

Virtuelle Patienten im Modell

Nikolai Mühlberger und Uwe Siebert nahmen in einer großen Simulationsstudie die Chancen und Risiken der Prostatakrebsfrüherkennung unter die Lupe. „Wir kommen zu dem Ergebnis, dass bei Männern mit durchschnittlichem Prostatakrebsrisiko der erwartete Schaden den erwarteten Nutzen überwiegen kann.“



„

Die meisten Todesfälle ließen sich durch ein jährliches Screening im Alter zwischen von 55 bis 69 Jahren vermeiden. Laut unserer Schätzung könnte man damit einige am Screening teilnehmende Männer vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom bewahren. Jedem vermiedenen Todesfall stünden jedoch sehr viele Fälle von Überdiagnose gegenüber, die keinen Vorteil erleben. Bei Männern mit familiär erhöhtem Risiko greift der Nutzen der Vorsorge besser. Hier kämen bei jährlichem Screening im angegebenen Altersbereich durchschnittlich nur etwa halb so viele Fälle von Überdiagnose auf einen vermiedenen Todesfall.“

Uwe Siebert

Wir entwickeln sogenannte entscheidungsanalytische Modelle“, sagt Nikolai Mühlberger über die Forschungsarbeit seines Teams und ergänzt: „Diese bestehen aus einer Struktur, die unsere Vorstellung eines Krankheitsverlaufs wiedergibt.“ Im konkreten Fall ist das die Entstehung des Prostatakrebses und seine Entwicklung bis hin zum Tod eines Patienten. Gefüttert wird diese Struktur mit evidenzbasierten Daten aus klinischen Studien, Tumorregisterauswertungen, epidemiologischen Studien zur Häufigkeit und zum Fortschritt von Erkrankungen, Sterblichkeitsstatistiken, Untersuchungen zur Lebensqualität, sowie Studien zu Früherkennungs- und Heilungsraten. Diese empirischen Daten liefern die Eingabeparameter für das Computermodell, durch das Mühlberger dann virtuelle Patienten schickt. „In der Simulation werden Männer geboren und können im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, welches im weiteren Verlauf weiter fortschreitet oder auch nicht. Der Prostatakrebs kann durch eine Früherkennungsmaßnahme entdeckt werden, sich durch Symptome bemerkbar machen oder unentdeckt bleiben. Entdeckte Tumore werden behandelt, wodurch ein Teil der Patienten geheilt wird. Ein Teil der behandelten Patienten erleidet Langzeitkomplikationen als Folge der Behandlung. Nicht geheilte Männer können an ihrem Tumor versterben, sofern sie nicht zuvor an einer anderen Todesursache versterben.“, beschreibt Mühlberger das Leben seiner „Patienten“, die er für eine großangelegte Simulationsstudie „geschaffen“ hat. Durchgeführt wurde diese Studie von der UMIT gemeinsam mit dem Tiroler Krebsforschungszentrum Oncotryol, der Medizinischen Universität Innsbruck und der Universität Toronto.

Ein Problem dabei, räumt Mühlberger ein, stelle die verborgene Phase des Tumors dar, also die Zeit von der Entstehung der ersten Krebszelle bis zur Entdeckung der Erkrankung: „Darüber gibt es nur sehr wenige Daten. Wir wissen nicht genau, wie oft sich Tumorzellen bilden, wie schnell ein Prostatakrebs wächst und wie oft er sich zurückbildet oder symptomfrei bleibt.“ Die

Forschung bedient sich in solchen Situationen der sogenannten Kalibrierung: Anstatt empirischer Daten werden Variablen eingesetzt und das Modell so lange angepasst, bis man die Variablenwerte gefunden hat, mit denen sich aus der Wirklichkeit bekannte Daten und Statistiken (z.B. die Häufigkeit der Erkrankungen oder der Todesfälle) voraussagen lassen. Das Besondere an Mühlbergers Arbeit ist die Tatsache, dass er erstmals empirische Daten aus der verborgenen Phase ins Modell einbauen konnte. „Diese Zahlen stammen aus Autopsiestudien von Männern, die nicht an Prostatakrebs gestorben sind“, so der UMIT-Wissenschaftler: „Die Berücksichtigung dieser Daten ist eine Erklärung dafür, dass die Tiroler Simulationsstudie zu anderen Ergebnissen kommt als vergleichbare Forschungen.“

„Die Ergebnisse unserer Simulation weisen darauf hin, dass die Teilnahme am Früherkennungsprogramm das Risiko an Prostatakarzinom zu versterben verringert und die Lebenserwartung der an der Untersuchung teilnehmenden Männer verlängert. Berücksichtigt man allerdings die Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung auf die Therapiekomplicationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, so ergibt sich, dass bei Männern mit durchschnittlichem Prostatakrebsrisiko der Schaden durch die Früherkennung insgesamt größer sein kann als ihr Nutzen – wogegen bei Männern mit erhöhtem familiären Risiko der Nettotonutzen der Früherkennung überwiegt“, fasst Mühlberger einen Teil der Studie zusammen. Insofern zeigt sie ein Dilemma der Vorsorgemedizin auf. „Wie die meisten medizinischen Verfahren können leider auch Früherkennungsuntersuchungen nicht nur Chancen, sondern auch Risiken mit sich bringen“ erklärt dazu Uwe Siebert, Leiter des Departments für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment. Die Risiken der Prostatabehandlung – Operation oder Strahlentherapie – sind Impotenz sowie der Verlust der Kontrolle über die Blasen- und Darmtätigkeit. Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen können, die aber auch unterschiedlich bewertet werden. „Während für den einen Mann



”

Das Health Technology Assessment (HTA) übernimmt sozusagen die Rolle des Advokaten der Patientinnen und Patienten im modernen Gesundheitssystem und bewertet systematisch den Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen. Ziel ist dabei die Optimierung der Nutzen-Schaden-Balance durch eine optimale Auswahl der Therapie, der Reihenfolge von diagnostischen Verfahren oder bei Vorsorgeuntersuchungen der Zielgruppen und Wiederholungsintervalle. Das Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment kooperiert derzeit mit dem Schwerpunkt Evaluation von Vorsorge bzw. Früherkennungsverfahren mit verschiedenen Akteuren im österreichischen Gesundheitswesen. Durchgeführt wurden Studien über die Vorsorge bei Prostatakrebs und bei Gebärmutterhalskrebs, eine zu Dickdarmkrebs ist in Vorbereitung.



„Uns geht es um die Sensibilisierung der Patienten und der Ärzteschaft. Überdiagnosen und Übertherapien können gesundheitlichen Schaden anrichten. Bei der sogenannten ‚aktiven Beobachtung‘ von Prostatakrebs muss der chancenreichste Behandlungszeitpunkt erst noch in weiterer Forschung ermittelt werden.“

Nikolai Mühlberger

die Erhaltung der Sexualfunktion im Vordergrund steht, möchte ein anderer möglichst lange leben, um seine Enkel aufwachsen zu sehen“, weist Siebert auf die Wichtigkeit der individuellen Präferenzen der betroffenen Patienten hin. Mühlberger kann dazu Konkretes liefern: „Unsere Modellrechnung ergab, dass der Nutzen der Früherkennung bei Männern mit erhöhtem Risiko ab einem gewissen Alter auch wesentlich von der eigenen Bewertung der möglichen behandlungsbedingten Nebenwirkungen abhängt.“ In der Praxis gelte es also, diese Bewertungen der Patienten individuell in Patientengesprächen zu erheben, um sie dann in der Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigen zu können. In der Wissenschaft werden hierzu Maße verwendet, die gleichermaßen den Gewinn der Lebenszeit und den Verlust an Lebensqualität berücksichtigen: „Wir wenden solch ein Maß, die sogenannte qualitätsadjustierte Lebenserwartung, in den meisten unserer Studien an. So können wir verschiedene gesundheitsbezogene Konsequenzen wie Gewinne an Lebenszeit und verschiedenartige Einbußen an Lebensqualität miteinander verrechnen.“

Mit rund 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei österreichischen Männern, rund zwei Drittel der Erkrankungsfälle werden bei über 65-Jährigen diagnostiziert. Der Verlauf der Erkrankung ist unterschiedlich: langsam, so dass sie nicht behandelt werden muss, oder aggressiver (mit Beschwerden verbunden oder lebensbedrohlich). Viele Prostata-Tumore gehören zu den langsam wachsenden, derzeit ist es aber noch nicht möglich, langsame von aggressiven Tumoren präzise zu unterscheiden. Erkannt wird die Erkrankung entweder durch das Auftreten von Symptomen oder im Rahmen eines PSA-Tests, die bislang einzige gut erforschte Früherkennungsuntersuchung, die jedoch auch mit Fehlern behaftet ist. „Ein negativer Aspekt der Früherkennung bei solchen langsam wachsenden Tumoren ist die Überdiagnose“, erklärt Nikolai Mühlberger. Darunter versteht man die Entdeckung von Tumoren, die ohne die Teilnahme an der Früherkennung

zu Lebzeiten keine Beschwerden verursachen würden und somit unentdeckt blieben. Mit der Überdiagnose einher geht die Übertherapie, sprich der überdiagnostizierte Patient wird behandelt, obwohl er eigentlich keinen Nutzen daraus zieht, sondern im Gegenteil aufgrund der möglichen Nebenwirkungen der Behandlung einen langfristigen Schaden erleiden kann. „Die Belastung kann aber auch psychischer Natur sein. Eine durch Früherkennung herbeigeführte Diagnose ‚Krebs‘ beunruhigt und verängstigt viele Patienten, nicht selten lebenslang“, nennt Siebert einen weiteren Aspekt.

Das Risiko der Überdiagnose, so ein weiteres Studienergebnis, begründet die ungünstige Nutzen-Schaden-Bilanz der Vorsorgeuntersuchung bei Männern mit nicht erhöhtem Prostatakarzinomrisiko. Nach Schätzungen der Studie würde nur ein geringer Anteil der durch eine Früherkennungsuntersuchung entdeckten Tumoren zu Lebzeiten Beschwerden verursachen, wogegen dieser Anteil bei Männern mit erhöhtem familiären Risiko deutlich höher liegt. Ein zunehmend propagierter Ansatz zur Verringerung unnötiger Behandlungsrisiken ist die sogenannte aktive Beobachtung. Dabei wird der in einem Frühstadium entdeckte Tumor zunächst nur beobachtet und erst bei festgestelltem Fortschreiten behandelt. Auch dieser Ansatz wurde im Rahmen der Studie analysiert. Nikolai Mühlberger: „Es deutet sich an, dass durch ein Abwarten mit der Behandlung nicht unbedingt ein Vorteil erzielt wird.“ In weiteren Simulationen soll die Frage nach dem optimalen Behandlungsbeginn untersucht werden, denn für jede Vorsorge braucht es den passenden Mittelweg. Viele Vorsorgeuntersuchungen können in der richtigen Zielgruppe mit den richtigen Verfahren und Untersuchungsabständen Leben retten. „Erfolgt Vorsorge zu unkritisch, zu früh, zu häufig oder mit den falschen Verfahren, kann dies schädlich sein“, betonen Mühlberger und Siebert. „Mit unseren Simulationsstudien möchten wir die Öffentlichkeit und die Ärzteschaft sensibilisieren. Vorsorge ist gut gemeint, kann aber zu Schaden durch Überdiagnosen und Übertherapien führen.“

„Eine durch Früherkennung herbeigeführte Diagnose ‚Krebs‘ beunruhigt und verängstigt viele Patienten, nicht selten lebenslang.“

Uwe Siebert

