

## Prävalenz, Inzidenz und falsche Test-Ergebnisse: Die Unkenntnis des Unbekannten

Von Gerd Bögel, Infothek GmbH,  
Uhltingen-Mühlhofen und  
Franz Porzsolt, Institute of  
Clinical Economics (ICE) e.V., Ulm.

Um die Häufigkeit von Ereignissen/Erkrankungen zu beschreiben, werden in der Medizin üblicherweise die Prävalenz und die Inzidenz herangezogen. Unser Kommentar soll, ausgelöst durch eine fehlerbehaftete Berichterstattung in nahezu allen Medien mit daraus abgeleiteten problematischen Schlussfolgerungen, zu einem korrekten Umgang mit diesen Zahlen beitragen.

### Prävalenz:

Die Prävalenz beschreibt den Anteil jener Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt oder einem Zeitabschnitt innerhalb einer definierten Grundgesamtheit (Population) eine definierte Bedingung erfüllen, z. B. an einer bestimmten Erkrankung leiden. Die Prävalenz wird berechnet, um eine Momentaufnahme eines Ereignisses in einer definierten Population für den Vergleich mit anderen Populationen zu erstellen.

### Inzidenz:

Die Inzidenz beschreibt die Anzahl von neu eingetretenen Ereignissen innerhalb eines definierten Zeitraums bezogen auf 100.000 Personen einer definierten Grundgesamtheit. Die Streuung des Inzidenz-Wertes nimmt zu, je kleiner die Grundgesamtheit (z. B. einer Gemeinde oder weltweit) und der Beobachtungszeitraum gewählt wird. Abhängig von der Frage, die zu beantworten ist, kann es aber durchaus sinnvoll sein, Veränderungen in täglichen bis zu jährlichen Intervallen zu berücksichtigen. Ein wichtiger Punkt bei der Berechnung der Inzidenz ist, dass die Erfassung des Ereignisses immer unter exakt denselben Bedingungen durchgeführt wird (Population, Zeitintervall, Rahmenbedingungen).

### Falsch positive Ergebnisse:

Als dritte Variable, die aktuell bei Covid 19 häufig eine Rolle spielt, sind

falsch-positive Test-Ergebnisse. Wenn über die Prävalenz oder Inzidenz von Todesfällen berichtet wird, können falsch-positive Ergebnisse vernachlässigt werden, weil falsch-positive Ergebnisse bei Feststellung eines Todesfalls nur sehr selten auftreten. Diese Aussage gilt aber nur für die Feststellung des Todes, nicht aber für die Feststellung der Todesursache oder für die Bestätigung einer bestehenden Erkrankung oder Infektion. Todesursachen, Erkrankungen und Infektionen lassen sich nur mit detaillierten Zusatzinformation eingrenzen, weil die durchgeführten Tests keineswegs frei von falschen Ergebnissen sind und eine medizinische Diagnose – von wenigen Ausnahmen abgesehen – nicht durch ein Zeichen, ein Symptom oder einen Test bewiesen werden kann.

Eigene Untersuchungen zeigen, dass die Raten „richtiger“ Ergebnisse (aus der Summe richtig positiver und richtig negativer Ergebnisse) zwischen 23% und 99% schwanken können. Bemerkenswert ist, dass bei den von uns untersuchten Tests die „falsch-positiven“ nahezu immer 5-fach bis 274-fach häufiger auftreten als „falsch-negativ“ Ergebnisse.

Ein falsch-negatives Ergebnis entsteht, wenn mit einfachen Mitteln nachweisbar ist, daß die Testperson eine Bedingung aufweist (z. B. an Brustkrebs oder an SARS Cov-2 leidet) obwohl der Test diese Bedingung nicht erkannt hat. Falsch-negative Ergebnisse sind einfach zu erklären, weil man exakt weiß, was der Test nicht erkannt hat.

Ein falsch-positives Ergebnis entsteht, wenn ein Test das Vorliegen einer Bedingung (z. B. Brustkrebs oder SARS Cov-2) anzeigt, obwohl diese Bedingung mit allen verfügbaren Methoden bisher nicht bestätigt werden kann. Deshalb können falsch-positive Testergebnisse zwar einfach behauptet, aber nicht einfach erklärt werden, weil man nicht exakt weiß, was der Test erkannt hat.

Diesen „Beweisnotstand“ benennen wir mit dem Begriff die „Unkennt-

nis des Unbekannten (ignorance of the unknown)“. Wie dieser Beweisnotstand in die Praxis der Rechtsprechung und der Verordnungen und Gesetzgebung umzusetzen ist, können wir nicht entscheiden. Problematisch wird eine öffentliche, zum Teil von Laien geführte Diskussion solcher Zahlen, wenn auf der Basis anerkannter Begriffe diskutiert wird. Oft liegen dann scheinbar „belastbare Ergebnisse“ vor, die unter Umständen die Kriterien einer dazu notwendigen, sauberen Datenerfassung und Analyse bei kritischem Hinterfragen nicht erfüllen.

### Dazu unsere Meinung:

Den Grad der Übereinstimmung von Wissenschaft und politischen Entscheidungen kann jede Person, der die internationalen Definitionen von Prävalenz, Inzidenz und die Unterschiede der vier Testergebnisse bekannt sind, selbst beurteilen. Wir haben jedenfalls den Eindruck gewonnen, dass viele von Medien berichtete Zahlen gerade im Zusammenhang mit Covid 19 zumindest für uns nur schwer interpretierbar sind und darauf basierende Entscheidungen mitunter ein Fragezeichen aufwerfen.

### Ausblick:

Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes lag die Sterblichkeit in Deutschland in den letzten 70 Jahren immer zwischen 0,99% (im Jahr 2004) und 1,26% in den frühen 70er Jahren. In den Jahren 2020 und im ersten Vierteljahr 2021 lag die Sterblichkeit bei 1,18%. Dieser Wert wurde zwischen 1960 und 1986, d.h. in einer Periode von 27 Jahren kontinuierlich überschritten, ohne dass ein Notstand erwogen oder ausgerufen wurde.

Wir sollten vergleichen, welche Probleme von den Bürgern in diesen 27 Jahren und welche heute diskutiert werden. Dazu sollten wir mehr Mittel verwenden, um unsere Pflegekräfte und Notfallmediziner besser zu bezahlen. Anerkennung, Ansehen und Attraktivität dieser Berufe zu fördern,

um bei Bedarf auch Patienten unter den gegebenen Bedingungen (Krankenhäuser, Betten, Geräte) versorgen zu können!

Für die Gesundheitspolitik bedeutet dies, im Rahmen der Diskussion über die medizinische Versorgung der Bevölkerung auch Krisensituationen mit

einzubeziehungen und die notwendigen Erkenntnisse dafür durch eine Stärkung der Versorgungsforschung zu schaffen.

## Klinische Studien in der Onkologie: Große Herausforderungen

**Die Anforderungen und Herausforderungen von klinischen Studien in der Onkologie haben stark zugenommen. Das Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD) hat Studien der Phasen II und III analysiert und kommt zu dem Ergebnis, dass bei der Studiendurchführung immer umfangreichere Probleme gelöst werden müssen.**

Prof. Ken Getz, Direktor des Tufts CSDD, bemerkt: „Onkologie ist einer der am schnellsten wachsenden und aktivsten Bereiche in der Wirkstoffentwicklung, was auch zu einem Mehr an Zulassungsanträgen geführt hat. Aber das kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die enormen Risiken und schwierigen Aufgabenstellungen in der Studiendurchführung im Zusammenhang mit Therapieentwicklungen gegen Krebs bereits substantiell sind und noch intensiver werden.“

Zwischen 2000 und 2020 hat sich die Zahl der untersuchten Krebsbehandlungen von 421 auf 1489 mehr als verdreifacht. Gleichzeitig haben die

wachsende Komplexität der Studien – z. B. anspruchsvolleres Studiendesign, größere globale Ausdehnung, genauere Bestimmung von Subpopulationen – schwieriger gemacht, genügend Patienten für die Teilnahme zu gewinnen.

Laut des Reports (*Tufts CSDD Impact Report, May/June*) dauern onkologische klinische Studien 30-40% länger als andere klinische Studien. Denn die Screening- und Behandlungsdauer ist in Phase II und III im Vergleich zu anderen Studien länger. Onkologische Studien generieren ein extrem höheres Datenvolumen. Bei onkologischen Studien finden viel öfter Protokollabweichungen statt, die zusätzliche Protokollanpassungen notwendig machen.

Als eine der größten Herausforderungen hat das IQVIA Institute das Bestimmen von klinischen Endpunkten erkannt. Laut des Reports „*Evolving Oncology Endpoints, July 2021*“ werden in klinischen Studien das langfristige Überleben und keine Surrogatendpunkte gemessen, was aber die Zeit

verlängert, bis die Medikamente den Patienten zur Verfügung stehen.

Bisher würden bei onkologischen Zulassungsstudien vor allem Endpunkte wie Overall Survival (OS), Progression free Survival (PFS) oder Objective Response Rate (ORR) gemessen und meist im Zusammenhang mit dem Fünf- oder Ein-Jahr-Überleben, Complete Response (CR) und Duration of Response (DOR).

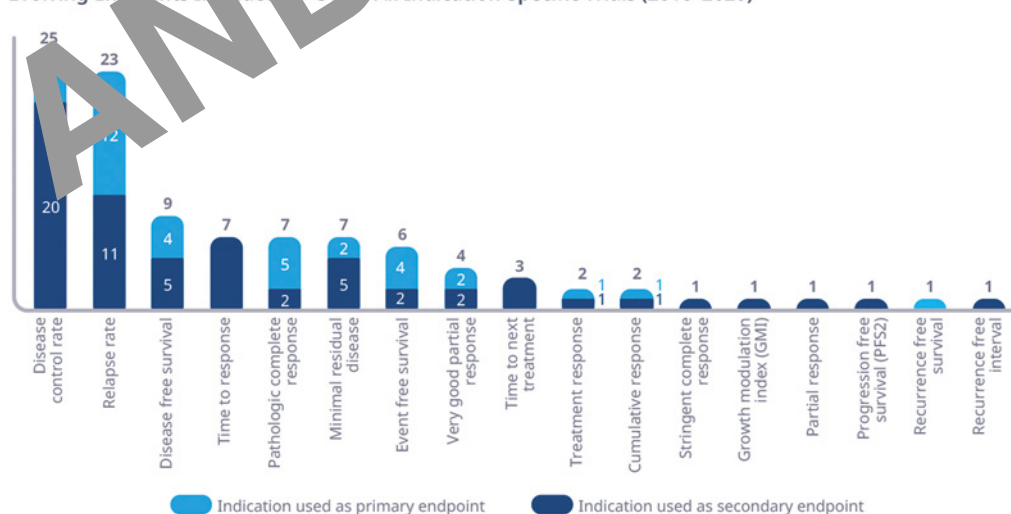
In dem Report wird festgestellt, dass zwischen 2016 und 2020 in vielen onkologischen Studien neue Endpunkte gewählt wurden: pathologic Complete Response (pCR), Relapse Rate (RR), Disease-free Survival (DFS), Event-free Survival (EFS) und Disease Control Rate (DCR) für solide Tumoren. Auch wenn diese Endpunkte für die Zulassung genutzt werden, nehmen z. B. der G-BA in seinen Entscheidungen auf diese Surrogatendpunkte keinen Bezug.

Dabei konstatiert das Institut, dass der Trend zu Surrogatendpunkten geht: „Ein Surrogatendpunkt soll den klinischen Vorteil auf der Basis

epidemiologischer, therapeutischer, pathophysiologischer und anderer wissenschaftlicher Evidence vorher sagen.“

Laut des Reports wurde von der FDA in den Jahren 1992 bis 2019 für 194 neuartige onkologische Medikamente eine Zulassung erteilt, davon beruhten 132 auf Surrogatendpunkten. Auch in der EU zeichne sich dieser Trend ab. Bisher werden in 94% aller Anträge auf Marktzulassung OS berichtet, in 93% PFS und in 87% ORR. Doch OS als Primary Endpoint ist in onkologischen Studien in den letzten Jahren um 13% gesunken.

Evolving Endpoints in Oncology: >5% of All Indication-Specific Trials (2016-2020)



Source: IQVIA, Feb 2021; ClinicalTrials.gov, Oct 2020

Exhibit Notes: Included endpoints: All primary or secondary endpoints seen in more than 5% trials for a specific indication of all the 2,903 trials without multiple indications between 2016-2020/Indication.

Report: Evolving Oncology Endpoints: A New Horizon for Oncology Outcomes. IQVIA Institute for Human Data Science, June 2021