

Prognose, Therapie und Heterogenität

Prof. em. Dr. med. Johann Steurer

Der Verlauf einer Krankheit wird neben der Therapie auch von anderen Faktoren (prognostische Indikatoren) bestimmt.

Beispiel Lungenentzündung

Der Verlauf (Messparameter; z.B. Überleben oder Dauer bis zur Heilung) ist abhängig von der Wirksamkeit der Therapie (mit einem Antibiotikum), dem Alter, dem Geschlecht, der Sauerstoffsättigung, der Körpertemperatur, Komorbiditäten (Lunge, Herz, Leber, Niere, Diabetes, Immundefizienz und andere), dem radiologischen Befund (sind ein oder mehrere Lungenlappen befallen, Pleuraerguss) und noch anderen Faktoren (die man prognostische Indikatoren nennt).

Der positive Effekt einer Therapie – der Behandlungseffekt – variiert zwischen einzelnen Individuen. Eine Therapie mit einem Antibiotikum rettet vielen Patienten mit einer Lungenentzündung das Leben, einige Patienten sterben trotz der Therapie, einige Patienten überleben auch ohne Therapie mit einem Antibiotikum und sehr wenig Patienten sterben infolge von Nebenwirkungen der Therapie.

Die Wirksamkeit einer Therapie wird in der Regel in randomisierten Studien (RCTs) untersucht. Die Ergebnisse von RCTs liefern Schätzungen über den durchschnittlichen Effekt einer Therapie der untersuchten Population. Randomisierte Studien sind aber weniger gut geeignet, um die beschriebene Variabilität oder Heterogenität des Behandlungseffektes zu verstehen und aufzuzeigen.¹

Heterogene Behandlungseffekte sind weit verbreitet, lassen sich jedoch nicht einfach nachweisen und messen. Die Ursache dafür liegt in einem grundlegenden Problem: Der individuelle Behandlungseffekt ist nicht direkt beobachtbar. Ein und dieselbe Person kann nicht gleichzeitig behandelt und nicht behandelt werden. Wenn

¹ Das Ziel der Randomisierung ist dafür zu sorgen die prognostischen Indikatoren – die bekannt sind aber auch die, die nicht bekannt sind – auf beide Gruppen – die mit und die ohne Behandlung (Plazebo) – gleich zu verteilen und damit den Einfluss dieser Indikatoren auf den Outcome zu neutralisieren. Wenn die prognostischen Faktoren nicht gleichmässig auf die beiden Gruppen verteilt sind, wird das Ergebnis der Studie verfälscht.

beispielsweise ein Patient nach einer Lungenentzündung mit einer Antibiotikum-Therapie überlebt, lässt sich nicht sagen, ob er ohne diese Therapie ebenfalls überlebt hätte.

Der durchschnittliche Effekt einer Behandlung ist der Unterschied zwischen den Durchschnittswerten des Outcomes in der behandelten Gruppe und der unbehandelten Gruppe. In der Praxis stellt sich die Frage: Gilt der durchschnittliche Behandlungseffekt – zum Beispiel eine Reduktion der Sterblichkeit von 15 %, wenn er das Antibiotikum einnimmt – auch für den Patienten, der in der Praxis gerade vor mir sitzt. Das wäre nur dann der Fall, wenn die Studienpopulation *homogen* wäre und der Patient, der gerade vor im Sprechzimmer sitzt, die gleichen Eigenschaften (prognostischen Indikatoren) hätte, wie die Teilnehmer an der Studie.

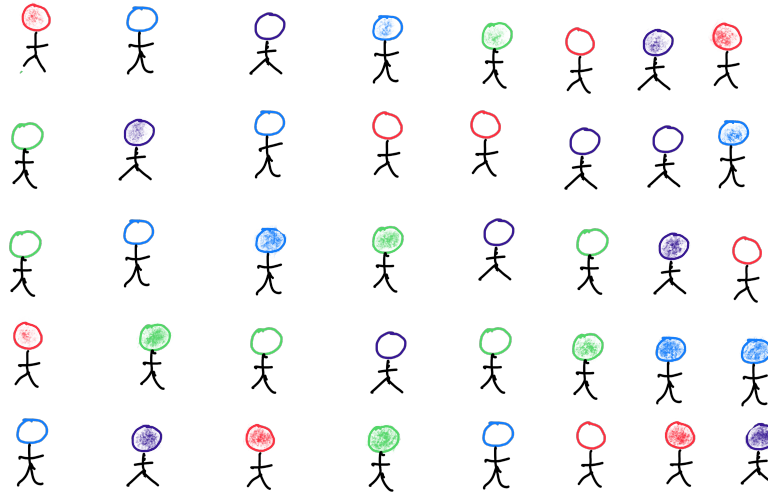
Was bedeutet eine homogene Population? Per definitionem heisst das, dass alle Studienteilnehmer die gleichen Eigenschaften oder Ausprägungen der prognostischen Indikatoren haben – also, um beim Beispiel der Lungenentzündung zu bleiben, gleiches Alter, gleiches Geschlecht, gleiche Werte für die Körpertemperatur und die Sauerstoffsättigung und alle weiteren prognostischen Indikatoren. Das ist in der Realität jedoch nie der Fall.

In der ärztlichen Praxis bleibt der durchschnittliche Behandlungseffekt oft die beste verfügbare Entscheidungsgrundlage, um den Nutzen einer Therapie abzuschätzen. Manchmal stehen Werte für Behandlungseffekte für definierte Subgruppen von Patienten zur Verfügung (z.B. für Frauen und Männer oder für jüngere und ältere Patienten). Es gibt verschiedene Methoden, neuerdings auch Methoden der Künstlichen Intelligenz, die zunehmend präzisere Aussagen über Behandlungseffekte in spezifischen Patientengruppen erlauben und dabei helfen, personalisierte Therapieentscheidungen zu unterstützen.

Erläuterung zu den unterschiedlichen Behandlungseffekten (oder des Konzeptes der Heterogenität) an einem *fiktiven* Beispiel.

Alle in der Abbildung symbolisch dargestellten Patienten hatten eine Lungenentzündung. Die eine Hälfte der Patienten wurde mit einem Antibiotikum behandelt, die andere erhielt kein Antibiotikum. Der Outcome war die Wahrscheinlichkeit an der Lungenentzündung zu sterben. Die Farbe des Kopfes der Symbolfiguren

repräsentiert die unterschiedliche Ausprägung eines prognostischen Indikators (z.B. Alter; 20 bis 40 rot, 41 bis 60 blau, 61 bis 80 grün, > 80 violett); Patienten mit ausgemaltem Kopf erhielten ein Antibiotikum, die anderen keines.



Betrachtet man die Differenz zwischen den Mittelwerten des Outcomes beider Gruppen, ergibt sich folgendes Ergebnis: In der behandelten Gruppe liegt die Überlebensrate bei 90 %, in der unbehandelten Gruppe bei 70 %. Der durchschnittliche Behandlungseffekt beträgt somit 20 %.

Doch dieser Durchschnitt verschleiert Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen. Wenn man die Auswertung beispielsweise auf jüngere Patienten im Alter von 20 bis 40 Jahren beschränkt (symbolisch „rote Köpfe“), zeigt sich ein anderer Effekt: In dieser Subgruppe liegt die Überlebensrate mit Behandlung bei 98 %, ohne Behandlung bei 70 %. Der Behandlungseffekt beträgt hier 28 %.

Bei älteren Patienten über 80 Jahren („violette Köpfe“) zeigt sich ein noch stärkerer Unterschied: Mit Behandlung mit einem Antibiotikum überleben 70 % der Patienten, ohne Behandlung nur 10 %. Der Behandlungseffekt in dieser Gruppe liegt bei 60 %. Zur weiteren Erläuterung zwei reale Beispiele aus der Literatur.

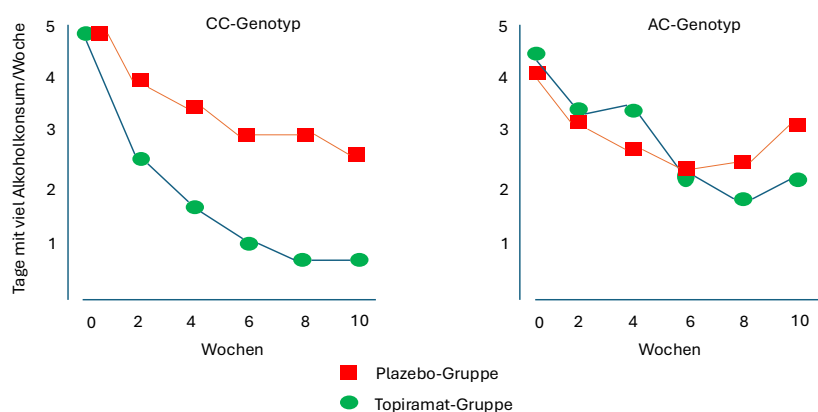
Behandlung der Alkoholsucht: Einfluss der genetischen Konstellation auf die Wirksamkeit von Topiramat

Topiramat ist ein Medikament, das ursprünglich zur Behandlung von Epilepsie entwickelt wurde. In einigen Ländern – im Gegensatz zur Schweiz – wird oder wurde es auch zur Therapie der Alkoholsucht eingesetzt.

Eine 2014 veröffentlichte Studie (1) untersuchte die Wirksamkeit von Topiramat bei alkoholabhängigen Patienten und veranschaulicht eindrücklich, wie genetische Faktoren die Wirkung eines Medikaments beeinflussen können. Als primärer Outcome-Parameter wurden die Anzahl Tage mit starkem Alkoholkonsum pro Woche gemessen (die Schwelle für "hohen Konsum" war dabei definiert).

Im Rahmen der Studie erfolgte eine Genotypisierung der Teilnehmer. Das Ergebnis: Bei Personen mit dem CC-Genotyp konnte eine signifikante Reduktion des Alkoholkonsums durch Topiramat nachgewiesen werden. Bei Patienten mit dem AC-Genotyp zeigte sich hingegen keine messbare Wirksamkeit der Behandlung.

Abbildung: Tage mit viel Alkoholkonsum pro Woche unter Topiramat oder Plazebo bei CC- und AC-Genotyp.



Dieses Beispiel verdeutlicht das Potenzial personalisierter Medizin. Nicht jeder Patient profitiert gleichermaßen von einer Therapie – genetische Unterschiede können entscheidend für den Behandlungserfolg sein.

Ein weiteres Beispiel

Ein 42-jähriger Mann erlitt einen ischämischen Schlaganfall, von dem er sich ohne bleibende neurologische Defizite erholte. Die umfangreiche Ursachenabklärung ergab keinen Hinweis auf typische Auslöser wie

arteriosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße, Vorhofflimmern, Gerinnungsstörungen, Substanzmissbrauch (z. B. Kokain) oder andere Risikofaktoren. Die einzige auffällige Befund war ein offenes Foramen ovale (PFO, ein «Loch» in der Vorhofscheidewand), das echokardiografisch diagnostiziert wurde.

Etwa 25 % der Bevölkerung haben ein offenes Foramen ovale – in den meisten Fällen bleibt es asymptomatisch (2). Es ist jedoch bekannt, dass Menschen mit einem PFO häufiger ischämische Schlaganfälle erleiden als Personen ohne diese Herzfehlbildung. Die Erklärung dafür ist: Ein venöser Thrombus kann über die Hohlvenen in den rechten Vorhof und – bei Vorliegen eines PFO – direkt in den linken Vorhof gelangen. Von dort gelangt er über den linken Ventrikel ins arterielle System und kann z. B. zu einer zerebralen Embolie führen.

Die zentralen Fragen lauten: Ist das offene Foramen ovale in diesem Fall tatsächlich ein ursächlicher Faktor eines Hirnschlages ist oder lediglich ein Zufallsbefund? Und: Kann die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalles mit einem Verschluss des offenen Foramens verringert werden oder nicht?

Verschiedene randomisierte Studien wurden durchgeführt in denen Patienten nach einem kryptogenen² Schlaganfall entweder medikamentös (z. B. mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen) behandelt oder mittels Kathetertechnik das Foramen verschlossen wurde. Patienten, bei denen ein PFO-Verschluss durchgeführt wurde, zeigten eine Reduktion von Rezidivschlaganfällen. Gleichzeitig trat bei Patienten nach einem PFO-Verschluss gehäuft Vorhofflimmern auf und Vorhofflimmern erhöht per se das Risiko für einen Schlaganfall. Aufgrund der damaligen Evidenz sprach sich die Amerikanische Akademie der Neurologie im Jahr 2016 gegen eine generelle Empfehlung zum PFO-Verschluss aus und empfahl diesen nur im Rahmen von Studien (3).

Inzwischen wurden weitere randomisierte Studien publiziert, die eine differenziertere Einschätzung ermöglichen. Parallel wurden klinische

² Patienten bei denen man keine ursächlichen Faktoren für den ischämischen Insult fand, ausser einem offenen Foramen ovale.

Scores entwickelt, mit denen die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden kann, dass ein PFO tatsächlich kausal für einen Schlaganfall verantwortlich ist. Der PASCAL-Score³ ist ein Beispiel für einen solchen Score.

Forscher haben sich die Mühe gemacht anhand der Daten der randomisierten Studien mit insgesamt über 3000 Patienten zu untersuchen wie der Effekt des Verschlusses des Foramens in Abhängigkeit vom Score (PASCAL)(4) ist. Die Ergebnisse – in der Tabelle – deuten darauf hin, dass der Nutzen eines PFO-Verschlusses umso größer ist, je höher die Wahrscheinlichkeit ist, dass das PFO – gemäss dem Score – kausal am Schlaganfall beteiligt war. Bei Patienten mit niedrigem PASCAL-Score war der Effekt geringer oder nicht vorhanden.

Tabelle Das Ergebnis zwei Jahre nach Therapiebeginn

<i>Wahrscheinlichkeit, dass das offene Foramen ovale ursächlich für Schlaganfall war</i>	<i>Schlaganfall (%) nach Verschluss des offenen Foramens</i>	<i>Schlaganfall (%) mit alleiniger medikamentöser Therapie</i>
<i>Eher hoch</i>	<i>0.3 %</i>	<i>2.5 %</i>
<i>Eher tief</i>	<i>4.1 %</i>	<i>3.4 %</i>

Zudem trat in der Gruppe mit tiefer Wahrscheinlichkeit bei 7.6 % nach dem Verschluss Vorhofflimmern auf – Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert – während dies bei den medikamentös behandelten Gruppe lediglich bei 1.8 % auftrat.

Die Heterogenität des Behandlungseffektes ist ein verbreitetes Phänomen. Wie beschrieben ist der Nachweis der Heterogenität schwierig und die Quantifizierung noch schwieriger. Diese Studie ist ein gutes Beispiel für den Übergang von einer «pauschalen» Therapie zu einer mehr personalisierten Medizin. Statt alle Patienten gleich zu behandeln, wird anhand individueller Merkmale (bei dem Beispiel die Genese des Schlaganfalls und die Score-basierte Risikoabschätzung) über den Nutzen einer Intervention entschieden. Für die Beratung eines individuellen Patienten ist dieses Wissen relevant und hilfreich.

³ Variablen in diesen Scores sind: Alter, Hypertonie, Diabetes, Raucher, Shuntgrösse, atriales septales Aneurysma und andere

Grosse Erwartungen, was die Weiterentwicklung der personalisierten Medizin betrifft, werden in die Künstliche Intelligenz (KI) gesetzt. Man erhofft sich, dass mit Methoden der KI, aus der Analyse grosser Datenmengen präzisere Aussagen über den Therapieeffekt für einzelne Patienten möglich werden. Auch die Ergebnisse der KI werden aber Wahrscheinlichkeitsaussagen sein.

Referenzen

1. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, et al. Topiramate Treatment for Heavy Drinkers: Moderation by a Polymorphism. *Am J Psychiat.* 2014;171(4):445–52.
2. Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:281.
3. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(8):815–21.
4. Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke. *JAMA neurology.* 2020;77(7):878–86.