

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Was gut für alle ist, ist nicht
immer gut für jeden. „Medizin nach
Leitlinien“ und „personalisierte
Medizin“: Zwei inkompatible
Konzepte?**

Mayer G

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2016; 20

(1), 11-15

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Was gut für alle ist, ist nicht immer gut für jeden „Medizin nach Leitlinien“ und „personalisierte Medizin“: Zwei inkompatible Konzepte?

G. Mayer

Kurzfassung: In den letzten Jahren haben Leitlinien in der Praxis der klinischen Medizin eine dominierende Rolle übernommen, manche von ihnen wurden sogar in gesundheitspolitische Vorgaben übernommen. Die Basis der Leitlinien bilden vor allem Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die in der Rangliste der Evidenz weit über der persönlichen Meinung des Arztes rangieren. Während allerdings Leitlinien das Wohl der Gruppe im Auge haben, ist der Arzt mit individuellen Patienten konfrontiert, bei denen die leitliniengetriebene Medizin nicht immer zum besten Ergebnis führt. Wenn nun strenge Vorgaben eine von der Leitlinie abweichende Haltung massiv erschweren, entsteht ein Spannungsfeld, welches oft reflexartig zu einer Ablehnung der „evidence based medicine“ (EBM) führt. In der Analyse von RCTs geht man davon aus, dass das mittlere Verhalten der untersuchten Population das einzelne Individuum gut repräsentiert, dies wird von Anhängern der „personalisier-

ten“ Medizin (PM) vehement bestritten. Ein Kompromiss wäre es zu versuchen, unsere Patienten viel besser als bisher zu charakterisieren, bevor sie in RCTs eingeschlossen werden. Dies könnte die Distanz zwischen EBM und PM reduzieren und so auf der einen Seite einen diagnostischen und therapeutischen „Wildwuchs“ verhindern, auf der anderen aber einen stärker individualisierten Zugang in der klinischen Medizin ermöglichen.

Schlüsselwörter: Evidence-based Medicine, personalisierte Medizin, Leitlinien

Abstract: Guideline based medicine and personalized medicine: two incompatible concepts? Guideline driven clinical medicine has gained a dominant role in recent years, actually some of the guidelines have been turned even into health care policies. Guidelines are based on the results of randomized, controlled trials (RCTs) and their results are much higher ranked in the

hierarchy of evidence when compared to personal opinion. Yet guidelines try to optimize the outcome of a group, whereas clinicians are confronted with individual patients, in whom guideline driven medicine does not always lead to the best possible outcome. If regulations are strict this discrepancy will lead to an immediate rejection of guideline suggestions by clinicians, who will ask for “personalized medicine” (PM). Whereas the analysis of RCTs assumes that the mean response in the trial reflects every member of the population studied well, PM proponents strongly argue against this. One way to advance is to try to better characterize our patients before they enter RCTs as this will allow maintaining diagnostic and therapeutic rationale but nonetheless move the area into a more “personalized” approach. **J Hypertonie 2016; 20 (1): 11–5.**

Keywords: Evidence-based medicine, personalized medicine, guidelines

■ Einleitung

Die enorme Zunahme des medizinischen Wissens in den letzten Jahrzehnten hat dazu geführt, dass es immer schwieriger wird, klinische Entscheidungen nach dem letzten Stand der Erkenntnisse zu treffen. Dies hindert weder Patienten noch die Gesellschaft, dies vehement zu fordern. Nachdem Fachbücher wenig flexibel sind und oft nur im Abstand von mehreren Jahren neu aufgelegt werden, versuchen viele Gebiete der Medizin dieses Dilemma zu lösen, indem sie, wie bereits von Cochrane empfohlen, Leitlinien publizieren und regelmäßig erneuern [1].

In der Nephrologie gibt es mehrere Organisationen, die sich dieser Aufgabe verschrieben haben. In der KDIGO-Gruppe treffen sich Experten, um nach einem mehrmonatigen Diskussionsprozess schlussendlich Empfehlungen zu bestimmten Themen abzugeben [2]. Sie folgen dabei dem „Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation“- (GRADE-) System, stufen die jeweils vorhandene Evidenz als A (hoher Evidenzgrad) bis D (sehr geringer Evidenzgrad) ein und geben den resultierenden Leitlinien den Level 1 (stark) oder 2 (schwach oder „je nach Ermessen“). Bei Level-1-Empfehlungen gehen die Autoren davon aus, dass ein informierter Patient fast immer diesem Vorschlag folgen würde (inwieweit wirklich alle Patienten vollständig informiert sind, sei allerdings dahingestellt; siehe dazu auch einige kritische Anmerkungen im folgenden Text).

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: gert.mayer@i-med.ac.at

KDIGO meint auch, dass sich diese Vorgaben dazu eignen, die Basis einer „performance measure or health care policy“ zu sein, also eines messbaren Qualitätsziels oder einer allgemeinen gesundheitspolitischen Vorgabe.

In den „KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease“ [3] findet sich als eine Level-1-Empfehlung, dass bei erwachsenen Patienten mit einer Nierenerkrankung der Hämoglobinwert nicht gezielt durch eine Therapie mit einem rekombinantem Erythropoietin oder ESA (erythrocyte stimulating agent) über 130 g/l angehoben werden darf. Ganz allgemein wird empfohlen (allerdings Level 2C), dass ESAs bei Erwachsenen mit einer Nierenerkrankung eigentlich nicht verwendet werden sollen, um die Hämoglobinwerte kontinuierlich über 115 g/l zu halten. Allerdings wird einschränkend angemerkt, dass sich bei manchen Patienten die Lebensqualität bei geringerer Anämie verbessert und bei diesen, nachdem sie über die Risiken entsprechend aufgeklärt wurden, die ESA-Therapie auch intensiviert werden kann. Diesen Empfehlungen liegen die Ergebnisse mehrerer prospektiver, randomisierter Studien (randomized controlled trials, RCTs) zu Grunde, in denen bei Hämodialysepatienten oder Patienten mit einer chronischen, nicht dialysepflichtigen Nierenerkrankung und einer Anämie unter einer mehr oder weniger aggressiven ESA-Therapie unterschiedliche Hämoglobinwerte angestrebt wurden. In Summe fand sich kein Vorteil von höheren Zielhämoglobinwerten, ganz im Gegenteil kam es häufiger zu unerwünschten, klinisch durchaus signifikanten Nebenwirkungen (z. B. thromboembolischen Ereignissen).

Trotzdem wurde in der einzigen Studie bei Dialysepatienten eine interessante Beobachtung gemacht. Besarab et al. behan-

delten zwei Gruppen mit einem ESA-Produkt; in einer wurde ein Hämatokrit von 30 % (Hämoglobin ca. 100 g/l), bei der anderen von 42 % (Hämoglobin ca. 140 g/l, also über den derzeit gültigen oberen Grenzwerten) angestrebt [4]. Es zeigte sich, dass unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit die Mortalität am höchsten war, wenn es nicht gelang, den angestrebten Hämatokrit auch zu erreichen. Wenn dies gelang, war die Sterblichkeit deutlich geringer, am niedrigsten war die Mortalität aber interessanterweise, wenn 42 % angestrebt und auch erreicht wurden. Natürlich kann man nicht ausschließen, dass es sich bei diesen Patienten *a priori* um eine „gesündere“ Subpopulation handelte, allerdings wäre es auch möglich, dass höhere Hämatokritwerte als jene, die derzeit in den Leitlinien empfohlen werden, zumindest bei einer Subgruppe von Patienten auch ursächlich die Prognose verbessern, wenn sie mit vertretbarem Aufwand erreicht werden können. Um diese Frage zu beantworten, müsste man Patienten mit einem ESA behandeln und anschließend jene, bei denen ein Hämatokrit von 42 % erreichen, in eine randomisierte Studie aufnehmen, in der das Ziel in einer Gruppe ein Hämatokrit von 42 % und in der anderen von 30 % wäre.

Eine derartige Studie wird es aber wahrscheinlich nicht mehr geben, weil sie massiv gegen die Leitlinien verstoßen würde und die pharmazeutische Industrie kein Interesse hat, diese Untersuchung finanziell zu unterstützen. Inzwischen wurde auch *de facto* über die Beipacktexte der Präparate eine entsprechende „health care policy“ implementiert. So findet sich für das Präparat Aranesp® darin der Hinweis, dass der Hämoglobinwert auf maximal 120 g/l angehoben werden darf. Nachdem ESAs immer noch eher teure Produkte sind, ist diese Entwicklung für die Kostenträger durchaus ebenfalls erfreulich. Die auf medizinischer Evidenz aufgebaute Leitlinie von KDIGO hat also letztendlich zu einer allgemeinen Vorschrift geführt, welche zwar für eine große Gruppe von Patienten mit renaler Anämie ein akzeptables Vorgehen darstellt, damit jedoch nicht auch notwendigerweise für alle Erkrankten das Beste ist.

In den Leitlinien der American Diabetes Association zur Therapie der diabetischen Nephropathie [5] findet sich der Hinweis, dass Typ-II-Diabetiker mit einer Albuminurie zwischen 30 und 300 mg/Tag einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-2-Rezeptorblocker erhalten sollen, bei Patienten mit einer Albuminurie > 300 mg/Tag werden diese Medikamente absolut empfohlen (Evidenzlevel A). Eine der wesentlichen Studien, die zu dieser Empfehlung geführt haben, ist das IDN-Trial bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einer Proteinurie über 900 mg/Tag. Die Teilnehmer wurden entweder mit dem Angiotensinrezeptor-Blocker Irbesartan, dem Kalziumantagonisten Amlodipin oder Placebo behandelt [6]. Der primäre Endpunkt der Studie (Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod) trat unter Irbesartan zwar signifikant seltener auf als in den anderen Gruppen, immer noch aber innerhalb von 5 Jahren bei fast 50 % der Studienteilnehmer. Nachdem eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems nicht ohne Risiko ist (akutes Nierenversagen, Hyperkaliämie, evt. Angioödem), müsste man eigentlich einwenden, dass bei dieser großen Anzahl von Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist und die amerikanische Leitlinie diesen Umstand entweder ignoriert oder aber zumindest akzeptiert.

Das Problem der eigentlich mangelhaften Effizienz vieler moderner Therapien hat kürzlich auch Schork eindrucksvoll beschrieben. Die sogenannte „number needed to treat“ für die 10 umsatzstärksten Medikamente in den USA liegt zwischen 4 und 25, bei Statinen sogar bei zirka 50 [7]. Der „number needed to harm“ wird ohnehin wesentlich weniger Beachtung geschenkt (*vide infra*).

■ Warum ist die Umsetzung von Leitlinien und gesundheitspolitischen Vorgaben im klinischen Alltag schwierig?

Je mehr *a priori* sinnvolle Möglichkeiten des Vorgehens in der Diagnostik oder Therapie bei einem Patienten zur Verfügung stehen, desto größer ist das Risiko, dass sich eine medizinische Entscheidung letztendlich als falsch herausstellt. Dieses Dilemma ähnelt jenem eines Börsenmaklers, der den Auftrag erhält, Aktien zu kaufen. Natürlich wird er vor allem in jene Papiere investieren, welche eine positive Aussicht auf Gewinn haben, trotzdem können die Kurse steigen oder fallen. In der Finanzwelt wird das Risiko reduziert, indem man ein Bündel von verschiedenen Aktien erwirbt. Wenn 100 Aktionäre in ein derartiges Finanzprodukt investieren, nimmt das Risiko der Gruppe, aber auch jenes des einzelnen Aktionärs ab. Ein Spannungsfeld zwischen „health care policy“ und einer Entscheidung am Krankenbett entsteht nun, wenn man dieses Konzept unkritisch in den medizinischen Alltag überträgt. Eine sinnvolle Vorgabe oder Leitlinie reduziert das Risiko der Gruppe (die Prämisse, nur Aktien zu kaufen, die wahrscheinlich Gewinne bringen, entspricht der Vorgabe, bei Patienten mit renaler Anämie den Hämatokrit durch eine ESA-Therapie nicht über 130 g/l anzuheben). Im Gegensatz zur Finanzwelt kann der Gewinn aber nicht auf alle Mitglieder der Gruppe gleichmäßig aufgeteilt werden (alle Aktionäre profitierten, aber nicht alle Patienten). Während die Gesundheitspolitik am optimalen Ergebnis einer Gruppe interessiert ist, hat der Kliniker am Krankenbett die Verpflichtung, für jedes Individuum das Beste zu erreichen [8].

Diese veränderte Perspektive des Risikos ist auch für das von Rose beschriebene „prevention paradox“ typisch. Allgemeine Präventionsstrategien, die auf der Ebene der Gesamtbevölkerung große Auswirkungen haben, erzeugen meist bei den einzelnen Betroffenen und deren Ärzten wenig Enthusiasmus, weil das Individuum davon wenig profitiert (zum Beispiel Reduktion der Kochsalzzufuhr und damit assoziiert individuell relativ geringe Blutdrucksenkung). Gezielte individuelle Interventionen hingegen helfen der Allgemeinheit wenig, werden aber mit viel Eifer und Interesse befolgt [9].

In den bei Gesundheitsökonomern beliebten „cost-utility“-Analysen wird den Kosten einer Intervention (in Geldeinheiten gemessen) eine Bewertung des Erfolges, oft in Form der „quality adjusted life years“ (QUALYs), gegenüber gestellt. Wenn eine Therapie das Leben um 3 Jahre verlängert, die Lebensqualität in diesen Jahren aber auf die Hälfte des Normalwertes reduziert wird, ergibt dies 1,5 QUALYs und damit kann man die mit der Intervention verbundenen Kosten für die Allgemeinheit berechnen. Die Quantifizierung der Lebensqualität reflektiert dabei allerdings wieder das Empfinden einer Gruppe, muss aber in keiner Weise die Wertung jedes ein-

zelen Patienten widerspiegeln. Wenn allerdings eine gesundheitspolitische Vorgabe auf Basis der Daten erstellt wird (i.e. diese oder jene Therapie wird nicht angeboten, weil eben relativ zu teuer), entsteht für den behandelnden Arzt und den Patienten ein großes Problem.

Bei all dieser Kritik an Vorgaben und Leitlinien stellt sich die Frage, ob es nicht besser wäre, insbesondere bei „knappen“ Entscheidungen (Ist Therapie A wirklich besser als Therapie B?) oder bei multimorbiden Patienten mit teilweise widersprüchlichen Therapieempfehlungen der einzelnen Erkrankungen das Risiko zu streuen, statt durch Leitlinien Behandlungs- oder Diagnoseschemata zu vereinheitlichen? Börsenmakler verfolgen diese Strategie, indem sie in ihr Aktienportfolio verschiedene Papiere aufnehmen, deren Kurse sich im Idealfall voneinander in der Zukunft völlig unabhängig (aber natürlich hoffentlich positiv) entwickeln. In ihrem Artikel „Why some healthcare policies don't make sense at the bedside“ vertreten Asch et al. in einem Analogieschluss daher auch die Meinung, dass insbesondere, wenn unterschiedliche mögliche Therapie- oder Diagnosestrategien miteinander kaum korrelieren, die Diversifikation des Vorgehens und nicht die Vereinheitlichung zur Pflicht wird [8].

■ Evidence-based medicine (EBM), die Grundlage von gesundheitspolitischen Vorgaben oder personalisierte Medizin: Entweder – Oder?

Kliniker haben von Natur aus einen Hang zur individualisierten (personalisierten) Medizin und damit verbunden eine Abneigung gegen den „one size fits all“-Geschmack, der Leitlinien anhaftet. Sie argumentieren, dass Vorgaben, wenn sie schon gemacht werden, mehr patienten- als krankheitsbezogen sein sollten, um damit zumindest dem Problem der Multimorbidität besser Herr werden zu können. Auch das Argument der Kritiker, dass die Hierarchie der EBM (RCTs sind wichtiger als Beobachtungen) das exakte Gegenteil davon ist, wie medizinischer Fortschritt üblicherweise entsteht, kann nicht von der Hand gewiesen werden. Echte Innovation im Bereich der Medizin geht häufig von der interessanten Beobachtung aus, aber kaum vom Ergebnis eines RCTs. Vertreter der EBM warnen auf der anderen Seite vor diagnostischem und therapeutischem Wildwuchs, wenn die grundlegenden Methoden der rationalen medizinischen Entscheidungsfindung außer Kraft gesetzt werden.

Die Auseinandersetzung zwischen EBM und personalisierter Medizin ist vielschichtig. Sie enthält die Frage, ob die Medizin nun eine Wissenschaft oder eine Kunst ist, ebenso wie die Diskussion, ob das allgemeine oder individuelle Wohlergehen wichtiger ist. Derzeit kann auf diese Fragen wohl niemand eine definitive Antwort geben und vielleicht existiert diese auch nicht. David Sackett war sich dieses Problems durchaus bewusst und hat in seiner idealisierten Definition der EBM beiden Bereichen Platz eingeräumt, indem er postulierte: „*The practise of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise and patient preference with the best available external evidence*“ [10]. Im Gegensatz zu seiner eigenen Forderung hat Sackett der persönlichen Meinung

in seiner Pyramide der Evidenz eine weit schlechtere Stellung eingeräumt als den Ergebnissen eines RCTs und in der Praxis wurde der Ansatz, der von einer Gleichberechtigung von individuellem Zugang und externer Evidenz ausgeht, in den letzten Jahren (zumindest in der Meinung des Autors) verlassen und das Ergebnis eines RCT zum alles dominierenden Kriterium hochstilisiert, obwohl man sich einiger Schwächen durchaus bewusst ist.

Zum ersten haben RCTs den primären Zweck, die Effizienz eines Medikaments zu beweisen, um bei Behörden eine Zulassung für bestimmte Indikationen zu erreichen; Sicherheitsaspekte stehen dabei nicht im Vordergrund. Diese werden in Beobachtungsstudien oft besser erfasst, auch wenn letztere in der Rangliste der EBM eine geringere Wertigkeit haben. Es ist auch wahrscheinlich, dass Patienten, die in ein RCT eingeschlossen werden, nicht jene multimorbiden Menschen repräsentieren, die in der klinischen Praxis tatsächlich behandelt werden (je schwieriger der Patient, desto weniger Evidenz).

Im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit gibt es aber eine besondere zusätzliche Problematik: Derzeit wird davon ausgegangen, dass der mittlere Effekt einer Therapie in einem RCT die Effizienz bei einzelnen Studienteilnehmern gut abbildet (i.e. ein homogenes Ansprechen vorliegt). Wenn man bereits in der Phase der Studienplanung eine Inhomogenität der Population vermutet, versucht man diese über eine Stratifizierung vor der Randomisierung zu reduzieren. Obwohl diese Strategie die Inhomogenität nicht beseitigt, kann man damit eventuell Post-hoc-Subgruppenanalysen vermeiden, da diese von Statistikern in Bezug auf die Validität stark angezweifelt werden. Senn et al. [11–14] weisen aber auf drei Fehlerquellen hin, die auch bei bestem Bemühen nicht oder nur sehr lückenhaft durch die derzeit übliche Analyse von RCTs erfasst werden können:

- (1) die Variabilität zwischen den Patienten,
- (2) die Interaktion zwischen Patient und Therapie (i.e. die Tatsache, dass die Unterschiede zwischen den geprüften Therapieformen von Patient zu Patient verschieden sind) und
- (3) Schwankungen der Therapieeffizienz bei einzelnen Patienten über die Zeit.

Überlegungen wie diese sind wohl die Ursache dafür, dass der Ruf nach Abkehr von der Leitlinienmedizin hin zur „precision medicine“ oder „personalized medicine“ (PM) oder zumindest zur „targeted therapy“ immer lauter wird. Die Tabelle 1 fasst einige der wesentlichen konzeptionellen Unterschiede zwischen den beiden Ansichten zusammen.

PM hat ihren Ursprung wahrscheinlich in der klinischen Pharmakologie. Garrod et al. sprachen bereits 1909 von einer „chemical individuality“ und vertraten die Ansicht, dass die Evolution Idiosynkrasien im Zusammenhang mit der Wirkung von Medikamenten erklärt [15]. In der 50iger-Jahren des 20. Jahrhunderts wurden schwere Nebenwirkungen beschrieben, die aber nur bei wenigen Patienten auftraten und 1959 prägte Vogel schlussendlich der Begriff „Pharmakogenetik“ [16], welcher seit der Verfügbarkeit von DNA-Arrays in „Pharmakogenomik“ geändert wurde. Obwohl die Zeitschrift *Science* noch vor wenigen Jahren prognostizierte, dass die Entschlüsselung des genetischen Codes rasch zur personalisierten Medizin

Tabelle 1: Wesentliche konzeptionelle Unterschiede zwischen EBM und PM

	EBM	PM
Statistische Homogenität	wird angenommen	wird bezweifelt
Statistische Heterogenität	wird (meist) ignoriert	wird a priori angenommen
Mittelwert	repräsentiert die Population gut	repräsentiert die Population nicht gut
Stratifizierung vor Randomisierung	(meist) nicht nötig	ideal, um Extreme zu studieren
Analyse von Heterogenität im Behandlungseffekt	nicht notwendig	notwendig, wenn es keine Stratifizierung gab

EBM = Evidence-based Medizin, PM = Personalized Medicine

führen wird, wissen wir inzwischen, dass die Fragestellung viel komplexer ist und neben der reinen Genetik viele andere Ebenen – von der Epigenetik bis zur Metabolomic – ebenfalls eine Rolle spielen.

Nachdem es also noch ein weiter Weg ist, bis tatsächlich die PM in die Klinik Einzug halten kann, stellt sich die Frage, ob es nicht möglich wäre, Aspekte der PM in die Praxis der EBM (und vor allem die Planung von RCTs) verstärkt mit einzubauen. So könnte man zum Beispiel auf die Individualität der einzelnen Patienten stärker Rücksicht nehmen. Genetische Merkmale (wie z. B. die Charakterisierung des Cytochrom-P450-Systems), welche es erlauben, die Pharmakokinetik von bestimmten Medikamenten vorherzusagen, ermöglichen eine Stratifizierung von Patienten, wobei diese Option besonders bei Medikamenten mit einem engen therapeutischen Fenster interessant ist. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob und – wenn ja – wie Studien zur pharmakodynamischen Wirkung von Substanzen mit einem Fokus auf PM durchgeführt werden können. Prinzipiell sollte dafür vorab zumindest in Grundzügen bekannt sein, wie häufig eine von der „Norm“ abweichende, also individuelle Reaktion auftritt. Ein völlig zufälliges Ansprechen auf ein Medikament ist eher selten, da im Laufe der Evolution viele Körperfunktionen relativ homogen vererbt wurden. Sehr seltene Wirkungen (ca. < 1 % der behandelten Patienten) sind schwer zu erfassen und es wäre notwendig, eine große Anzahl von Probanden vorab zu untersuchen. Am besten eignen sich daher für diesen Zugang wahrscheinlich klinisch relevante Beobachtungen, die mit einer Häufigkeit zwischen 1 und 10 % auftreten. Die Frage, ob derartige Phänomene eher genetisch oder umweltbedingt auftreten, kann dann an Zwillingen studiert werden. Man geht zum Beispiel davon aus, dass Unterschiede zwischen mono- und heterozygoten Probandenpaaren eher durch Umwelteinflüsse entstehen (obwohl nicht bewiesen ist, dass Umweltfaktoren tatsächlich nur bei heterozygoten Geschwisterpaaren eine Rolle spielen und wahrscheinlich das genetische Material auch bei homozygoten Zwillingen nicht zu 100 % übereinstimmt). Klarerweise können in derartigen Studien aber nicht alle Medikamente untersucht werden. „Repeating drug administration“-Untersuchungen, bei denen ein Medikament den Probanden immer wieder verabreicht wird, erlauben es intra- und interindividuelle Schwankungen in der Pharmakokinetik und -dynamik zu erfassen (zumindest wenn bestimmte Voraussetzungen gegeben sind, wie zum Bei-

spiel das Fehlen eines Gewöhnungseffektes). „Replicate cross over“-Studien sind eine Erweiterung dieses Konzepts.

Prinzipiell gehen die oben ausgeführten Studienplanungen aber davon aus, dass die Patienten, welche behandelt werden, zwar individuelle Unterschiede aufweisen, aber zumindest durch eine einzige, gut definierte Erkrankung charakterisiert werden. Allerdings ist unklar, ob es die derzeit oft auf phänotypische Beschreibungen ausgerichtete Klassifizierung von Erkrankungen wirklich erlaubt, homogene Populationen zu bilden. Dazu ein Beispiel aus der Nephrologie: Bei 30 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nimmt im Laufe der Erkrankung die glomeruläre Filtrationsrate (ein rein funktioneller Marker, der per se bei Veränderungen keine Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Pathophysiologie erlaubt) ab. Lange Zeit wurde hier die Diagnose einer diabetischen Nephropathie gestellt und der Patient dann leitliniengetreu behandelt. Inzwischen ist klar, dass der Phänotyp „reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und Diabetes mellitus Typ 2“ keineswegs ein in Bezug auf die zugrunde liegende Pathophysiologie homogenes Geschehen ist. Somit kann man auch davon ausgehen, dass die klinische Beobachtung, dass manche dieser Patienten z. B. auf eine ACE-Hemmertherapie gut ansprechen und andere nicht, weniger auf patientenbezogene Faktoren zurückzuführen ist als vielmehr auf die Tatsache, dass verschiedene Erkrankungen mit ähnlichem Phänotyp mit ein- und demselben Medikament behandelt wurden. Schork hat kürzlich zusammengefasst, wie man diesem Problem, welches letztendlich zumindest im Vergleich zum Status quo ebenfalls einen verstärkten personalisierten Zugang in Studien notwendig macht, begegnen kann [7].

Bei einem „enrichment“- oder „targeted“-Design wird bei den Patienten ein diagnostischer Test durchgeführt und nur jene mit einem bestimmten Ergebnis in die Studie eingeschlossen. Dieser Studientyp eignet sich am besten für Situationen, in denen eine starke biologische/pathophysiologische Grundlage dafür vorliegt, genau diesen Test zu verwenden oder wenn Phase-2-Studien mit dem Medikament zeigen, dass Test-negative oder -positive Patienten auf die Therapie kaum bzw. besonders gut ansprechen. Zuerst ausgeschlossene Patienten können später untersucht werden, wenn sich zum Beispiel herausstellt, dass die Therapie keine signifikanten Nebenwirkungen hat. „Run-in-Design“-Studien sind eine Ausweitung des oben beschriebenen „enrichment“-Modells. Dabei benutzt man einen vorab definierten kurzfristigen pharmakodynamischen Effekt der Therapie (zum Beispiel eine immunologische Reaktion oder eine Reduktion der Albuminurie), um die Patienten danach zu randomisieren. Eine Variante dieser „run in“-Studien ist, dass man während der ersten Phase allen Patienten die Standardtherapie verabreicht und nur jene randomisiert, die nicht auf diese ansprechen. Wenn es keinen Parameter gibt, der es erlaubt, ein „Ansprechen“ oder „Nicht Ansprechen“ klar zu definieren oder ein Biomarkerpanel dafür notwendig ist, kann eine Studie auch nach dem sogenannten „adaptive enrichment“-Design entworfen werden. In den letzten Jahren wurden für diese Formen der Studien auch die statistischen Grundlagen für die Aufarbeitung der Ergebnisse erarbeitet.

Wenn es zu einer Erkrankung viele molekulare Daten über die Pathophysiologie gibt, können diese in einer gemeinsamen Plattform zusammengefasst werden. Diese kann herangezo-

gen werden, um auf dieser Datenbasis „enrichment design“-Studien durchzuführen. Der Vorteil der gemeinsamen Plattform liegt u.a. auch darin, dass es möglich ist, neben verschiedenen Medikamenten auch die Plattform selbst als diagnostisches Werkzeug etablieren und validieren zu können („umbrella“-Design-Studien). Das „basket trial“-Design stützt sich auf die Tatsache, dass bei manchen, nach dem klassischen Schema unterschiedlichen Erkrankungen ein- und derselbe pathophysiologische Mechanismus aktiv ist und es damit sinnvoll erscheint, ein bestimmtes Medikament einzusetzen.

Der wesentliche Vorteil dieser modernen Designs ist, dass durch die Personalisierung (oder eher Stratifizierung) und Vorselektion eine deutliche Steigerung der Effizienz der Studie erreicht werden kann, da man davon ausgeht, dass mehr „Responder“ auf die zu testende Therapie eingeschlossen werden. Wie viele Endpunkte in einer Studie erreicht und damit wie viele Patienten eingeschlossen werden müssen, kann durch die folgende Gleichung ermittelt werden:

$$D = 4 \times \frac{(K_a + K_b)^2}{\log HR^2}$$

wobei D die notwendige Anzahl von Endpunkten ist, welche in einer Studie auftreten müssen, um bestimmte statistische Kriterien zu erfüllen. Wenn man bei einem zweiseitigen Test einen Fehler erster Ordnung von 5 % und eine Mächtigkeit von 90 % vorgibt, ist K_a 1,96 und K_b 1,28. D hängt damit ausschließlich von der Hazardratio (HR) ab, welche *de facto* den Unterschied des Risikos für den Endpunkt in den beiden Gruppen der Studie angibt. Zwischen der Risikoreduktion und der notwendigen Studienpatientenzahl gibt es also eine lineare Beziehung. Allerdings nimmt natürlich bei den oben beschriebenen Studienplänen die Zahl der Patienten, welche voruntersucht werden müssen, zu.

Trotz der meist zu erreichenden Kostenreduktion in Bezug auf die Studie sind derartige Designs in der pharmazeutischen Industrie nicht sehr beliebt, weil damit der potentielle Markt *a priori* segmentiert wird. Allerdings gibt es Felder in der Medizin (wie die Nephrologie), in denen der „one size fits all“-Einschluss von Patienten in Studien in der letzten Zeit häufig dazu geführt hat, dass die Wirksamkeit von neuen innovativen Medikamenten nicht nachgewiesen und deren Entwicklung sehr spät und nach enormen Kosten wieder eingestellt werden musste. Somit ist zu hoffen, dass trotzdem diese neuen und innovativen Zugänge dazu führen werden, dass die Grundprinzipien der externen Evidenz, auf denen die EBM basiert, erhalten bleiben und die berechtigte Kritik der Anhänger der personalisierten Medizin berücksichtigt werden.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

Leitlinien sind ein wichtiger Teil der klinischen Medizin. Allerdings gibt es sehr wohl viele Gründe, warum in bestimmten Fällen von Empfehlungen abgegangen werden kann und soll. Die zunehmende Forderung nach „personalisierter“ Medizin wird dazu führen, dass sich auch das Konzept der „evidence based medicine“ verändern wird.

Literatur:

1. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 982–8.
2. www.kdigo.org
3. KDIGO. Clinical practise guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 952–60.
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–90.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (S1): S1–S90.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
7. Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609–11.
8. Asch DA, Hershey JC. Why some health care policies don't make sense at the bedside. *Ann Intern Med* 1995; 122: 846–50.
9. Rose G. Strategies of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981; 282: 1847–51.
10. De Leon J. Evidence based medicine versus personalized medicine. Are they enemies? *J Clin Psychopharmacol* 2012; 2: 153–64.
11. Senn SJ. Applying results of randomized trials to patients. N of 1 trials are needed. *BMJ* 1998; 317: 537–8.
12. Senn SJ. Individual therapy: new dawn or false dawn? *Drug Inform J* 2001; 35: 1479–94.
13. Senn SJ. Individual response to treatment: is it a valid assumption? *BMJ* 2004; 329: 966–8.
14. Senn S, Rolfe K, Julious SA. Investigating variability in patient response to treatment – a case study from a replicate cross-over study. *Stat Methods Med Res* 2011; 20: 657–66.
15. Garrod AE. Inborn errors of metabolism. Oxford University Press, London, 1909.
16. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Erg Inn Med Kinderheilk* 1959; 12: 52–125.
17. Science. New research horizons. *Science* 1997; 278: 2039.

Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer

Geboren 1959. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1989–1991 Max-Kade-Forschungsstipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Abteilung für Nephrologie, Stanford University). 1991 Facharzt für Innere Medizin und Ernennung zum Oberarzt, 1992 Universitätsdozent für Innere Medizin (Habilitation: „Kardiovaskuläre und leistungsphysiologische Effekte der Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin“), 1993 Additivfacharzt für Nephrologie. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“. 1999 Berufung zum Universitätsprofessor für Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Nephrologie an der Universität Innsbruck und Ernennung zum Leiter der neu errichteten Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin. Seit 2008 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)