

Trial-Emulation mit Registerdaten

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische
und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie

Malik Cakir, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik



Grenzen Randomisierter Kontrollierter Studien

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) haben i.d.R. **starke interne Validität**
- Dadurch lassen sich Behandlungseffekte in **kontrollierten Bedingungen** für oft **stark selektierte Patient*innen** feststellen
- Im Gegenzug akzeptiert man gewisse Nachteile:
 - Eingeschränkte externe Validität
 - Ressourcenintensivität (Geld!)
 - Zeitintensivität

Ergänzen von RCTs

Was tun, wenn offene Fragen bezüglich der (vergleichenden) Effektivität oder Nebenwirkungen bei Arzneimitteln oder Therapieansätzen existieren?

- **Hochwertiger Lösungsansatz:** Durchführung eines pragmatischen (also praxisnahen, z.B. unverblindeten) RCTs
 - Oft simpler und extern valider als stärker kontrollierte RCTs
- **Problem:** Immer noch teuer und zeitaufwändig
- **Lösungsansätze:**
 - Benutzen schon bestehender Dateninfrastruktur (→ Register)
 - Verzicht auf Randomisierung (→ Emulieren eines Target Trials)

Versorgungsnahe Daten

- Daten, die in der **Routineversorgung** gesammelt werden
 - Oft auch als „real world evidence“ bezeichnet
- Werden i.d.R. **nicht studiengebunden** gesammelt und auch nicht unbedingt für wissenschaftliche Zwecke
- Sehr heterogen in Datenqualität, Datenumfang und geografischer Abdeckung
- **Aber** qualitativ hochwertige Quellen versorgungsnaher Daten...
 - ...liefern **nützliche Daten** und **Infrastrukturen**
 - ...erlauben eine **detaillierte Einsicht** in Diagnosen, Therapieansätze und Outcomes für **viele Patient*innen**

Registerstudien

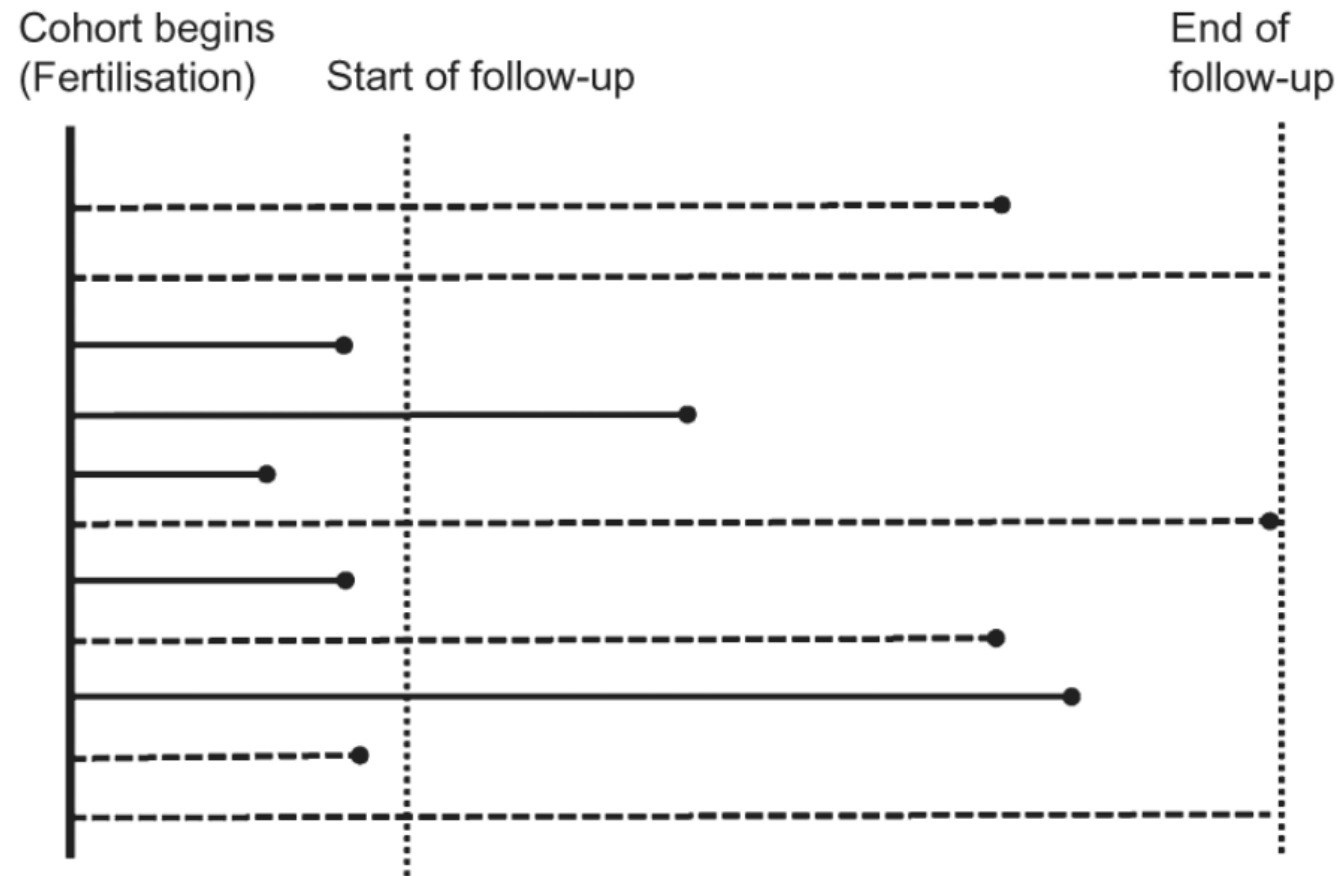
- **Medizinische Register** als besonders vielversprechende Routinedatenquelle
- Heutzutage: häufige Durchführung registerbasierter therapievergleichender Kohortenstudien
 - Also: **Verzicht auf Randomisierung**
 - Studiendesign- und Analyse sehr wichtig für interne Validität
 - Hilfreiches Framework: **Target Trial Emulation**
- **Grundidee:** Registerdaten über Therapien und Outcomes nutzen, um Patient*innen longitudinal zu vergleichen

Target Trial Emulation

- Therapievergleichende Kohortenstudien emulieren i.d.R. **implizit** ein **Target Trial**
 - Das Target Trial ist die (randomisierte) Studie, **die wir gerne durchgeführt hätten**, wenn Ethik, Zeit und Geld keine Rolle spielen würden
- Empfehlungen an Forscher*innen:
 - Formuliert euer Target Trial aus
 - Benutzt das Target Trial als Grundlage für eure Beobachtungsstudie

Die intervenierende Natur von RCTs schränkt Studiendesign auf Arten und Weisen ein, die **biasvermeidend** sind

Bias-Beispiel: Left Truncation



Schisterman et al., 2013

Self-Inflicted Injuries

- Miguel Hernán nennt diese Designprobleme „**Self-Inflicted Injuries**“, weil sie mit gutem Studiendesign nicht auftreten
- Viele dieser Injuries können verhindert werden, indem man das Target Trial nah emuliert:
 - In RCTs treten zeitbasierte Biases **gar nicht erst auf**, weil Synchronisierung von Eignungsprüfung → Behandlungsbeginn → Beobachtung
 - Eine gute Emulation synchronisiert diese ebenso

Definition des Target Trials

	Target Trial	Emulation
Forschungsziel		
Hypothese		
Population (Inklusions- und Exklusionskriterien)		
Intervention		
Vergleichstherapie		
Therapiezuzuweisung		
Outcome		
Follow-Up-Fenster		
Intercurrent Events		

Definition des Target Trials

	Target Trial	Emulation
Forschungsziel		
Hypothese		
Population (Inklusions- und Exklusionskriterien)		
Intervention		
Vergleichstherapie	1x/wk 30µg Interferon-β-1a intramuskulär	Jegliches Interferon-β-1a nach Ermessen der Ärzt*innen
Therapiezuzuweisung		
Outcome	Jährliche Rückfallrate	Identisch
Follow-Up-Fenster	24 Monate	Identisch
Intercurrent Events		

Beispiel: Inklusions- und Exklusionskriterien MS

	RCT RADIANCE B und SUNBEAM	Emulation of RCT Aspects that cannot be perfectly emulated are commented using red colour. Aspects that cannot be emulated at all are marked in red and crossed out.
Population (key inclusion-exclusion criteria):	<ul style="list-style-type: none">• relapse history : at least one relapse within 12 months before screening or at least one relapse within 24 months before screening plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before randomisation• no relapses from 30 days before screening until randomization• Age 18 to 55	<ul style="list-style-type: none">• relapse history: at least one relapse within 12 months before inclusion or at least one relapse within 24 months before inclusion plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before inclusion• no relapses from 30 days before screening until inclusion → excludes patients who start or switch treatment because of current relapse• Age 18 to 55

Beispiel: Inklusions- und Exklusionskriterien MS

	RCT <u>RADIANCE B</u> und <u>SUNBEAM</u>	Emulation of RCT Aspects that cannot be perfectly emulated are commented using red colour. Aspects that cannot be emulated at all are marked in red and crossed out.
Population (key inclusion-exclusion criteria):	<ul style="list-style-type: none"> • relapse history : at least one relapse within 12 months before screening or at least one relapse within 24 months before screening plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before randomisation • no relapses from 30 days before screening until randomization • Age 18 to 55 	<ul style="list-style-type: none"> • relapse history: at least one relapse within 12 months before inclusion or at least one relapse within 24 months before inclusion plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before inclusion • no relapses from 30 days before screening until inclusion → excludes patients who start or switch treatment because of current relapse • Age 18 to 55

Inklusion statt Screening oder Randomisierung als Startzeitpunkt

Emulationsunterschiede

- Die Unterschiede zwischen dem Target Trial und der Target Trial Emulation (TTE) nennen wir **Emulationsunterschiede**
- Die Emulationsunterschiede machen **transparent**, wie weit weg unsere TTE von der gewünschten Studie entfernt ist

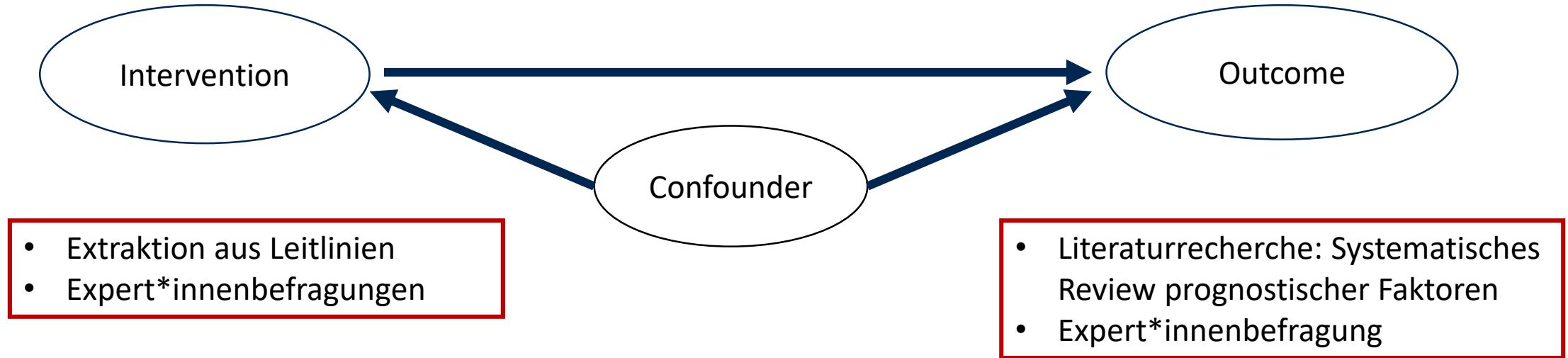
Großer Vorteil: Wir können alle Emulationsunterschiede kritisch bewerten und schauen, inwiefern sie die Qualität unserer Studie beeinflussen

Der Immer-Vorhandene Emulationsunterschied

- Bei der Emulation des Punkts „Therapiezuweisung“ ist der Emulationsunterschied immer klar:
 - Das Target Trial spezifiziert **Randomisierung**
 - Die Emulation muss sich mit **ärztlicher Zuweisung** zufriedengeben
- Die fehlende Randomisierung verursacht **Confounding**, für welches relevante Variablen **identifiziert** und im Register **vorhanden** sein müssen

Confounderidentifikation

Anhand welcher Kriterien werden Patient*innen Therapien zugewiesen?



Was braucht eine erfolgreiche TTE für Daten?

- **Viele Variablen**, damit
 - die identifizierten Confounder möglichst passgenau abgebildet werden können
 - Inklusions- und Exklusionskriterien angewandt werden können
 - **Oft nur teilweise gegeben!**
- **Exakter Zeitpunkt** des Therapiebeginns
- Messungen relevanter Outcomes in **geringen Zeitabständen**
- Datum des Eintretens relevanter Intercurrent Events (z.B. Tod, Drop Out)

Kann jedes Target Trial emuliert werden?

Die Umsetzung einer TTE kann an vielen Stellen schief laufen:

- **Verblindete** Target Trials grundsätzlich **nicht emulierbar**
- Target Trials mit **Plazebo** emulierbar, aber **aufwendig und riskant**
- Register oft zu **klein** oder **ungeeignet**

Man sollte transparent anerkennen können, wenn Emulationsunterschiede zu groß für eine erfolgreiche Studie werden.

Key Points und der weitere Weg

Die letzten Jahre **brachten großen theoretischen Fortschritt** für die Umsetzung Therapievergleichender Kohortenstudien:

- Medizinische Register als nützliche Sekundärdatenquelle
- Emulation eines Target Trials zum vermeiden von „self-inflicted injuries“

Aber: Registerdaten nicht immer ausreichend für hochwertige Emulationen

Mittlerweile ist das Potential von Routinedaten in der Forschung **breit bekannt**, sodass man auf Verbesserungen der Datenlage hoffen darf.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Referenzen

- Cakir, M., Starke, P., Nolting, A., Qu, W., Pieper, D., & Mathes, T. (2025). Versorgungsnahe Daten zur Bewertung der vergleichenden Effektivität von medizinischen Behandlungen: eine Bestandsaufnahme der verfügbaren Datenquellen in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von Registern. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 194, 1-7.
- Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *American journal of epidemiology*, 183(8), 758-764.
- Hernán, M. A., Sauer, B. C., Hernández-Díaz, S., Platt, R., & Shrier, I. (2016). Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *Journal of clinical epidemiology*, 79, 70-75.
- Schisterman, E. F., Cole, S. R., Ye, A., & Platt, R. W. (2013). Accuracy loss due to selection bias in cohort studies with left truncation. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 27(5), 491-502.
- Suissa, S. (2007). Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(3), 241-249.
- Wachtell, K., Lagerqvist, B., Olivecrona, G. K., James, S. K., & Fröbert, O. (2016). Novel trial designs: lessons learned from thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE) trial. *Current cardiology reports*, 18(1), 11.