studien die intermittierende Anwendung von TCS bei Patienten, die kein EASI-50-Ansprechen erreichten, zulässig war, während dies in den ECZTRA-Studien nicht vorgesehen war.

Abbildung 7

EASI-75-Ansprechraten in den Wochen 16 bis 52 in den ADvocate-1- und -2-Studien; modifiziert nach [12]

Abkürzungen
 LEBRI = Lebrikizumab
 Q2W = Zweiwöchige Therapieintervalle
 Q4W = Vierwöchige Therapieintervalle
 PBO = Placebo

Neben diesen wichtigen Unterschieden im klinischen Design gab es jedoch auch einen bedeutenden Unterschied im statistischen Ansatz:

- In den Lebrikizumab-Studien wurde die Non-Responder-Imputation (NRI) nur bei systemischer Rescue-Therapie und bei Therapieabbruch aufgrund von Wirksamkeitsverlust angewandt.
- In den ECZTRA-Studien hingegen wurde die NRI sehr streng eingesetzt und kam bereits für Patienten zum Einsatz, die in der initialen Studienphase ausschieden (dies galt u. a. für Patienten, die TCS benötigten).
- Somit ist davon auszugehen, dass die Bewertung des Therapieansprechens in den ECZTRA-Studien konservativer ausfiel als in den ADvocate-Studien.

Um die Bedeutung der NRI und ihrer unterschiedlichen Handhabung besser zu verstehen, soll im folgenden Abschnitt näher auf Imputationsmethoden in der klinischen Forschung eingegangen werden.

WAS SIND IMPUTATIONSMETHODEN?

Bei der Imputation geht es um den Umgang mit fehlenden Werten, was in klinischen Studien ein häufiges Problem darstellt. Mit zunehmender Studiendauer steigt typischerweise die Anzahl fehlender Werte, was die Aussagekraft der Ergebnisse empfindlich reduzieren kann. Um Verzerrungen zu vermeiden, ist eine durchdachte Strategie für den Umgang mit fehlenden Werten unerlässlich. Kritisch ist, ob man die fehlenden Daten imputiert (ersetzt) oder nur die sogenannten „Completer“ berücksichtigt, also die Patienten, die bis Studienende dabei geblieben sind. Die ausschließliche Berücksichtigung von „Completern“ mag zwar die einfachste Methode sein und auf den ersten Blick plausibel erscheinen, birgt jedoch erhebliche Risiken für Verzerrungen. Dies liegt unter anderem daran, dass einerseits statistische Power verloren geht und andererseits fehlende Werte oft nicht zufällig auftreten. Häufig betreffen sie besonders vulnerable Patienten oder solche mit ungünstigem Therapieverlauf. Der Ausschluss dieser Patienten kann zu einer Fehlinterpretation der Studienergebnisse führen. Ein fairerer und ausgewogenerer Ansatz kann darin bestehen, fehlende Werte mithilfe etablierter mathematischer Verfahren zu vervollständigen – ein Prozess, der als Imputation bezeichnet wird. Hierfür steht heute eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung. Die Wahl der Imputationsmethode – ob man etwa die letzte Beobachtung übernimmt oder eine Extrapolation im statistischen Modell vornimmt – kann einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Daher ist es wichtig, bereits im Vorfeld zu klären, wie mit fehlenden Werten verfahren werden soll.

Die Non-Responder-Imputation (NRI) ist eine gängige Methode, bei der sämtliche Drop-outs als Non-Responder gewertet werden. Ein zentraler Aspekt bei fehlenden Werten ist die Unterscheidung, ob diese zufällig oder in Abhängigkeit von einer relevanten Variable auftreten. In solchen Fällen gelten die fehlenden Werte als informativ. Dies kann die NRI problematisch machen, insbesondere, wenn Drop-outs vermehrt durch andere Gründe als durch mangelnde Wirksamkeit verursacht werden, z. B. „lost to follow-up“ oder durch Nebenwirkungen.

Ein ebenfalls häufig verwendetes Verfahren ist „Last Observation Carried Forward“ (LOCF), bei dem der letzte erhobene Wert für alle nachfolgenden fehlenden Daten übernommen wird. Dieses Vorgehen birgt jedoch das Risiko von Verzerrungen, insbesondere bei Erkrankungen oder Therapien mit einer zeitlich dynamischen Entwicklung.

Die „multiple Imputation“ ist eine häufig bevorzugte Methode, bei der fehlende Werte nicht durch feste Werte ersetzt, sondern basierend auf Wahrscheinlichkeiten

simuliert werden, die auf Basis von Patienten der gleichen Behandlungsgruppe mit vollständigen Daten abgeleitet sind. Für jeden fehlenden Wert werden mehrere plausible Werte generiert, um die Unsicherheit der Schätzung zu berücksichtigen. Diese Methode ermöglicht eine realistischere Einschätzung des Behandlungseffektes und wird daher oft in klinischen Studien eingesetzt. Eine gültige Anwendung setzt voraus, dass die fehlenden Daten entweder zufällig verteilt sind oder in beiden Vergleichsgruppen in ähnlichem Umfang auftreten.

METHODEN FÜR DEN INDIREKTEN VERGLEICH KLINISCHER STUDIEN

Bei der Bewertung klinischer Studien müssen zahlreiche Unterschiede berücksichtigt werden – doch wie kann ein sinnvoller Vergleich erfolgen, wenn keine direkten Head-to-Head-Studien vorliegen? Werden Studienmedikamente für dieselbe Erkrankung, etwa die AD, in separaten Studien untersucht, ohne dass ein direkter Vergleich vorliegt, muss eine indirekte Evidenz herangezogen werden. Eine Möglichkeit ist der indirekte Vergleich („indirect treatment comparison“, ITC) über einen gemeinsamen Brückenkompator (X), der in beiden Studien verwendet wurde (z. B. Placebo). Wenn eine Studie A mit X und eine andere Studie B mit X verglichen werden, kann daraus eine indirekte Bewertung von A gegenüber B erfolgen. Eine weiterentwickelte Methode hierfür ist die Netzwerkmetaanalyse, die mehrere Behandlungen in einem Netzwerk miteinander vergleicht, einschließlich indirekter Vergleiche über gemeinsame Komparatoren. Diese Methode ermöglicht es, die sicherere oder effektivere Therapie zu identifizieren. Für einen validen Einsatz ist jedoch entscheidend, dass die Heterogenität zwischen den Studien gering bleibt. Diese wird hauptsächlich anhand von Faktoren wie Studiendesign und Patientencharakteristika beurteilt [13]. Ein weiteres wichtiges Verfahren ist der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher und Kollegen („Bucher-Methode“), bei dem indirekte Vergleiche durch die Berechnung von Effektschätzern für A gegen X und B gegen X erfolgen [14]. Der indirekte Vergleich von A gegen B ist jedoch ebenfalls nur dann valide, wenn die Studiendesigns ausreichend kompatibel sind (● **Abb. 8**).

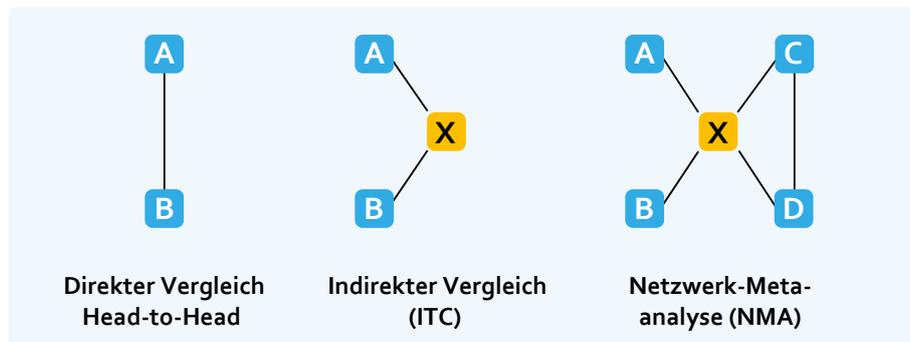


Abbildung 8
Mögliche Vergleiche dermatologischer Interventionen

Die Limitation des Bucher-Ansatzes liegt darin, dass im Nachhinein keine Anpassung an Unterschieden in den Baseline-Charakteristika der Studien vorgenommen werden kann. Um dieses Problem zu umgehen, kann ein Verfahren namens „matching-adjusted indirect comparison“ (MAIC) verwendet werden. Bei einer MAIC handelt es sich um eine statistische Methode, die in der vergleichenden Effektivitätsforschung, insbesondere in der Bewertung von Gesundheitstechnologien und klinischen Studien, zum Einsatz kommt. Ziel der MAIC ist es, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen anzugleichen. Die MAIC passt die individuellen Patientendaten (IPD) einer Studie an die aggregierten Ausgangsmerkmale einer anderen Studie an. Dies wird durch Gewichtung der IPD erreicht, sodass die angepasste Population der Vergleichsstudie entspricht. Diese Maßnahme kann das Risiko für Verzerrungen erheblich reduzieren. Vor Anwendung der MAIC ist eine ausführliche Literaturrecherche notwendig, um geeignete

Studien und relevante Variablen zu identifizieren. Die Studien sollten dennoch hinreichend ähnliche Merkmale aufweisen, einschließlich des Studiendesigns, der Studienpopulation, der Endpunktdefinitionen und der Beobachtungsdauer. Ebenso müssen eventuelle Begleittherapien und die Kontrollintervention berücksichtigt werden. Zudem müssen Daten für alle relevanten Endpunktdimensionen wie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vorliegen. Der MAIC-Prozess umfasst mehrere Schritte: Zunächst werden relevante Studien ausgewählt, bei denen für mindestens eine Behandlung individuelle Patientendaten vorliegen. Danach werden die Ausgangsmerkmale der Studie mit IPD an die aggregierten Merkmale der Vergleichsstudie angepasst. Anschließend werden Gewichte auf die Patientendaten angewendet, um eine synthetische Population zu erstellen, die der Vergleichsstudie entspricht. Schließlich werden die Behandlungsergebnisse mit den angepassten Daten statistisch verglichen. Eine Limitation der MAIC besteht darin, dass unbekannte oder unberücksichtigte Confounder die Ergebnisse verzerren können. Daher ist die sorgfältige Literaturrecherche vorab so wichtig.

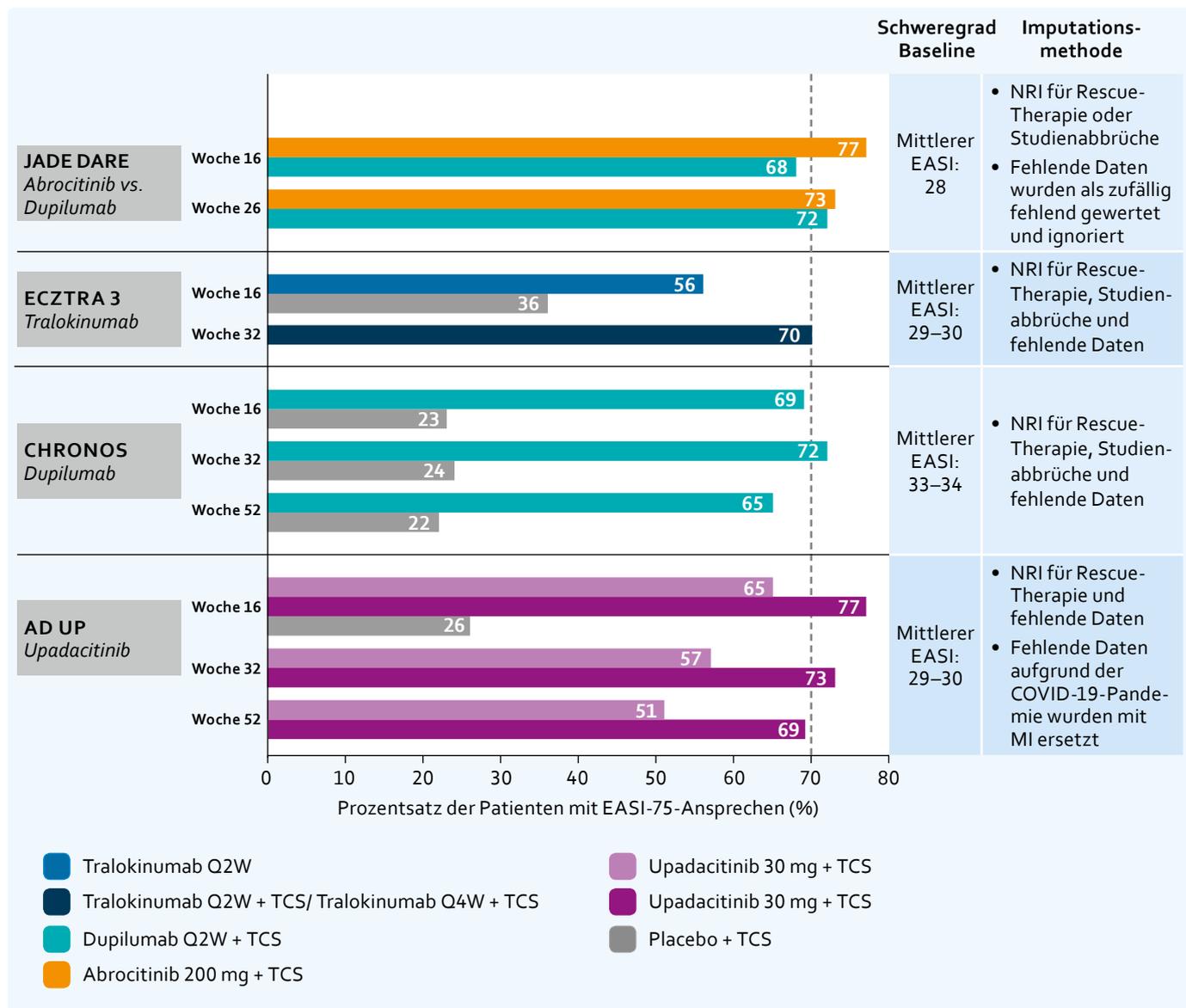
Eine weitere bedeutsame Methode für den indirekten Vergleich von Studieninterventionen ist das „Propensity Score Matching“. Hierbei werden individuelle Patientendaten beider Studiengruppen genutzt, um die Populationen anzugleichen. Der Vorteil dieser Methode ist, dass durch die Verwendung individueller Daten ein präziseres Matching ermöglicht wird. Wie bei der MAIC müssen auch hier Confounder hinreichend bekannt und so vollständig wie möglich berücksichtigt werden. Eine wesentliche Einschränkung in der Praxis besteht darin, dass vollständige individuelle Patientendaten aus allen relevanten Studien häufig nicht verfügbar sind.

Die Netzwerkmetaanalyse basiert in der Regel auf aggregierten Ergebnissen aus klinischen Studien und erlaubt über den paarweisen Studienvergleich hinaus die Einbeziehung sämtlicher verfügbarer Evidenz. Netzwerkmetaanalysen machen Effektschätzungen für alle paarweisen Vergleiche innerhalb eines Netzwerkes möglich, hierbei werden sowohl direkte als auch indirekte Evidenz integriert. Die resultierenden Wahrscheinlichkeiten ermöglichen es, eine Rangfolge der Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit aufzustellen. Netzwerkmetaanalysen können allerdings nur begrenzt für Confounder adjustieren. Daher ist die Präzision der Ergebnisse stark von der Homogenität der Studiendesigns und Studienpopulationen abhängig. Heterogenität schränkt die Aussagekraft erheblich ein.

Es ist zu beachten, dass indirekte Vergleichsmethoden im Allgemeinen eine geringere Beweiskraft als direkte Vergleiche aufweisen [13]. Die Ergebnisse sind daher stets mit Vorsicht zu deuten. Ergebnisse indirekter Vergleiche werden wesentlich von der Wahl der Brückenkomparatoren beeinflusst. Bei mehreren verfügbaren Optionen (z. B. Placebo oder ältere Standardtherapie) besteht die Gefahr, dass Ergebnisse durch die Untersucher gezielt beeinflusst werden. Eine transparente und gut begründete Auswahl der Brückenkomparatoren ist daher essenziell. Fehlende Kenntnis der zugrunde liegenden Originalstudien macht die Beurteilung ebenfalls sehr schwierig. Für eine vollständige Bewertung ist es wichtig, mit der Literatur vertraut zu sein. Die Literaturrecherche muss systematisch anhand vorab festgelegter Einschlusskriterien erfolgen, um eine selektive Studiauswahl und damit Verzerrungen zu vermeiden.

EXEMPLARISCHE INDIREKTE VERGLEICHSTUDIEN ZUR AD

Eine Netzwerkmetaanalyse zur AD untersuchte mithilfe des Endpunktes EASI-75 verschiedene Therapieansätze, darunter Biologika und Januskinase-(JAK-)Inhibitoren wie Upadacitinib. Dabei zeigte sich, dass Biologika tendenziell mehr Zeit benötigten, um die angestrebten Ansprechraten zu erreichen. Nach 32 Wochen waren die Ergebnisse jedoch über die Therapien hinweg vergleichbar, mit Ansprechraten von >70 % (■ **Abb. 9**) [15].



Eine systematische Übersichtsarbeit, die eine MAIC einsetzte, verglich die Wirksamkeit von Tralokinumab und Lebrikizumab nach 52 Wochen. Hierbei wurden Patienten, die nach initialem Ansprechen in Woche 16 weiterbehandelt wurden, unter Berücksichtigung ihrer Baseline-Charakteristika eingeschlossen. Der Vergleich zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Biologikatherapien, es bestand allenfalls eine Tendenz zugunsten von Tralokinumab (Abb. 10) [16].

Diese Untersuchungen zeigen, wie wichtig die Wahl geeigneter Zeiträume und Endpunkte für indirekte Vergleiche ist, da beispielsweise frühe Zeitpunkte die Wirksamkeit von Biologikatherapien bei der AD nicht adäquat widerspiegeln. Beim indirekten Vergleich muss die durch diese Methoden eingeführte Unsicherheit berücksichtigt werden, was sich in breiten Konfidenzintervallen niederschlägt. Breite Konfidenzintervalle erfordern größere Effekte, um statistische Signifikanz zu erreichen. Da die Originalstudien bereits abgeschlossen sind, lässt sich der Stichprobenumfang nicht mehr anpassen, weshalb der gewünschte Vergleich nur mit den vorhandenen Daten durchgeführt werden kann. Ein Head-to-Head-Vergleich wäre wünschenswert, ist aber aufgrund praktischer und ethischer Limitationen schwer umsetzbar. Die Anwendung eines MAIC-Ansatzes kann dennoch aufschlussreich sein. So zeigt sich, dass die isolierte Betrachtung publizierter Ansprechraten aus einzelnen Originalstudien ohne kontextuelle Einordnung und Adjustierung zu

Abbildung 9

Ergebnisse einer Netzwerkmetaanalyse klinischer Studien zu modernen Immuntherapien bei AD; modifiziert nach [15]

- Abkürzungen
 EASI-75 = Eczema Area and Severity Index mit mindestens 75 % Verbesserung
 NRI = Non-Responder-Imputation
 TCS = Topical Corticosteroids (topische Kortikosteroide)
 Q2W = Zweiwöchige Therapieintervalle
 Q4W = Vierwöchige Therapieintervalle

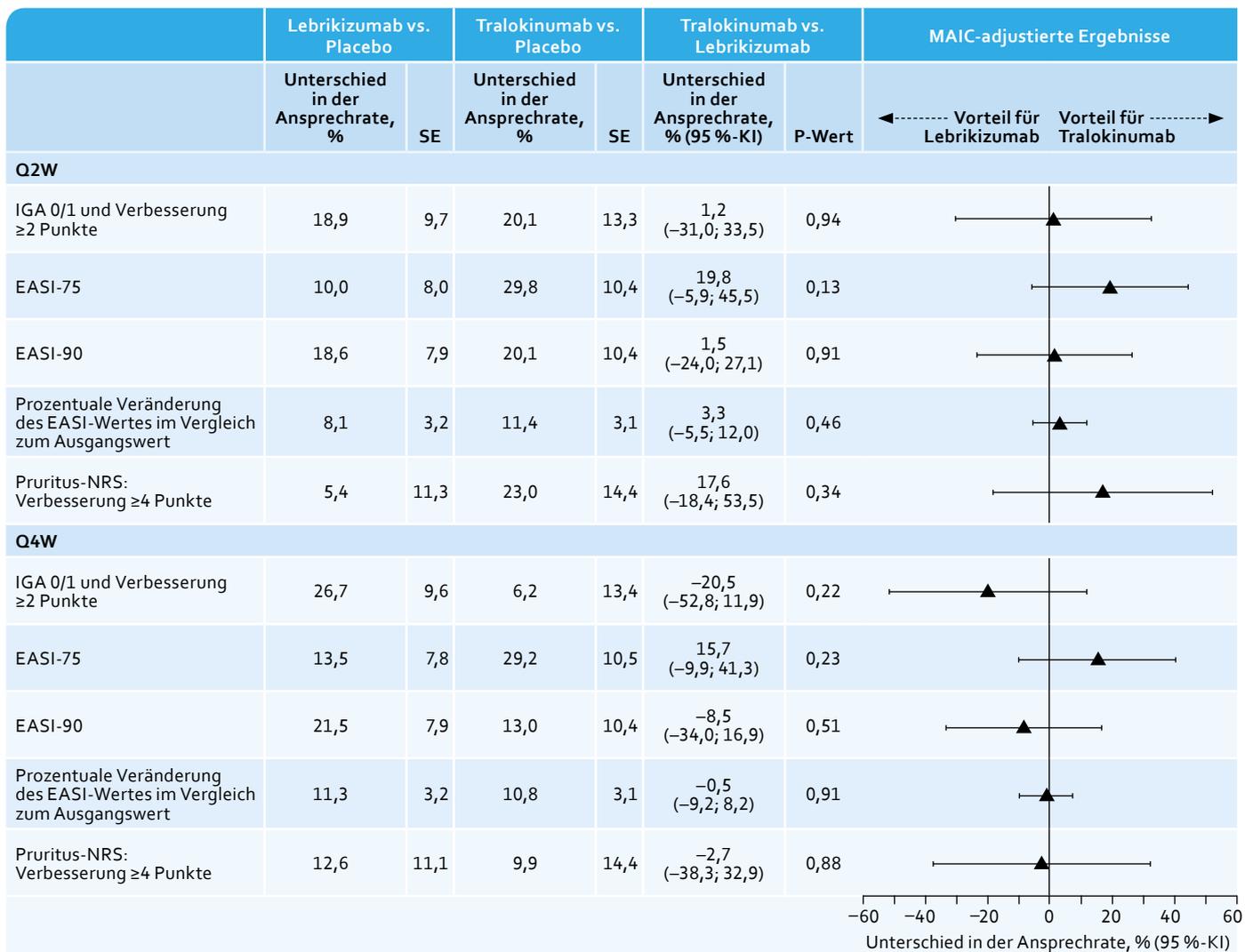


Abbildung 10
Ergebnisse einer MAIC, die die Wirksamkeit von Tralokinumab und Lebrikizumab nach 52 Wochen verglich; modifiziert nach [16]

Abkürzungen
IGA = Investigator Global Assessment
EASI-75 = Eczema Area and Severity Index mit mindestens 75% Verbesserung
EASI-90 = Eczema Area and Severity Index mit mindestens 90% Verbesserung
MAIC = Matched Adjusted Indirect Comparison
NRS = Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala)
SE = Standard Error
Q2W = Zweiwöchige Therapieintervalle
Q4W = Vierwöchige Therapieintervalle

Fehlschlüssen führen kann. Zunächst scheint Lebrikizumab anhand der absoluten Zahlen gegenüber Tralokinumab leicht überlegen zu sein, doch ein qualifizierter indirekter Vergleich widerlegt diesen Eindruck. Die rasante Entwicklung moderner Biologikatherapien in der Dermatologie stellt einen bedeutenden Fortschritt dar, wirft jedoch zwangsläufig die Frage nach ihrer relativen Wirksamkeit auf. Angesichts der Vielzahl neuer Therapeutika und des weiterhin hohen Aufwandes klinischer Studien sind aussagekräftige direkte Head-to-Head-Vergleiche nach wie vor nur begrenzt verfügbar. Daher bleibt der Einsatz indirekter Vergleichsmethoden unumgänglich, was deren korrekte Durchführung umso wichtiger macht. Zukünftig wäre es wünschenswert, Studien noch stärker nach einheitlichen Standards zu gestalten, um verlässlichere und besser vergleichbare indirekte Analysen zu ermöglichen.

FAZIT

- Klinische Studienergebnisse werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen.
- Ein solides Verständnis der statistischen Methoden ist essenziell für die vergleichende Bewertung klinischer Studien.
- Indirekte Vergleiche wie „matching-adjusted indirect comparison“ (MAIC) und Netzwerkmetaanalysen bieten wertvolle Einsichten, erfordern jedoch methodische Sorgfalt.
- Netzwerkmetaanalysen ermöglichen die Integration aller verfügbaren Evidenz und die Erstellung von Rangfolgen, sind jedoch anfällig für Verzerrungen.
- Bei der Interpretation indirekter Analysen ist Vorsicht geboten, da methodische Limitationen und unberücksichtigte Confounder die Aussagekraft reduzieren können.
- MAIC und Netzwerkmetaanalysen zeigen eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Tralokinumab und Lebrikizumab im indirekten Vergleich.

LITERATUR

1. Bieber T et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:558–64
2. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769–79
3. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020;75:54–62
4. Popovic B et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol* 2017;429:208–219
5. Awosika O et al. Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018; Volume 11:41–49
6. Koppes SA et al. Stratum Corneum Tape Stripping: Monitoring of Inflammatory Mediators in Atopic Dermatitis Patients Using Topical Therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170:187–193
7. Ultsch M et al. Structural Basis of Signaling Blockade by Anti-IL-13 Antibody Lebrikizumab. *J Mol Biol* 2013;425:1330–1339
8. Silverberg JI et al. A Mini Review of the Impact of Baseline Disease Severity on Clinical Outcomes: Should We Compare Atopic Dermatitis Clinical Trials? *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;13:3019–3029
9. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances: compliance with the European Pharmacopoeia general monograph “Substances for pharmaceutical use” and general chapter “Control of impurities in substances for pharmaceutical use”; Stand: 22.04.2004
10. Wollenberg A et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021;184:437–449
11. Silverberg JI et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2023;388:1080–1091
12. Blauvelt A et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol* 2023;188:740–748
13. Kiefer C et al. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. Published Online First: 20 November 2015

14. Bucher HC et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683–691
15. Silverberg JI et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Maintained in Adults \geq 60 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Pooled Data from Four Randomized Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol* 2023;24:469–483
16. Augustin M. Poster presentation at the Fall Clinical Congress, October 24–27, 2024

Referenten

Prof. Dr. Wiebke Sondermann
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Dr. Carsten Schwenke
SCO:SSiS
Bleekstr. 5
32427 Minden

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

LEO Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Rani Mm – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Atopischen Dermatitis (AD) ist falsch?

- Die AD geht mit einer gestörten Hautbarrierefunktion einher.
- Umweltfaktoren, wie z. B. Allergene, können Krankheitsschübe triggern.
- IL-4 ist der Haupttreiber der AD-spezifischen Entzündungsreaktion.
- IL-13 fördert Hautinfektionen und verstärkt den Juckreiz.
- Die AD weist eine erhebliche Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild auf.

? Welche Aussage zur Atopischen Dermatitis (AD) und IL-13 ist falsch?

- IL-13 fördert die Hautverdickung bei langjähriger AD, indem es Fibroblasten und die Kollagensynthese anregt.
- IL-13 spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Atopischen Dermatitis.
- Tralokinumab ist ein spezifischer IL-13-Inhibitor, der die Bindung von IL-13 an seine Rezeptoren verhindert.
- Tralokinumab blockiert sowohl IL-13 als auch IL-4, was zu einer umfassenden Entzündungsreduktion führt.
- Durch die gezielte Blockierung von IL-13 bleibt das IL-4-Signal bei der Anwendung von Tralokinumab erhalten.

? Welche der folgenden Aussagen über die Blockade von IL-4 und IL-13 ist korrekt?

- Dupilumab blockiert ausschließlich IL-4.
- Lebrikizumab blockiert sowohl IL-4 als auch IL-13.
- Dupilumab blockiert ausschließlich IL-13.
- Lebrikizumab blockiert gezielt IL-13, indem es die Bildung des IL-13-Rezeptor- α -1-/IL-4-Rezeptor- α -Komplexes hemmt, während das IL-4-Signaling erhalten bleibt.
- Tralokinumab blockiert das IL-13-Signal, indem es gezielt an STAT6 bindet.

? Welche Aussage über die Vergleichbarkeit dermatologischer Studien zu Biologikatherapien ist korrekt?

- Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Baseline-Charakteristika der Patienten haben keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen.
- Die ethnische Herkunft hat keinen Einfluss auf das Therapieansprechen.
- In früheren Studien (2013 bis 2014) wurden regelmäßig Patienten mit EASI-Scores >30 eingeschlossen, während neuere Studien zunehmend Patienten mit milderer Krankheitsausprägung einbeziehen.
- Die Dauer von Auswaschphasen für topische und systemische Vormedikationen hat keinen Einfluss auf die Studienergebnisse.
- Der durchschnittliche Baseline-EASI-Score in den Studienpopulationen hat sich in den letzten zehn Jahren nicht verändert.

? Welche Aussage zur Studienplanung und den Einflussfaktoren auf die Ergebnisse ist zutreffend?

- Die Wahl des statistischen Ansatzes ist von untergeordneter Bedeutung.
- Die durchschnittliche Erkrankungsschwere zu Studienbeginn ist eine entscheidende Variable.
- Begleittherapien bei der Atopischen Dermatitis, wie z. B. topische Kortikosteroide, haben einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Studienergebnisse.
- In Studien, die zur Zulassung von Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab führten, wurden ausschließlich Monotherapien eingesetzt.
- Statistische Expertise ist nur für die Auswertung, nicht aber für die Planung von Studien wichtig.

? Welche Aussage zu den ECZTRA-1- und ECZTRA-2-Studien ist falsch?

- Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit von Tralokinumab in Kombination mit anderen AD-Medikamenten.
- In der ersten Studienphase wurden die Patienten im Verhältnis 3 : 1 randomisiert.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- Die primären Endpunkte der Studien waren das Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 und ein EASI-75 nach 16 Wochen.
- Es erfolgte eine zweite Randomisierung im Verhältnis von 2 : 1 : 1.
- Neben objektiven Endpunkten wurde auch die subjektive Lebensqualität der Patienten berücksichtigt.

? Welche der folgenden Aussagen zur Studienpopulation und dem Studiendesign der ECZTRA-1-, ECZTRA-2- und ADvocate-Studien ist korrekt?

- Die Patienten in den ECZTRA-Studien wiesen zu Beginn eine leichte Einschränkung der Lebensqualität auf.
- In die ECZTRA-Studien wurden ausschließlich Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen, während an den ADvocate-Studien auch Patienten ab zwölf Jahren teilnahmen.
- In den ADvocate-Studien erhielten alle Patienten eine einmalige Loading-Dosis mit Lebrikizumab.
- In den ECZTRA-Studien erhielten alle Patienten eine zweimalige Loading-Dosis von Tralokinumab.
- In der ADvocate-Studie wurden alle Non-Responder in einen Escape-Arm überführt.

? Welche Aussage zur Handhabung von fehlenden Werten in klinischen Studien ist falsch?

- Die „Non-Responder-Imputation“ (NRI) wertet alle Patienten, die aus der Studie ausscheiden, ungeachtet der Ursachen, als Non-Responder.
- Die „Last Observation Carried Forward“- (LOCF-) Methode ersetzt fehlende Werte durch den letzten beobachteten Wert des Patienten.
- Fehlende Werte können in klinischen Studien entweder zufällig oder informativ auftreten.
- Bei der „multiplen Imputation“ werden fehlende Werte durch eine exakte Kopie des letzten beobachteten Wertes ersetzt.
- Die „multiple Imputationsmethode“ nutzt Wahrscheinlichkeiten auf Basis von Patienten der gleichen Behandlungsgruppe mit vollständigen Daten, um plausible Werte für fehlende Daten zu simulieren.

? Welche Aussage zur Anwendung von statistischen Methoden in der klinischen Forschung ist falsch?

- Bei der „matching-adjusted indirect comparison“ (MAIC) werden individuelle Patientendaten so gewichtet, dass die Baseline-Charakteristika separater Studienpopulationen angeglichen werden.
- Der Bucher-Ansatz erfordert eine einheitliche Endpunktdefinition und Beobachtungsdauer.
- Das „Propensity Score Matching“ nutzt aggregierte Daten beider Studienpopulationen, um die Studienkollektive für den indirekten Vergleich zu vereinheitlichen.
- Die Netzwerkmetaanalyse kombiniert direkte und indirekte Evidenz für alle paarweisen Vergleiche innerhalb eines Netzwerkes.
- Eine hohe Heterogenität zwischen den Studien in einer Netzwerkmetaanalyse kann die Ergebnisse verzerren.

? Welche Aussage zu Netzwerkmetaanalysen und MAIC bei modernen Immuntherapien bei der Atopischen Dermatitis (AD) ist falsch?

- In der Netzwerkmetaanalyse zur AD wurden Antikörpertherapien und JAK-Inhibitoren verglichen.
- Die MAIC zur Tralokinumab und Lebrikizumab zeigte keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Biologika.
- Frühe Zeitpunkte (z. B. Woche 16) spiegeln die Wirksamkeit von Biologika bei der AD im Vergleich zu anderen Immuntherapeutika besser wider als spätere Zeitpunkte (z. B. Woche 52).
- Head-to-Head-Vergleiche sind aufwendig und selten verfügbar.
- Langfristig ist die Wirksamkeit von Antikörpertherapien und JAK-Inhibitoren vergleichbar.