

Warum Meta-Analysen allein für die Praxis nicht genügen

Evidenzbasierte Prävention 2.0

Milo Puhan

Direktor Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich

Würden Sie dieser Patientin Aspirin empfehlen?

Eine 67-jährige Patientin kommt in die Hausarztpraxis. Bekannte von ihr nehmen seit Jahren tiefdosiertes Aspirin (≤ 100 mg pro Tag) und sie fragt Sie, ob Aspirin für sie zur Herzinfarktprophylaxe sinnvoll ist. Die Patientin raucht seit 35 Jahren fast ein Päckchen Zigaretten pro Tag. Sie hatte noch nie ein kardiovaskuläres Ereignis und auch keine Magenblutung. Sie hat anamnestisch keinen Diabetes und ist mässig körperlich aktiv. Bei der Untersuchung findet man einen Blutdruck von 140/90 mm Hg, einen Bauchumfang von unter 75 cm und das Gesamtcholesterin beträgt 5 mmol/l. Würden Sie dieser Patientin tiefdosiertes Aspirin empfehlen?

Was die Meta-Analysen zeigen und wie sie oft interpretiert werden

Tiefdosiertes Aspirin zur Herzinfarkt- und Hirn-schlagprophylaxe ist ein viel und kontrovers diskutiertes Thema. Es gibt jedoch eine ganze Reihe grosser randomisierter, kontrollierter Studien, welche die Effekte von tiefdosierte Aspirin gegenüber Plazebo über bis zu 10 Jahre untersucht haben. Eine vielzitierte und von den meisten Guidelines verwendete Meta-Analyse zeigt, dass tiefdosiertes Aspirin das relative Risiko für Herzinfarkte und schwere ischämische Hirnschläge um je etwa 15% senkt [1]. Allerdings erhöht tiefdosiertes Aspirin das relative Risiko für schwere gastrointestinale Blutungen um rund 60% und dasjenige für Hirnblutungen um rund 35%. Wie sollen diese Ergebnisse nun für die oben beschriebene Patientin verwendet werden?

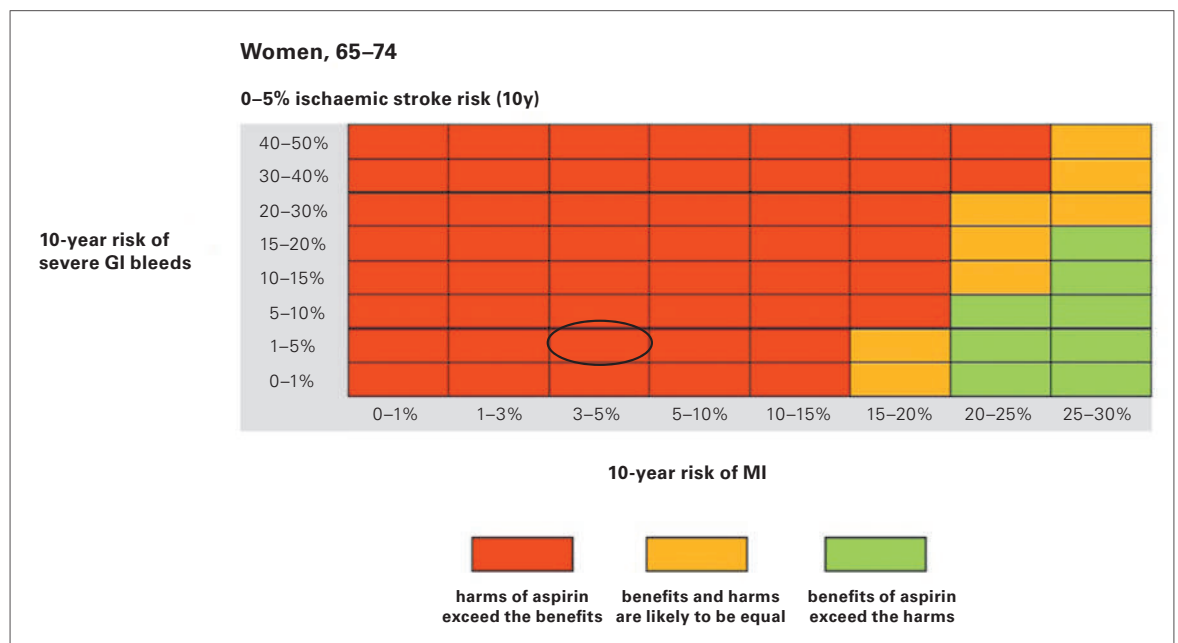


Abbildung 1: Abschätzung der Nutzen-Nebenwirkungs-Balance für Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahren, die ein tiefes 10-Jahres-Risiko für einen ischämischen Hirnschlag (<5%) haben. Die 64 kleinen Quadrate zeigen die Nutzen-Nebenwirkungs-Balance für tiefdosiertes Aspirin für verschiedene Risikokonstellationen und basierend auf der Gewichtung der Patientin eines schweren Hirnschlags (90), Herzinfarkts (40) und einer schweren gastrointestinalen Blutung (30) auf einer Skala von 0-100. Der schwarze Kreis zeigt die Risikokonstellation der Patientin für einen Herzinfarkt (3-5%) und einer schweren gastrointestinalen Blutung. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patientin mit ihren Risikofaktoren und der Gewichtung der Outcomes von Aspirin profitiert, ist tief. Die eingekreiste Zelle ist rot markiert, was anzeigt, dass tiefdosiertes Aspirin für sie nicht empfohlen werden sollte.

Artikel basierend auf einem Vortrag an der SFD Conference 2014

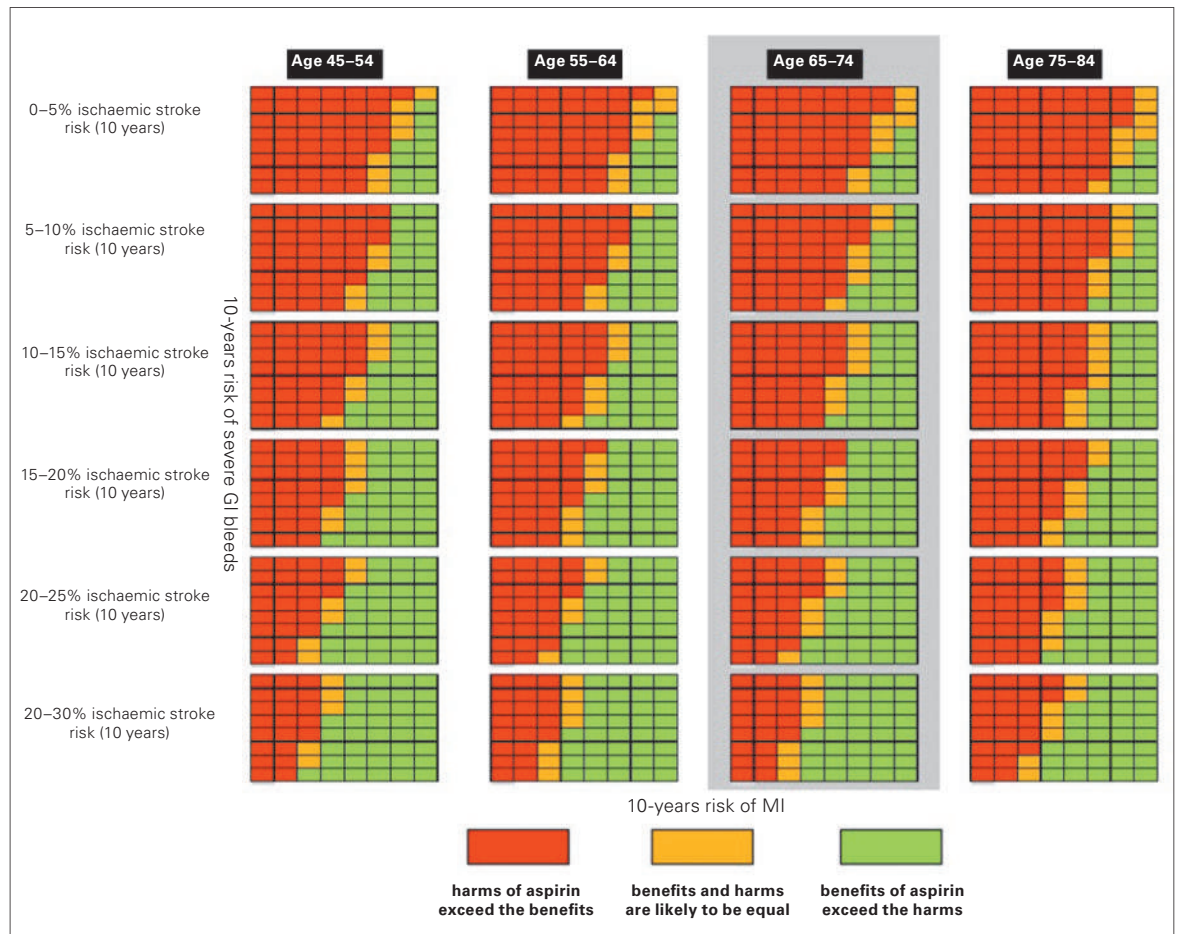


Abbildung 2: Zeigt nicht nur die Abschätzung der Nutzen-Nebenwirkungs-Balance für Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahren und einem tiefen Risiko für einen ischämischen Hirnschlag (<5%), sondern weitere Altersklassen sowie Risikokonstellationen. Noch immer wird die Gewichtung der Patientin eines schweren Hirnschlags (90), Herzinfarkts (40) und einer schweren gastrointestinalen Blutung (30) verwendet. Es zeigt sich, dass Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Hirnschlag eher von Aspirin profitieren.

Um die Interpretation zu erleichtern, haben die Autoren der Meta-Analyse die absoluten Effekte von Aspirin berechnet. Dabei haben sie bestimmte Wahrscheinlichkeiten für jeden der vier Outcomes (Herzinfarkte, ischämische Hirninfarkte, gastrointestinale Blutungen und Hirnblutungen) ohne Einnahme von Aspirin angenommen und berechnet, wie viele Ereignisse mit Aspirin vermieden werden und wie viele zusätzliche Blutungen zu erwarten sind. Für 1000 Menschen, die über fünf Jahre Aspirin einnehmen, ist zu erwarten, dass bei diesen Menschen im Vergleich mit Placebo drei Herzinfarkte oder ischämische Hirnschläge verhindert werden, während mit drei zusätzlichen schweren Blutungen zu rechnen ist. Die Autoren folgern daraus, dass sich Nutzen und Nebenwirkungen gegenseitig aufwiegen [1]. Verschiedene Guidelines machen, zum Beispiel unter Verwendung der *Number-needed-to-treat* und der *Number-needed-to-harm*, ähnliche Berechnungen [2]. So rät die europäische Gesellschaft für Kardio-

logie, allerdings ohne Angabe von erklärenden Details, von tiefdosiertem Aspirin zur Primärprophylaxe wegen des Blutungsrisikos ab [3].

Diese Interpretationen sind potentiell irreführend, denn ihnen liegen drei wesentliche Vereinfachungen zu Grunde, die fern der Praxisrealität liegen. Für die Berechnung der absoluten Effekte von Aspirin wurden Herzinfarkte oder ischämische Hirnschläge sowie hämorrhagische Hirnschläge und gastrointestinale Blutungen je zusammengelegt, obwohl sich diese klinisch unterscheiden und sehr unterschiedlich häufig auftreten. Die zweite Vereinfachung liegt darin, dass bei der Berechnung des absoluten Effekts von Aspirin nur je ein einziges Grundrisiko für die ischämischen Ereignisse (z. B. 3% 10-Jahresrisiko in einer Allgemeinpopulation) und die Blutungen (z. B. 2% 10-Jahresrisiko) angenommen wurden. Dies ist nicht sehr nützlich für die Anwendung bei individuellen Menschen, da diese, je nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren, andere Risiken für Herzinfarkte

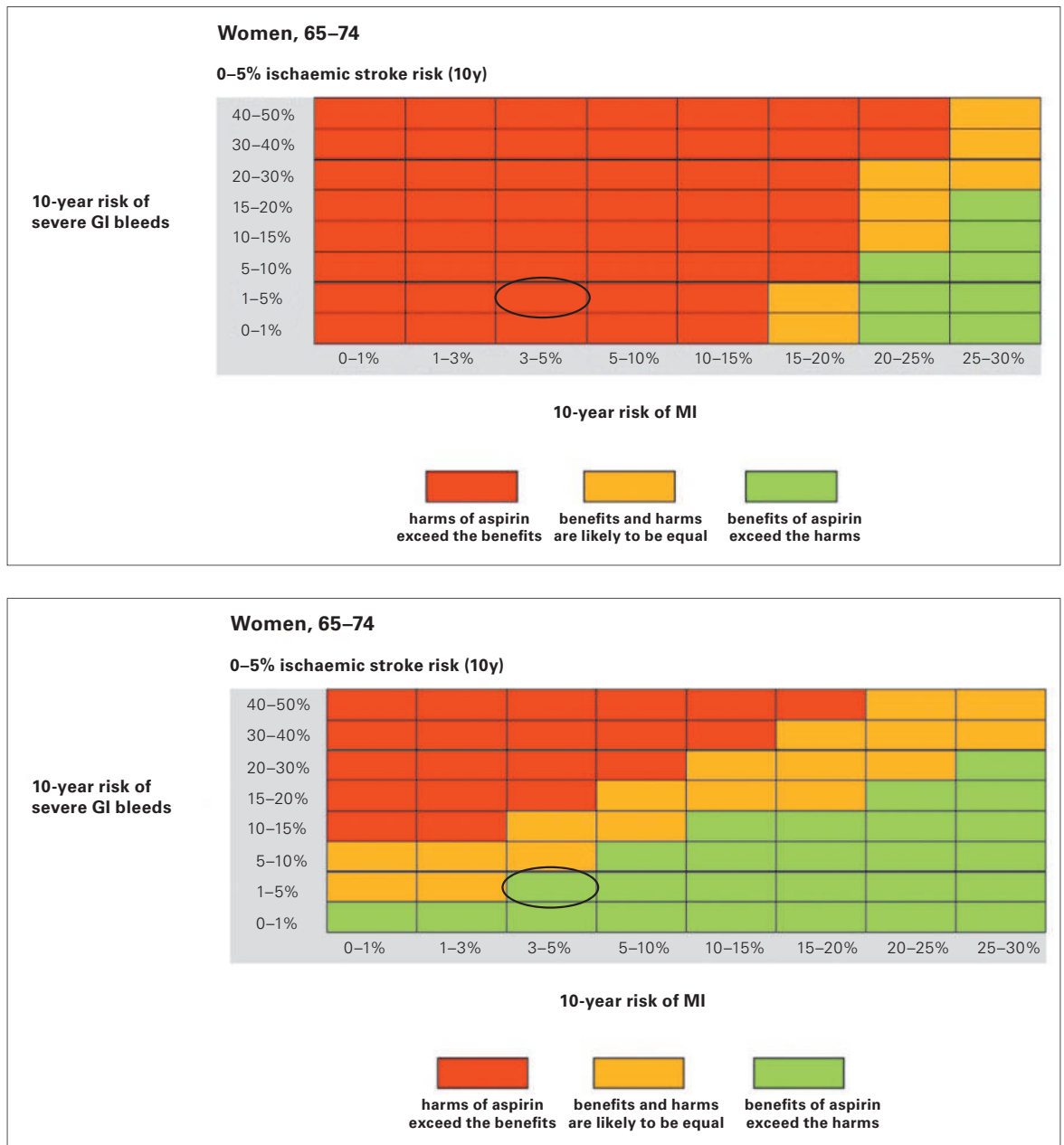


Abbildung 3: zeigt, wie entscheidend die Gewichtung der Outcomes ist. Die obere Graphik ist dieselbe wie Abbildung 1 während für die untere Graphik eine andere Patientin die Gewichtung der Outcomes macht. Diese empfindet einen schweren Herzinfarkt auch am bedeutendsten (90), während sie einen Herzinfarkt als etwas weniger (60) und eine schwere gastrointestinale Blutung als viel weniger gravierend erachtet (10). Dadurch erfolgt eine andere Gewichtung der Outcomes, so dass Aspirin bei deutlich mehr Patientinnen mit denselben Risikokonstellationen mehr Nutzen als Schaden bringt. Abbildung 3 illustriert insofern die Praxis, als dass verschiedene Menschen unterschiedliche Werte haben und diese in die Bewertung der Outcomes einfließen lassen. Ähnliche Situationen findet man in der Medizin sehr häufig. Zum Beispiel beurteilen verschiedene Menschen Operationsrisiken oder den erwarteten Erfolg unterschiedlich und entscheiden sich daher für oder gegen eine Operation.

(z. B. 10% 10-Jahresrisiko), ischämische Hirnschläge (z.B. 6% 10-Jahresrisiko), Hirnblutungen (z. B. 0,4% 10-Jahresrisiko) und gastrointestinale Blutungen (z. B. 7% 10-Jahresrisiko) haben. Entsprechend würden die Berechnungen der absoluten Therapieeffekte ganz anders ausfallen als bei der Meta-Analyse. Die Guideline der amerikanischen Task Force für Präven-

tion trägt diesem Umstand mehr Rechnung, denn sie empfiehlt zunächst eine Einschätzung des Herzinfarkt- und Hirnschlagrisikos sowie des Risikos für schwere gastrointestinale Blutungen und macht dann eine alters-, geschlechts- und risikoabhängige Empfehlung für tiefdosierte Aspirin [4]. Eine dritte Vereinfachung der Interpretation einer

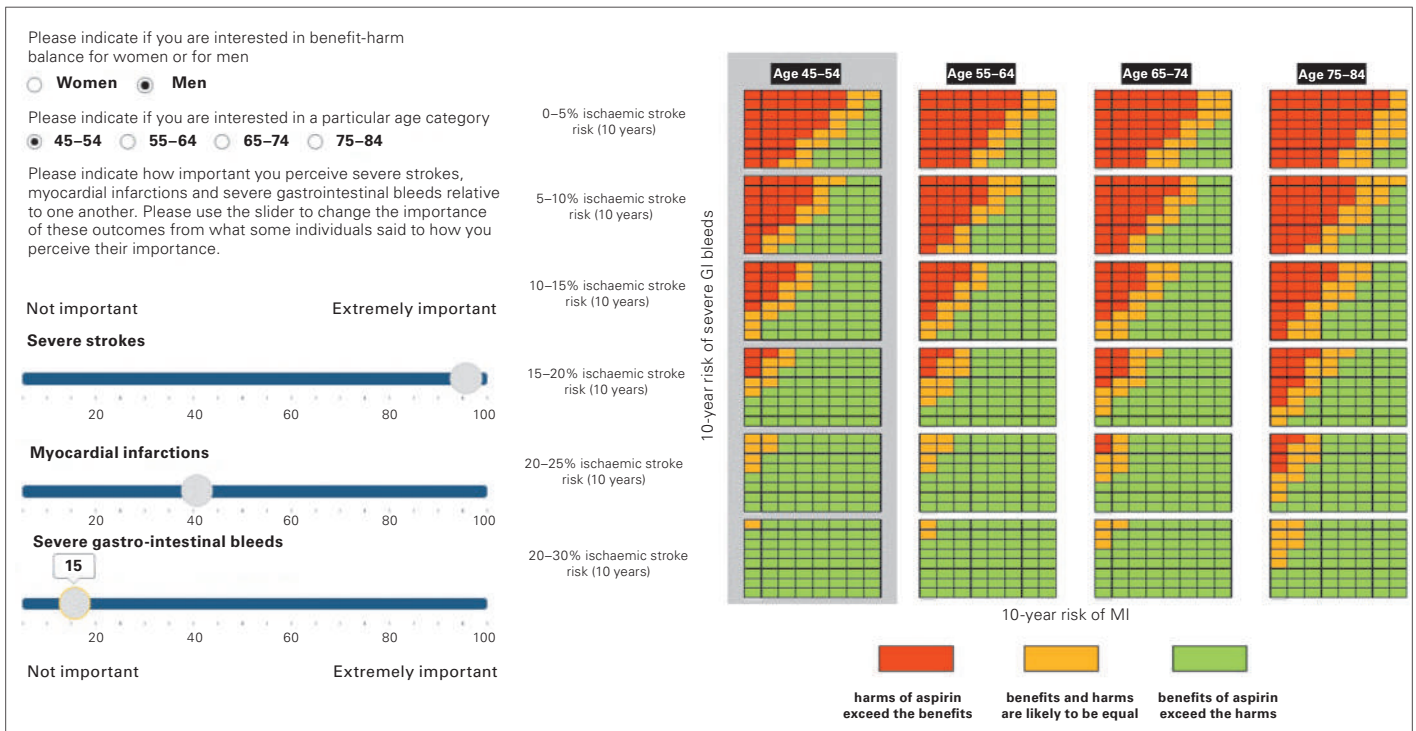


Abbildung 4: Zur weiteren Illustration sei hier noch das Online-Programm (www.benefit-harm-balance.com) für Männer zwischen 45 und 54 Jahren gezeigt, die einen Hirnschlag mit Abstand am bedeutendsten einschätzen. Wenn das Risiko für einen Hirnschlag erhöht ist (z. B. Raucher mit behandelter, aber ungenügend kontrollierter Hypertonie und einem Diabetes) gibt es mit dieser Gewichtung der Outcomes (und Verhinderung von ischämischen Hirnschlägen als Ziel) relativ viele Männer, die mehr Nutzen als Nebenwirkungen von Aspirin hätten.

Meta-Analyse ist die gleiche Gewichtung der Outcomes für den Nutzen (Herzinfarkt- und Hirnschläge) von Aspirin und seinen Nebenwirkungen. Wenn man drei verhinderte Herzinfarkte oder ischämische Hirnschläge mit drei zusätzlichen schweren Blutungen vergleicht und folgert, dass sich Nutzen und Nebenwirkungen aufheben, gewichtet man implizit diese Outcomes gleich. Die Präferenzen vieler Menschen werden anders sein. Beispielsweise gibt es Studien, die zeigen, dass Menschen, die sich eine Prävention mit Aspirin überlegen, schwere Hirnschläge als viel gravierender einschätzen und diese vermeiden wollen im Vergleich zu Herzinfarkten und schweren gastrointestinalen Blutungen [5].

Abschätzung von Nutzen und Nebenwirkungen von (präventiven) Therapien für individuelle Patienten

Meta-Analysen sind wichtig und sollen hier nicht in Frage gestellt werden für die Schätzung von durchschnittlichen Therapieeffekten. Doch die starken Vereinfachungen bei der Interpretation von Meta-Analysen und die teils simplifizierten und daher nicht sehr nützlichen Guidelines zeigen, dass neben der Meta-Analyse unbedingt das Individuum mit sei-

nen spezifischen Risikofaktoren und Präferenzen berücksichtigt werden muss.

Es gibt Methoden, um die Balance von Nutzen und Nebenwirkungen von präventiven und therapeutischen Massnahmen zu berechnen [6–8]. Diese Methoden berücksichtigen die Therapieeffekte (z.B. von Meta-Analysen), die Wahrscheinlichkeiten für die Nutzen-Outcomes (z.B. Verhinderung von Herzinfarkten) und Nebenwirkungen ohne Prävention mit Aspirin und die Gewichtung dieser Outcomes. Die Wahrscheinlichkeiten für die Nutzen-Outcomes und Nebenwirkungen ohne Prävention mit Aspirin können aufgrund von Risikoscores berechnet werden, die für viele Länder inklusive der Schweiz validiert wurden (zum Beispiel <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>). Für die Gewichtung der Outcomes muss ein Patient oder eine Patientin direkt befragt werden, da dies individuell sehr unterschiedlich eingeschätzt wird.

Diese Berechnungen auf richtige Weise mit einer Kopfrechnung zu machen, wird schnell zu kompliziert. Daher sind hier statistische Programme von Nutzen. Diese Methoden zur Abschätzung der Nutzen-Nebenwirkungs-Balance werden meist für ganze Populationen oder Subgruppen gemacht [6–8]. Wir haben diese Methoden verfeinert, in dem wir sie auf

alle möglichen Patienten angewendet haben, die in der Praxis anzutreffen sind. Damit kann man abschätzen, ob eine individuelle Person zum Beispiel von Aspirin profitiert oder nicht.

Nutzen-Nebenwirkungs-Balance von tiefdosiertem Aspirin für die 67-jährige Patientin

Aufgrund der Risikofaktoren hat die Patientin ein 10-Jahres Risiko für einen Herzinfarkt von rund 5%, für einen ischämischen Hirnschlag von 3%, für eine Hirnblutung von 0.6% und für eine schwere gastrointestinale Blutung von rund 1%. Die Wahrscheinlichkeiten sind also relativ tief. Wenn man die Patientin fragt, als wie bedeutend auf einer Skala von 0 (gar nicht bedeutend) bis 100 (extrem bedeutend) sie einen schweren Hirnschlag, schwere Hirnblutung, einen Herzinfarkt und eine schwere gastrointestinale Blutung erachtet, meint sie, dass für sie der schwere Hirnschlag oder die Hirnblutung am bedeutendsten ist (90), gefolgt vom Herzinfarkt (40) und der schweren gastrointestinalen Blutung (30). Ein von uns entwickeltes Online-Programm (<http://www.benefit-harm-balance.com/>), das auf vielen Tausend Berechnungen beruht, hilft, die Information dieser Patientin mit den Resultaten der Meta-Analyse zu vereinen.

Schlussfolgerung

Diese Ausführungen zeigen, dass Meta-Analysen zwar wichtig, allein aber nicht sehr nützlich sind für die Praxis. Die Abbildungen zeigen, wie stark die Nutzen-Nebenwirkungsbalance durch die individuelle Risikokonstellation und Gewichtung der Outcomes beeinflusst wird. Daraus wird auch ersichtlich, dass Guidelines wie diejenige der europäischen Kardiologen potentiell irreführend sind, da sie viele Menschen davon abhalten, tiefdosiertes Aspirin als kardiovaskuläre Primärprophylaxe zu nehmen, obwohl dies mit deren Risikokonstellation und Gewichtung

vereinbar wäre. Überhaupt erscheint es angesichts der so individuellen Nutzen-Nebenwirkungsbalance von Aspirin fraglich, ob Guidelines nützlich sind, da sich diese zwangsläufig auf grosse Gruppen von Menschen beziehen und das Individuum zu wenig berücksichtigen.

Das hier vorgestellte Online-Programm mag noch etwas umständlich erscheinen. Wünschenswert wäre sicherlich eine möglichst einfache Anwendung, die in medizinische Informationssysteme integriert wären. Dies würde es erlauben, die Zeit für das Gespräch mit Patienten zu nutzen und herauszufinden, welche Art der Prävention und Therapie den individuellen Präferenzen entspricht.

Interessenkonflikte:

Der Autor hat keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Literatur

- Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2011;162(1):115–24.e2.
- Yu T, Vollenweider D, Varadhan R, Li T, Boyd C, Puhan M a. Support of personalized medicine through risk-stratified treatment recommendations – an environmental scan of clinical practice guidelines. *BMC Med.* 2013;11(1):7.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701.
- United States Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):396–404.
- Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, Coyle D, Berquist R, McAlister F. Patient preference-based treatment thresholds and recommendations: a comparison of decision-analytic modeling with the probability-tradeoff technique. *Med Decis Making.* 2000;20(4):394–403.
- Puhan M a, Singh S, Weiss CO, Varadhan R, Boyd CM. A framework for organizing and selecting quantitative approaches for benefit-harm assessment. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):173.
- Mt-Isa S, Wang N, Hallgreen CE, et al. Review of methodologies for benefit and risk assessment of medication. 2013. <http://www.imi-protect.eu/documents/ShahruletalReviewofmethodologiesforbenefitandriskassessmentofmedicationMay2013.pdf>
- Yu T, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2014;(7):616–22..

Korrespondenz:
Prof. Dr.med. et phil.
Milo Puhan
Direktor
Institut für Epidemiologie,
Biostatistik und Prävention
(www.ebpi.uzh.ch)
Universität Zürich
Hirschengraben 84
8001 Zürich
[miloalan.puhan\[at\]uzh.ch](mailto:miloalan.puhan[at]uzh.ch)