

Prognose – Wissen über den Verlauf einer Krankheit

Prof. em. Dr. med. Johann Steurer

Ist die Frage an welcher Krankheit ein Patient leidet beantwortet, stellt sich die nächste Frage: Wie ist der Verlauf der Erkrankung und wie kann der Verlauf positiv beeinflusst werden? Diese Frage betrifft die Prognose und Prognose ist das Wissen über die Wahrscheinlichkeit des weiteren Verlaufs der Erkrankung (Lungenentzündung) beim Patienten (Herr Müller). Dieses Wissen zu generieren ist eine der Aufgaben einer Ärztin.

Der Verlauf jeder Krankheit endet mit:

- (a) vollkommener Wiederherstellung der Gesundheit (Heilung),
- (b) Tod oder
- (c) bleibenden Folgeschäden (engl. Sequela).

Beispiele: Ein Bruch des Schienbeins, eine bakterielle Lungenentzündung heilen bei adäquater Behandlung in der Regel. Nach einem Schlaganfall bleiben oft Folgeschäden – zum Beispiel eine Aphasie oder eine Halbseitenlähmung.

Informationen, die Aussagen über den weiteren Verlauf einer Krankheit ermöglichen, stammen vorwiegend aus wissenschaftlichen Studien. In wissenschaftlichen Studien in denen die Wirksamkeit von Medikamenten, Operationen oder anderen Methoden untersucht werden, sind sehr oft randomisierte Studien¹. Diese liefern, wenn sie sorgfältig geplant und durchgeführt wurden, verlässliche Informationen über die Wirksamkeit einer Behandlung. Um eine derartige Studie durchführen zu können müssen sich die Forscher entscheiden, mit welcher Messgrösse («Outcome») sie die Wirksamkeit und auch die Sicherheit einer therapeutischen Massnahme erfassen wollen.

In der klinischen Forschung wird zwischen zwei Kategorien an Messgrössen/Outcome-Parametern unterschieden: Surrogat-Parameter und klinische Outcome-Parameter.

¹ Randomisierung bedeutet, dass die Teilnehmer einer Studie nach dem Zufallsprinzip in die eine Gruppe (Medikament) oder die andere Gruppe (Plazebo) zugeteilt werden.

Surrogat-Parameter

Surrogatparameter sind indirekte Messgrößen, die als Ersatz für klinische Outcome-Parameter dienen (oder dienen sollten).

Beispiele

Blutdruckwerte als Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, ...)

Cholesterinwerte als Surrogat für das Herzinfarkttrisiko

Knochendichte als Surrogat für Knochenbrüche (als Folge der Osteoporose)

Surrogat-Parameter werden in randomisierten Studien, in denen die Wirksamkeit eines Medikamentes untersucht wird, praktisch nicht mehr verwendet. Für die Zulassung von Medikamenten oder anderen Behandlungen werden von den dafür zuständigen Behörden in aller Regel Studienergebnisse zu klinischen Outcome-Parametern verlangt. Aus ärztlicher Perspektive ist die Information über den Effekt einer Therapie auf einen Surrogat-Parameter nur dann sinnvoll, wenn die Veränderung des Surrogat-Parameters eng mit der Veränderung eines relevanten klinischen Outcome-Parameters korreliert. Ein Beispiel, das zeigt, dass dies nicht immer der Fall ist.

Beispiel

Osteoporose ist definiert als Abnahme der Knochensubstanz, die mit einer Knochendensitometrie quantifiziert wird. Vor 40 Jahren galt das Dogma: verminderte Knochendichte ist eine erhöhte Gefahr für Knochenbrüche. Mit der Einnahme von Natriumfluorid nahm, wie eine Studie in einer renommierten medizinischen Zeitschrift zeigte, die Knochendichte markant zu (1). Wir waren damals der Meinung, dass die Abnahme der Knochendichte im Alter verringert oder gar verhindert werden kann und damit auch das Frakturrisiko verringert werden kann. Das Gegenteil war der Fall. Natriumfluorid steigerte die Knochendichte, der Knochen wurde nicht fester, sondern (wahrscheinlich durch die Fluorideinlagerungen) brüchiger und das Frakturrisiko stieg an (2). Natriumfluorid spielt in der Therapie keine Rolle mehr (3).

Es gibt noch weitere Beispiele (z.B. Fibrate bei Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten zur Verringerung des Risikos für einen Herzinfarkt) bei denen die Korrelation zwischen Surrogatparameter und klinischem Outcome-Parameter nur schwach oder gar nicht vorhanden ist. Daher sind Ergebnisse von Studien in denen «nur» der Effekt auf einen Surrogatparameter untersucht wurde mit grosser Vorsicht zu interpretieren.

Klinische Outcome-Parameter

Klinische Endpunkte (Outcomes) beziehen sich nicht nur auf die Lebensdauer, etwa in Form der Sterblichkeitsrate, sondern auch auf verschiedene Dimensionen der Funktionalität und Lebensqualität. Hierzu zählen unter anderem die Intensität von Schmerzen, funktionelle Einschränkungen (z.B. Kognition), Kombinationen dieser Faktoren oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität im weiteren Sinne.

Beispiele

Sterblichkeits- oder Krankheitsrate: wie viele Patienten sterben in einem definierten Zeitraum; wieviel Menschen erkranken in einem bestimmten Zeitraum (z.B. einen Herzinfarkt oder eine Herzinsuffizienz).

Intensität von Schmerzen; Angaben auf einer «visuellen Analog-Skala»; Patienten können eine Zahl zwischen 0 und 10 ankreuzen (0 = keine Schmerzen; 10 = stärkste, vorstellbare Schmerzen).

Funktionelle Einschränkungen: Bei Patienten mit Alzheimer Demenz zur Erfassung der kognitiven Leistung; Fragebogen (ADAS-Cog) zur Erfassung kognitiver Funktionen, wie dem Gedächtnis, der Orientierungsfähigkeit, Auffassungsgabe usw. Die Antworten werden in einem Gesamtscore von 0 bis 70 Punkten zusammengefasst. Je höher der Score, desto schwerer ist die kognitive Beeinträchtigung (4).

Kombination von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen: zum Beispiel bei Patienten mit einem engen Wirbelkanal kann zur Erfassung des klinischen Schweregrades und der therapeutischen Wirksamkeit, zum Beispiel nach einer Operation, der «spinal stenosis measure» (SSM; auch Swiss Spinal Stenosis Questionnaire genannt) verwendet werden (5). Mit dem Fragebogen werden der Schweregrad der Beschwerden (Schmerzen), die Funktionseinschränkung und die Zufriedenheit der Patienten erfasst.

***Lebensqualität:** Zur Quantifizierung der Lebensqualität wird oft der SF-36 Fragebogen oder der EQ-5D-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet (5D, weil die Lebensqualität anhand der 5 Dimensionen – Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit – erfasst wird.*

Zwei Konzepte, die in der Outcome-Erfassung eine grosse Rolle spielen, möchte ich anhand des SSM erläutern – das eine Konzept ist die «patient reported outcome measure» (PROM) und das andere die «minimal important clinical difference» (MICD).

PROMs

Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) sind standardisierte Fragebögen, mit denen Patienten selbstständig – ohne Interpretation durch medizinisches Personal – über ihren Gesundheitszustand berichten. PROMs messen den subjektiv wahrgenommenen Nutzen einer Therapie, also das, was für die Patienten selbst relevant ist.

Ein Beispiel für ein PROM ist der Spinal Stenosis Measure (SSM). Es existieren jedoch viele weitere PROMs, etwa zur Erfassung des Verlaufs nach dem Einsatz einer Knie- oder Hüftprothese.

Vorteile von PROMs gegenüber der Befragung durch medizinisches Personal:

- Sie erfassen (ungefiltert) die Perspektive der Patienten.
- Die Daten eignen sich zur Qualitätssicherung und zum Vergleich zwischen verschiedenen Spitälern.

Nachteile von PROMs:

- Das Ausfüllen der Fragebögen kann für die Patienten aufwendig sein. (aus eigener Erfahrung beantworten nicht alle Patienten/Studienteilnehmer alle Fragen und damit sind die Ergebnisse nicht einfach zu interpretieren).
- Manche Fragen sind für bestimmte Patientengruppen schwer verständlich.
- Der Vergleich der Ergebnisse zwischen Spitälern ist nicht immer einfach, da sich Patientenkollektive in Alter, Begleiterkrankungen oder anderen Merkmalen unterscheiden können. Dies kann die Vergleichbarkeit z. B. nach einer Knieprothesen-Operation beeinflussen.

MCID (Minimal Clinically Important Difference)(6)

Der minimal klinisch relevante Unterschied (MCID) stellt die geringste Verbesserung dar, die von einem Patienten als bedeutsam (für ihn relevant) angesehen wird.

Wenn sich bei Patienten mit einer lumbalen Spinalkanalstenose die Beschwerden – erfasst mit dem SSM – nach einer Operation um 2.5 Punkte stärker verbessern als bei nicht-operierten Patienten, kann dieser Unterschied statistisch signifikant sein (z. B. $p < 0,05$). Im klinischen Jargon heisst es dann, dass die Operation – im Vergleich zu keiner Operation – zu statistisch signifikant besseren Ergebnissen führt. Die entscheidende Frage ist jedoch: Ist der Unterschied im Outcome so gross, dass er auch klinisch relevant ist?

Um diese Frage zu beantworten, wurde das Konzept des minimal klinisch relevanten Unterschieds entwickelt. Beim SSM gilt ein MICD von mindestens 3 Punkten als relevanter Unterschied (7). Das bedeutet: Nur wenn sich der Score um mindestens drei Punkte verbessert, wird dies von den Patienten als klinisch bedeutsam angesehen.

Liegt der Unterschied – wie in der fiktiven Studie – zwischen der operierten und der nicht-operierten Gruppe bei lediglich 2.5 Punkten und ist der p-Wert kleiner als 0.05, so ist das Ergebnis auf Gruppenebene zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Der Mittelwert von 2.5 Punkten stellt den Durchschnittswert der gesamten Studienpopulation dar (mehr dazu im Manuskript «Heterogenität»).

Ein Vorteil des MICD-Konzepts ist:

- Patienten können in zwei Gruppen eingeteilt werden:
 - Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im SSM (klinisch relevant) und
 - Patienten mit einer geringeren Verbesserung

So lässt sich der Anteil der Patienten einfach berechnen, der tatsächlich eine für sie spürbare Verbesserung erfahren hat. Diese Information (in der behandelten Gruppe haben sich 50 % um den MICD verbessert, in der unbehandelten Gruppe 30 %) ist sowohl für Ärztinnen und Ärzte als auch für Patientinnen und Patienten leichter zu interpretieren als beispielsweise eine durchschnittliche Verbesserung von 2.5 Punkten im Score.

Methoden, wie der Ergebnisse von Studien (RCT's) dargestellt werden und das Phänomen der «Heterogenität» werden in anderen Manuskripten beschrieben.

Referenzen

1. Briancon D, Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium, and vitamin D. *Orthop Clin North Am.* 1981;12(3):629–48.
2. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322(12):802–9.
3. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):58.
4. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141(11):1356–64.
5. Stucki G, Daltroy L, Liang MH, Lipson SJ, Fossel AH, Katz JN. Measurement properties of a self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis. *Spine.* 1996;21(7):796–803.
6. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW, Jr., Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J.* 2007;7(5):541–6.
7. Cleland JA, Whitman JM, Houser JL, Wainner RS, Childs JD. Psychometric properties of selected tests in patients with lumbar spinal stenosis. *The spine journal.* 2012;12(10):921–31.