

### **Einleitung: Individualmedizin und Public Health**

Der Versuch, das komplexe Thema der Nutzenbewertung von Arzneimitteln abzuhandeln, beginnt mit der persönlichen Einschätzung, dass es offenbar eine unverändert gewaltige Herausforderung bleibt, in der Medizin die individualmedizinische Betrachtung von Versorgungsfragen mit einer populationsbezogenen Perspektive in eine breit akzeptierte Wechselbeziehung zu setzen. Viele Ärzte scheinen nach wie vor kein Problem damit zu haben, ihr Handeln auf ungeprüfte Expertenempfehlungen zu stützen und sich an ihnen vertrauten Schulmeinungen zu orientieren. Warum dies ein großes Problem ist, ergibt sich aus der Darlegung der Möglichkeiten und Probleme der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln im Versorgungsalltag.

### **1. Die Basis: Unmittelbare Nutzenbewertung durch adäquate Studien**

Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln spielt bei den Regularien der Marktzulassung eines neuen Arzneimittels keine Rolle. Das klingt vielleicht zunächst wenig spektakulär, denn zum Zeitpunkt der Zulassung sind wesentliche Fragen des Nutzens tatsächlich nicht beantwortbar, weil der eigentliche „Feldversuch“ noch gar nicht stattgefunden hat. Dass der Breitereinsatz neuer Medikamente aber einen derartigen Feldversuch darstellt, wird oft ebenso wenig als spezifisches Problem der medizinischen Versorgung gesehen, wie auch immer noch angenommen wird, die eigentliche Anwendungsphase könne mit Beobachtungsstudien und den Instrumenten der Arzneimittel-Surveillance angemessen bewältigt werden. Andererseits beginnen die Probleme aber häufig schon vor der Marktzulassung, da viele Hersteller die rechtlichen Rahmenbedingungen dahingehend anwenden, dass sie eine neue Substanz nur gegen Placebo testen, dass die Follow-up-Periode der Phase III-Studien extrem kurz gehalten wird und die statistisch gerade erforderliche, in der Regel ausgesprochen kleine Zahl von Probanden gewählt wird. Ein weiteres bekanntes und ungelöstes Problem besteht darin, dass über die Ausschlusskriterien in den Studiendesigns der Zulassungsstudien viele der typischen Sprechstundenpatienten aus den Studien herausgehalten werden, was konkret z. B. bedeutet, dass junge Männer höheren Bildungsstandes überrepräsentiert sind. Insoweit liest sich die Forderung der Europäischen Kommission, dass neue Medikamente vor der Markt-

zulassung auf Quality, Efficacy und Safety hin zu untersuchen sind<sup>1</sup>, aus der Laienperspektive zwar gut. Die Operationalisierung dieser Kriterien im Rahmen der Regularien der European Medicines Evaluation Agency (EMA) lässt aber massiv zu wünschen übrig. Es kommt hinzu, dass die Industrie nicht verpflichtet ist, sämtliche in den Zulassungsstudien erhobenen Daten offen zu legen. Dies alles berührt mit anderen Worten die Frage der Nutzenbewertung in der Breitenanwendung zwar nicht direkt, schafft aber bereits schwer kalkulierbare Risiken auf dem Weg zu einer besseren Nutzenbewertung nach Marktzulassung.

Es ist aus Sicht der Industrie zunächst einmal leicht zu verstehen, warum neue Medikamente häufig gegen Placebo und nicht gegen den vorhandenen State of the Art getestet werden. Aus ärztlicher Sicht interessiert gleichwohl primär die Frage, ob eine geltend gemachte Innovation dem bisher als Standard eingesetzten Medikament (genereller: Behandlungsverfahren) tatsächlich überlegen ist. Dies wären, technisch gesprochen, die Superiority Trials, nicht aber die beliebteren Non-Inferiority und Equivalence Trials.<sup>2</sup> Auf derartige Schwächen und den Reformbedarf der europäischen Regulierungspraxis haben Bassi u. a. jüngst noch einmal im Überblick hingewiesen.<sup>3</sup>

Wenn man noch einmal zu dem Argument zurückkommt, dass Zulassungsstudien den erst in der Langzeitanwendung ermittelbaren Nutzen von Arzneimitteln natürlich nicht „prophetisch“ abschätzen können, so wird gerade durch dieses Standardargument deutlich, dass dringend neue gesellschaftliche Regeln für die systematische Erhebung des medizinischen Nutzens in einer Gesamtschau von Nutzen und Risiken geschaffen werden müssen. Warum dies so ist, soll nachfolgend im Einzelnen begründet werden.

Durch den einleitenden Vorschlag einer Typologisierung von Arzneimittelanwendungen aus ärztlicher Sicht<sup>4</sup> wird zugleich deutlich, dass ein Klä-

---

<sup>1</sup> European Commission. The rules governing medical products for human use: pharmaceutical legislation. European Communities 1998; 1-287

<sup>2</sup> Committee for Proprietary Medical Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. <http://www.emea.eu.int>. Document id: CPMP/EWP/482/9 adopted July 27, 2000

<sup>3</sup> Bassi LL, Bertele V, Garattini S. European regulatory policies on medicines and public health needs. European Journal of Public Health 13; 2003: 246-251.

<sup>4</sup> Die Nutzenbewertung aus ärztlicher Sicht war die Fragestellung des Veranstalters an den Autor. Die Darstellung ersetzt selbstverständlich nicht die arzneimittelrechtliche Debatte um eine adäquate Operationalisierung der Anforderungen an Unbedenklichkeit und Qualität. Es wird allerdings in die Richtung argumentiert, die Aufmerksamkeit noch stärker als bisher auf den Zeitraum nach erfolgter

rungsbedarf besteht, der nach der kontroversen politischen Debatte um die so genannte Vierte Hürde oder nach dem wiederholten Scheitern einer Positivliste eben nicht als erledigt betrachtet werden kann.

Das heutige Arzneimittelgesetz ist ganz wesentlich ein Ergebnis der Thalidomid-Katastrophe. Die danach geschaffenen Sicherheitsinstrumente für die Arzneimittelzulassung lassen sich aber nicht mit gleichem Erfolg auf die unterschiedlichen heute zur Anwendung kommenden Arzneimitteltypen anwenden. Die folgende Typologie beansprucht nicht, bereits ausreichend fundiert zu sein, sondern dient über beispielhafte Erläuterungen der Veranschaulichung des zu lösenden Problems:

- Typ 1: Kurzzeitiger Einsatz eines Antibiotikums gemäß Antibio-gramm. Das Ziel ist die Heilung einer zum Teil hoch gefährlichen und im Wesentlichen monokausal zu verstehenden Erkrankung bei einem einzelnen Patienten (häufig mit dem Ergebnis einer restitutio ad integrum). Der Nutzen ist für den einzelnen Patienten unmittelbar beschreibbar.
- Typ 2: Lege artis kurzzeitiger, de facto häufig längerfristiger Einsatz von Analgetika (z. B. Kopfschmerzmittel). Das Ziel ist die Beseitigung eines unterschiedlich stark belästigenden, die Leistungs- und Genussfähigkeit einschränkenden Symptoms bei einem einzelnen Patienten (häufig erfolgreiche Abkürzung der Schmerzdauer, in relevantem Umfang bei unzureichendem therapeutischen Bündnis aber auch Gefahr der Gewöhnung bzw. des Missbrauchs). Der potenzielle Nutzen ist auch hier für den einzelnen Patienten unmittelbar beschreibbar.
- Typ 3: Langzeiteinsatz von Medikamenten bei chronischen Erkrankungen im Sinne von Dauertherapie der Grunderkrankung. Primäres Ziel ist die Verbesserung der Überlebenschancen durch Vermeidung akuter Dekompensationen sowie die Vermeidung typischer Folgeerkrankungen. Der Nutzen ist teils unmittelbar beschreibbar (Vermeidung letaler Krisen), teils aus epidemiologischen Studien herleitbar und nur über ermittelte durchschnittliche Risikoverminderungen kommunizierbar.
- Typ 4: Langzeiteinsatz von Medikamenten zur Sekundärprophylaxe (z. B. Statine bei gesicherter koronarer Herzkrankheit). Ziel ist die langfristige Verbesserung der Überlebenschancen eines einzelnen Patienten mit einer chronischen Erkrankung ohne akute

---

Zulassung zu richten und die bisher üblichen Beobachtungsstudien durch methodisch hochwertige Studien zu ersetzen.

Symptomatik. Der Nutzen ist für den einzelnen Patienten nur mittelbar anhand von Daten aus klinisch-epidemiologischen Studien darstellbar.

- Typ 5: Langzeiteinsatz von Medikamenten zur Primärprävention bei klinisch gesunden Menschen mit definierten Risikofaktoren (z. B. wiederum Statine). Ziel ist die Prävention einer Erkrankung mit ausreichend hoher Prävalenz in einer definierten Population klinisch gesunder Menschen. Der Nutzen ist für den einzelnen Bürger – notabene im eigentlichen Sinne nicht „Patienten“ – wiederum nur mittelbar anhand von Daten aus epidemiologischen Studien darstellbar.
- Typ 6: Langzeiteinsatz von Medikamenten bei klinisch gesunden Menschen ohne definierte Risikofaktoren (Typ Designer-Medikament Polypill<sup>5</sup> zur Prophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen, auch die reine Gabe von Acetylsalicylsäure oder von Statinen in einer gesunden Population ist hier einzuordnen). Ziel ist die Prävention gravierender Erkrankungen in definierten kompletten Altersklassen. Der Nutzen ist für den einzelnen Bürger (notabene: definitiv nicht Patienten!) nur mittelbar anhand von Daten aus epidemiologischen Studien darstellbar.

Eine Sonderstellung nehmen die so genannten Lifestyle-Präparate ein, bei denen eine ärztliche Indikation nicht gegeben ist. Ihr Risikopotenzial stellt gleichwohl eine beachtliche Größe innerhalb der Nutzendebatte dar.

Bei allen Studien mit längerer Reichweite stellt sich die Frage, ob Surrogatparameter als Endpunkte unverzichtbar sind oder ob der Verzicht auf klinisch relevante Endpunkte anderen Motiven geschuldet ist.

Die Nutzenbewertung aus medizinischer Sicht kann, dies ist der nächste entscheidende Punkt, nicht ohne die Darlegung der Effektstärken eines zu bewertenden therapeutischen Prinzips bzw. seiner Teilkomponenten auskommen. Laien (wie viele Ärzte?) neigen dazu, zwischen Wirksamkeit und Nutzen nicht zu unterscheiden und Effekte von Medikamenten

---

<sup>5</sup> Wald NJ, Law, MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. British Medical Journal 2003; 326: 1419-24. Es ist m.E. zu kritisieren, dass der Herausgeber des British Medical Journal in seinem Editorial die Auffassung vertrat, dass Nutzen und Risiken der Polypill nicht durch eine neue Studie ermittelt werden müssen, da alle Einzelsubstanzen ausreichend untersucht seien. Ein derartiger offener Feldversuch ist schon prinzipiell abzulehnen, und man muss sich zudem vergegenwärtigen, was dies in einer Bevölkerung mit einem ohnehin schon hohen Arzneimittelkonsum für Unsicherheiten produzieren würde.

wie anderer Therapien in ein Ja-Nein-Raster einzuordnen. Das Verschreiben eines Medikamentes folgt mit anderen Worten klassisch dem Muster: Ich bekomme ein Medikament, damit mein Problem gelöst wird, nicht aber: Mir ist bewusst, welchen Beitrag das Medikament zur Lösung meines Problems beisteuern kann. Die oben skizzierte Typologie der Arzneimittelbehandlung macht dieses Muster aufgrund der Geschichte der Arzneimitteltherapie mit ihren erfahrbaren Vorzügen auch ohne weiteres historisch verständlich. Für eine moderne Konzeption von Arzneimittelsicherheit reicht das aus den Anwendungsbereichen klassischer Felder der Akutmedizin stammende Muster der Nutzen- und Risikobewertung aber gleichwohl schon lange nicht mehr aus.

Es bedarf, so meine These, einer neuen Übereinkunft, welche Mindestanforderungen sowohl an Zulassungs- wie an Nutzen-Risiko-Studien nach Marktzulassung zu stellen sind. Der momentane Zustand im Prinzip nicht kalkulierbarer Risiken bei einer Vielzahl von Wirkstoffen – dies ist rein beschreibend gemeint – würde in anderen industriellen Bereichen wie z. B. der Automobilproduktion, die man ja nach weit verbreiteter Auffassung wegen der angeblichen Unvergleichbarkeit mit dem Gesundheitsmarkt nicht heranziehen soll, längst nicht mehr toleriert.

Berger und Mühlhauser haben entsprechende Reformen für mehr Arzneimittelsicherheit schon vor längerer Zeit in anderem Kontext gefordert, als sie auf die Gefahren der Fixierung von klinischen Studien auf Surrogatparameter hingewiesen haben.<sup>6</sup> Die systematische Anwendung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (s. hierzu auch die Beiträge von Schwabe und Kaesbach in diesem Band) wurde auch von Mitgliedern des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen unter Hinweis auf vermeidbare Risiken in der Arzneimittelanwendung eingefordert.<sup>7</sup> Es geht, um ein mögliches Missverständnis auszuräumen, nicht um ein idealisiertes Bild vollständiger Risikovermeidung sondern um die nach heutigem Wissenstand mögliche Minimierung von Risiken durch adäquate Anwendung der hierfür erforderlichen Studientypen. Entsprechende gesellschaftliche Regularien stehen angesichts der Globalisierung der Produktionsprozesse wie des Health Technology Assessment international auf der Tagesordnung.

---

<sup>6</sup> Berger M, Mühlhauser I. Arzneimittelsicherheit: Wirksamkeit von Medikamenten muss auch nach Zulassung geprüft werden. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97: A 154.

<sup>7</sup> Jung K, Gawlik C, Gibis B, Pötsch R, Rheinberger P, Schmacke N, Schneider G. Ansprüche der Versicherten präzisieren. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Deutsches Ärzteblatt 97; 2000: C-287-292.

## 2. Die Rolle der Ärztin/des Arztes

Der Nutzen einer Arzneimittelbehandlung in der konkreten Anwendung ist natürlich in erheblichem Umfang von der Kompetenz der jeweiligen Ärztinnen und Ärzte abhängig. Ohne dass Ärztinnen und Ärzte über einen aktuellen Überblick über die relevante Literatur zum eigenen Verordnungsspektrum verfügen, ist der potenzielle Nutzen nicht auszuschöpfen. Es war die sprichwörtliche Unüberschaubarkeit der Publikationslandschaft, die Sackett und andere dazu veranlassten, sowohl systematische Übersichtsarbeiten wie eine effizientere Schulung der Ärzteschaft zu probaten Mitteln der Qualitätssteigerung in der Medizin zu erklären. Dass gegen die evidenzbasierte Medizin fortwährend die Klage geführt wird: „Individuelle Therapien haben das Nachsehen“<sup>8</sup>, ist insofern zumindest ein klassisches Missverständnis des Ansatzes der evidenzbasierten Medizin, mehr noch aber ein Verzicht auf die dringend erforderliche Professionalisierung der Unterstützung der Ärzteschaft für ein gleichermaßen rationales wie die Präferenzen der Patientinnen und Patienten berücksichtigendes Beraten und Verordnen.<sup>9</sup> Weder „ärztliche Therapiefreiheit“ noch „Patientenpräferenz“ lassen sich doch losgelöst von der kritischen Bilanzierung des vorhandenen Wissens über Nutzen und Risiken verschiedener Behandlungsverfahren sinnvoll thematisieren. Man muss ja eher kritisch feststellen, dass die heute zur Verfügung stehenden Methoden des Wissensmanagements auch nicht annähernd ausgeschöpft sind, während – verständlicherweise – die Praktiker sich über die nicht zu bewältigende Publikationsflut beklagen.<sup>10</sup>

Damit ist das Thema dieses Abschnitts aber noch nicht abgearbeitet. Man muss unvermeidlich auch über die inhaltliche Qualität und die pädagogische Form der heutigen Fortbildungsmaßnahmen in der Medizin sprechen. Wenn Tagungen und Kongresse offenkundig von Sponsoreinflüssen geprägt sind, oder wenn gar infrage gestellt wird, ob ohne Sponsoring die notwendige Fortbildung der Ärzteschaft überhaupt finanzierbar ist, dann kann über den Nutzen von Arzneimitteln nicht mit der notwendigen Neutralität und Ausgewogenheit informiert werden. Und

---

<sup>8</sup> Aus: Staatliches Institut als Arzneimittel-Innovationshürde. VFA Erklärung vom 24.02.2003 ([www.vfa.de/de/presse/positionen/vierte\\_huerde.html](http://www.vfa.de/de/presse/positionen/vierte_huerde.html))

<sup>9</sup> Hierzu ausführlicher Schmacke N. Evidenzbasierte Medizin: Fundament zur Vereinbarung individueller Therapieziele. *Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft* 2; 4/2002: 16-25.

<sup>10</sup> Ich möchte an dieser Stelle eher anekdotisch den von meinen klinischen Lehrern Gustav Adolf Martini und Wolfgang Dölle häufig bemühten Satz zitieren „Häufige Sachen sind häufig, seltene Sachen sind selten“, um die Frage zu stellen, ob die Anforderungen an ein modernes Wissensmanagement für die jeweiligen Handlungsbereiche der Arztgruppen wirklich so extrem hoch sind, wie dies häufig vermutet wird.

solange die Erkenntnisse der Erwachsenenbildung nicht systematischer als bisher umgesetzt werden, bleiben relevante Informationen auch nicht so haften, wie sie es sollten. Die Ärzteschaft steht traditionell zudem mit den Methoden der Biometrie „auf Kriegsfuß“, wobei sich aus dieser Feststellung auch ein Vorwurf an die Forscher und Publizisten ableiten lässt: Es ist nicht sinnvoll und auch nicht nötig, Praktiker in der Fortbildung so zu behandeln wie Experten auf einer internen Fachtagung von Epidemiologen und Statistikern. Hier besteht mit anderen Worten auch eine Bringeschuld der an Evidence based Health Care interessierten Forschergemeinde. Welche Informationen aus der Publikationsflut am Ende wahrgenommen werden und wie sie in Alltagsroutinen umgesetzt werden, ist mithin der zweite wichtige Punkt bei der Erörterung des Nutzens von Arzneimitteln.

### 3. Die Rolle der Patientin/des Patienten

Des Weiteren hängt der potenzielle Nutzen der Arzneitherapie selbstverständlich auch vom Verhalten der Patientin/des Patienten ab. Dieses Kapitel trägt herkömmlich die Überschrift „Compliance“ und wird in leider stark verkürzter Form als Problem ausreichender oder fehlender Einsichtsfähigkeit der Patienten wahrgenommen. Fehlende „Folgsamkeit“ ist aber nicht nur insofern eine verkürzte Sicht der Dinge, als das klassisch paternalistische Rollenverständnis der Ärzteschaft unzeitgemäß ist. Die Begrifflichkeit verkennet vielmehr, dass die erwünschte Einnahme nutzenstiftender Medikamente vor allem im Falle von langfristigen Rezepturen und bei Mehrfachverordnungen in hohem Maße davon abhängt, dass das Verschreiben von Medikamenten als Kommunikationsprozess und nicht als Anordnung verstanden wird. Hierum rankt sich der gesamte Diskurs um Informed und Shared Decision Making<sup>11</sup>, der leider nach wie vor damit zu kämpfen hat, dass Patienten häufig unterstellt wird, sie wollten ja gar nicht „mitreden“. Im Falle des Typ-1-Diabetes ist inzwischen breit akzeptiert, dass nur der Patient als sein eigener Experte im Dialog mit betreuenden Ärztinnen/ Ärzten Garant für eine gute Stoffwechseleinstellung und für die Vermeidung der gefürchteten Spätkomplikationen ist. Das (in Deutschland von der Berger-Schule entwickelte) damit verbundene Schulungs- und Emanzipationskonzept war lange Zeit unter Diabetologen umstritten. Heute wird es in internationalen Fachzeitschriften als Meilenstein auf dem Weg zu einer patientenzentrierten Medizin anerkannt.<sup>12</sup> Das Realisieren des potenziellen Nutzens in der Arz-

---

<sup>11</sup> Im Überblick Scheibler F, Pfaff H (Hrsg.). Shared Decision Making. Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess. Weinheim: Juventa 2003

<sup>12</sup> DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eat-

neimittelbehandlung hängt mit anderen Worten stark davon ab, ob die Patientinnen und Patienten als Empfänger von Expertenbotschaften oder als Partner eines gelegentlich hoch komplizierten Verhandlungsprozesses gesehen werden. Dabei gilt auch für den Prozess der informierten Patientenentscheidung das von Julian Tudor Hart so benannte Inverse Care Law<sup>13</sup>, wonach diejenigen häufig am wenigsten gesundheitliche Dienstleistungen erhalten, die sie am nötigsten haben.

Es ist sicher auch noch ein weiter Weg zur Realisierung des Dialogprinzips im medizinischen Alltag, da dies die Einübung zum Teil völlig ungewohnter Kommunikationsmuster auf unterschiedlichen Verständnis- und Verständigungsniveaus voraussetzt. Die Entwicklung derartiger Techniken und unterstützender Medien wird eines der Megathemen moderner Versorgungsforschung werden.

#### **4. Die Rolle des Behandlungssettings**

Die Gesundheitsforschung hat erst vor kurzer Zeit auf die Tagesordnung gesetzt, dass es darauf ankommt, Nutzen und Risiken von Behandlungsverfahren im Alltag zu untersuchen, wenn die Verfahren die notwendigen „Laborsituationen“ überstanden haben: Auf Neuhochdeutsch ist hier die Rede vom Nachweis der Community Effectiveness. Die Forschungen von Wennberg und anderen<sup>14</sup> zur Behandlungsvarianz in umschriebenen regionalen Räumen gaben für diesen Ansatz entscheidende Impulse: Wenn Unterschiede in Behandlungsergebnissen zwischen verschiedenen vergleichbaren Regionen nicht auf ein unterschiedliches Morbiditätsspektrum zurückgeführt werden können, stellt sich gewissermaßen automatisch die Frage, welche Faktoren verantwortlich gemacht werden können. Die Liste der Faktoren ist lang: Sie reicht von den Kooperationsstrukturen der Behandlungssektoren über den Grad der Verwendung evidenzbasierter Leitlinien bis hin zur Rolle der vorhandenen Budgets. Man stelle sich vor, die Situation der deutschen Einigung wäre genutzt worden, das in der ehemaligen DDR vorhandene Modell der Polikliniken anhand von klinisch relevanten Ergebnisparametern mit Modellen der alten BRD zu vergleichen. Heute bietet vielleicht der Ansatz der Disease Management-Programme die Chance, den Ansatz strukturierter Behandlungsprogramme gegen bisherige Standards zu testen. Auch die integrierte Versorgung sollte eine derartige Plattform bieten können, unterschiedliche Behandlungssettings miteinander zu verglei-

---

ing (DAFNE) randomised controlled trial. British Medical Journal 2002; 325: 746-9

<sup>13</sup> Hart JT. The inverse care law. The Lancet 1971, Feb 27: 405-12

<sup>14</sup> Eine frühe Publikation hierzu: Wennberg JE, Gittelsohn AM, Small area variations in health care delivery. Science 1973; 182: 1102-8.

chen. Aber auch traditionell schon verwurzelte Ansätze wie Qualitätszirkel eignen sich dazu, den Einfluss systematischer Einflussnahme auf Behandlungsstandards in einer Praxis oder einem Praxisverbund auf die Behandlungsergebnisse einschließlich der Patientenzufriedenheit zu untersuchen.

Es steht außer Frage, dass der potenzielle Nutzen und die Vermeidung von Risiken von derartigen Rahmenbedingungen stark abhängig sind.

## **5. Kosten und Wirtschaftlichkeit**

Der Nutzen aus ärztlicher Sicht hat dem ersten Anschein nach mit ökonomischen Fragen nichts zu tun. Dies würde im Falle eines therapeutischen Durchbruchs vom Typ Penicillin wohl auch gesamtgesellschaftlich so bewertet werden, es ginge dann nur um die Frage der raschen Disseminierung.

Es wäre eine eigene Untersuchung wert, welche Zeiträume anerkanntermaßen hoch bedeutsame medizinische Innovationen bis zur routinemäßigen Anwendung benötigt haben. Meine These ist, dass auch anfänglich als „unfinanzierbar“ betrachtete Therapien wie die Dialyse sich ihren Weg immer unerwartet rasch gebahnt haben und – außer in absoluten Mangelwirtschaften – sich auch weiterhin bahnen werden. Gleichzeitig ist richtig, dass im Rahmen immer – explizit oder implizit – vorhandener Gesamtbudgets verschiedene Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und -settings miteinander um die Mittel ringen und insofern die Frage des Evidenzgrades und der wirtschaftlichen Erbringung einer Leistung mit bedacht werden müssen, wenn die Frage der Optimierung des Nutzens aus ärztlicher Sicht aufgerufen wird. Es gibt, anders ausgedrückt, keine „unschuldige“ Betrachtung der Nutzendebatte, bei der die Ärzteschaft definiert, welche Behandlungsmaßnahmen sie für nötig hält und ein Dritter (GKV, Staat oder Privatzahler) darüber zu befinden hat, was bezahlt wird.

Aus dieser Perspektive ist es das bleibende Verdienst des Sachverständigenrates (SVR) des BMG(S), für Deutschland die Thematik von Über-, Unter- und Fehlversorgung entdeckt zu haben, da diese Ausprägungen im Behandlungsalltag nämlich unabweislich vorhanden sind und ihre Aufdeckung hilft, die Steuerung in Richtung angemessener Versorgung zu verbessern.<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> Dass Teile der Ärzteschaft die Debatte um Über-, Unter- und Fehlversorgung dahingehend missverstehen, praxisferne Experten wollten der Medizin absprechen, dass im Versorgungsalltag noch angemessene Medizin betrieben werde, deutet auf ein gravierendes Kommunikationsproblem hin.

Bei der Bewertung der Belege des SVR wurde nun rasch Kritik laut, die Datenbasis trage manche der Aussagen nicht, insbesondere werde ein zu schwarzes Bild der Behandlungsergebnisse gemalt. Nun verweist diese Kontroverse – unabhängig von der Frage, wie begründet die Aussagen des SVR zu Über-, Unter- und Fehlversorgung im Einzelnen tatsächlich sind – in jedem Fall auf einen eklatanten Mangel an hochwertigen Studien zur medizinischen Versorgung. Dies betrifft eben auch vergleichende Arzneimittelstudien längerer Reichweite mit klinisch bedeutsamen Endpunkten: Es sollte wenigstens Einigkeit darin bestehen, dass kurzfristig nach Lösungen zur Finanzierung solcher Studien gesucht werden muss, und es sollte nicht länger bezweifelt werden, dass es solcher systematischen Forschungsstrategien bedarf.

Die bisherigen Raster der Marktbeobachtung liefern kein ausreichendes Maß an Einschätzung von Nutzen und Risiken. Will man über einen rationaleren Ressourceneinsatz mehr wissen, müssen gleichermaßen die Anstrengungen zur Ermittlung der – immer anzutreffenden – Varianz der Leistungsdichte und -qualität erhöht werden. Bezogen auf die Nutzenfrage interessiert dabei sowohl, offenkundige Unterversorgung entlang regionaler „Zufälle“ (fast schon sprichwörtlich ist das Postcode-Rationing) zu thematisieren und im Falle echter Innovationen abzubauen, als auch, Über- und Fehlversorgung durch Vergleiche zwischen Regionen oder Leistungserbringern im Lichte der best verfügbaren Evidenz zu erkennen und abzubauen.<sup>16</sup> Wird die Datenbasis im skizzierten Sinn verbessert, steigen die Chancen, Effizienzreserven tatsächlich zu heben und aus übergeordneter Perspektive die Disseminierung echter Innovationen zu beschleunigen.<sup>17</sup>

Dass auf dem Weg zu diesem Ziel auch pragmatische Wege gangbar sind, zeigt (im Prinzip) der Umgang mit den so genannten neuen Anti-

---

<sup>16</sup> Es fällt schwer, das unterschiedliche Verschreibungsverhalten von Antidiabetika zwischen Skandinavien und Deutschland durch unterschiedliche Prävalenz oder Schweregrade zu erklären, schon gar, wenn Präparate wie die alpha-Liponsäure oder Calcium Dobesilate in Skandinavien überhaupt nicht eingesetzt werden. S. hierzu Melander A. *Pharmacotherapy of type 2 in Scandinavia: A comparison with Germany*. In: Berger M, Sawicki P, Schmacke N (Hrsg.). *Stichwort: Diabetes. Dokumentation eines internationalen Symposiums*. KomPart, Bonn 2002.

<sup>17</sup> Unter diesem Aspekt wird die so genannte Vierte Hürde der Zulassung zum GKV-Markt oder anderen Gesundheitssystemen selten gesehen, vermutlich schlicht deshalb, weil kurzfristige Perspektiven (Marktzulassung erreichen) und langfristige Perspektiven (mit hochwertigen Produkten Marktdominanz gewinnen) nicht ohne weiteres kompatibel sind. Siehe auch Schmacke N. *Schafft eine „4. Hürde“ Raum für Innovationen?* In: Lauterbach KW, Volmer T (Hrsg). *Arzneimitteltherapie – Über-, Unter- und Fehlversorgung*. Schattauer Verlag, Stuttgart 2002, 69-75.

dementiva. Hier hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf dem Boden der (notwendigerweise noch sehr begrenzten) Evidenz konkrete Empfehlungen ausgesprochen, welche Patienten wie lange mit welchem therapeutischen Ziel behandelt werden sollen, und die Gegenüberstellung der Ausgaben für offenkundig unwirksame Präparate, die zur Vermeidung oder Behandlung der Demenz verordnet werden, zeigt auf, dass hier tatsächlich über substitutive Effekte die derzeit für notwendig gehaltene Optimierung der Behandlung erreicht werden kann.<sup>18</sup> Und zugleich ist dringend erforderlich, Langzeitstudien durchzuführen, die den tatsächlichen Stellenwert der neuen Anti-dementiva innerhalb eines Gesamtkonzeptes zur Behandlung der Demenz ermitteln können. Genau dieses müsste geschehen, um eine neue Tradition der Einführung von Innovationen begründen zu können, in der das Generieren von belastbarer Evidenz auch dazu beiträgt, die Dauer der Fortführung therapeutischer Maßnahmen ohne adäquaten therapeutischen Nutzen und mit unbekannten Risiken abzukürzen.

Die Geschichte der Hormon(ersatz)behandlung sollte eine weiteres Mal gezeigt haben, wie überfällig diese neue Tradition ist. Hier stellt sich jetzt die Frage, wie lange es dauern wird, das Paradigma „Prävention chronischer Erkrankungen nach der Menopause durch Substitution weiblicher Hormone“ aus dem therapeutischen Arsenal zu entfernen. Am Ende mündet die gesamte Argumentation in die These, dass die eingeforderten Nutznachweise weit stärker als heute zu einem intelligenten Steuerungsinstrument zur Bewertung neuer medizinischer Leistungen werden können.

## **6. Nutznachweise und Versorgungsforschung**

Es ist bei dem Beispiel der Antidementiva schon angeklungen: Klassische Arzneimittelforschung testet Präparat A gegen Placebo oder Referenzpräparat B.

Hier sind im Hinblick auf die Frage der Nutzenbewertung bereits völlig unterschiedliche Anspruchsniveaus festzustellen, weil der Nachweis der Überlegenheit gegenüber dem jeweiligen Standard leider nicht durchgängig geführt wird. Bei einer Vielzahl von Behandlungskonzepten interessiert aber eigentlich noch etwas anderes, nämlich der Stellenwert des Arzneimitteleinsatzes gegenüber anderen therapeutischen (oder präventiven) Ansätzen.

---

<sup>18</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Therapieempfehlung Demenz, 2. Auflage 2001 (<http://www.akdae.de>), AMR Schwabe, U. Qualität der Arzneimittelversorgung. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2002, Springer: Berlin, Heidelberg, New York 2002, 832-852.

Damit ist das Thema mehrarmiger Versorgungsstudien angesprochen, denen vor allem vorgeworfen wird, sie seien methodisch zu aufwändig und zu teuer. Wenn es aber nicht gelingt, die einzelnen Effektstärken therapeutischer Instrumente besser als heute im Vergleich zu beschreiben, werden sich viele Fragen der medizinischen Versorgung in einer Bevölkerung mit (glücklicherweise) hoher durchschnittlicher Lebenserwartung nicht befriedigend behandeln lassen. Leider scheint es sehr schwer zu sein, das vielerorts vorherrschende Denken in einfachen Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu beeinflussen.

Wenn man für eine solche erweiterte Forschungsstrategie wirbt, so geschieht dies nicht nur aus rechtlicher und finanzieller Perspektive von einer schwachen Ausgangsposition aus, da es für viele relevante Forschungsfragen eben keine raschen und leicht zu realisierende Lösungen gibt. Dass alle nicht-medizinischen Interventionen zudem zumeist ungleich schlechter untersucht sind als noch so wenig zukunftssträchtige Pfade der Arzneimittelentwicklung, das ist eine ebenso bittere wie ins Kalkül zu nehmende Realität. Gleichwohl besteht objektiv die Notwendigkeit, die Endlichkeit eindimensionaler Optimierungsstrategien aus den Laboratorien der pharmazeutischen Industrie in einer Bevölkerung mit hohem Altersdurchschnitt<sup>19</sup> und damit einhergehend einem hohen Anteil an komplexen Versorgungsproblemen deutlicher als bisher zu machen. Dass heute der Begriff der Versorgungsforschung überhaupt „salonfähig“ geworden ist, könnte ein erstes Schlaglicht auf die neue Situation sein.

## 7. Bilanz

Der Einsatz der Pharmakotherapie wird künftig stärker von zwei Fragen geleitet werden: Durch Studien welchen Typs ist der Nutzen eines neuen Medikaments gegenüber dem bisherigen Standard der medikamentösen Therapie belegt und wie lässt sich die Effektstärke der pharmakologischen Behandlung in der Nutzenbetrachtung eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bewerten? Dabei wird es Behandlungstypen geben, in denen Arzneimittelinnovationen „outstanding“ sind, und es wird sich aber auch im Bereich vieler chronischer Erkrankungen und möglicherweise besonders ausgeprägt bei alten und hochbetagten Patienten die Frage stellen, ob ein gemessener Effekt eines einzelnen Medikamentes einen

---

<sup>19</sup> Allein das Problem der Mehrfachverschreibungen stellt bereits ein Problem ersten Ranges dar, das von den Akteuren des Versorgungssystems noch überhaupt nicht angemessen adressiert worden ist. S. im Überblick Schmacke N. Rationale Arzneimitteltherapie: Lassen sich Risiken von Mehrfachverschreibungen kalkulieren? Brennpunkt Gesundheitswesen Ausgabe 8/2000, 12-18

klinisch relevanten Fortschritt bedeutet.<sup>20</sup> Viele dieser Effekte lassen sich nur durch kontrollierte Vergleiche mit längerer Beobachtungsdauer ermitteln, wobei der logistische und finanzielle Aufwand für hochwertige Studien der Versorgungsforschung aber vielleicht auch häufig überschätzt wird.<sup>21</sup> Dadurch entsteht gelegentlich eine fatalistische Stimmung gegenüber anspruchsvollen mehrarmigen Studien, für deren Realisierung, gemessen an den Umsätzen der Industrie und den Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung und der Notwendigkeit zur Entwicklung besser abgesicherter Therapiekonzepte, aber trotzdem neue Perspektiven entwickelt werden müssen.

Wenn sich jetzt eine Vielzahl von medizinischen Fachgesellschaften hinter das Memorandum zur Versorgungsforschung<sup>22</sup> gestellt haben, dann kann dies zweierlei bedeuten, und dies gilt es im Auge zu behalten: Zum einen haben immer mehr Kliniker erkannt, dass die Organisation des Versorgungssystems selber und die Beforschung von Behandlungsstrategien in der Alltagswelt einen hohen Stellenwert haben, zum anderen rechnen sicher auch manche damit, dass die Forschungsförderung eine neue Quelle sprudeln lässt, an der man unter etwas anderen Vorzeichen frisches Wasser schöpfen kann, um seinen traditionellen Forschungslinien unbeirrt zu folgen. Die Bewertung des Nutzens der Pharmakotherapie aus Sicht von Ärzten wie Patienten erfordert zweierlei: über die bisherigen Zulassungsbedingungen und über die Erhebung relevanter Daten nach Marktzulassung im Lichte einer hier nur skizzierten Typologie der Arzneimittel und ihres Stellenwertes in umfassenden Therapiekonzepten neu nachzudenken. Die Investitionen in eine verlässlichere Datenbasis sind dabei eine ernste Hürde, über die man sicher nicht mit einem einzigen Anlauf hinwegkommt. Der hier formulierte Beitrag ist insofern ein Plädoyer, den Kopf nicht in den Sand zu stecken, sondern die Notwendigkeit wie die Möglichkeit der Gewinnung von klinisch relevanten Nutzen nachweisen Schritt für Schritt unter Beweis zu stellen.

---

<sup>20</sup> Da solche Überlegungen auch missverstanden werden können, sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass Alter per se kein Kriterium im Kontext der Nutzenermittlung ist, da alle Methoden der heutigen Medizin auch bei hochbetagten Menschen erfolgreich eingesetzt werden können. Es geht hier vielmehr um die alterstypische Zunahme multimorbider Krankheitsverläufe im Alter, wodurch die Notwendigkeit eines mehrdimensionalen Blicks auf die Nutzenfrage besonders sinnfällig wird.

<sup>21</sup> Es ist zu hoffen, dass auch die Ausschreibung des BMBF zur Förderung klinischer Studien vom 11.11.2003 Impulse zur Überwindung der hier thematisierten Forschungsdefizite liefert. In dieser Ausschreibung wird ausdrücklich die Verbesserung der methodischen Kompetenz klinischer Studien adressiert.

<sup>22</sup> Memorandum zur Versorgungsforschung in Deutschland. 2003  
(<http://www.gqmg.de/Dokumente/VersorgungsforschungMemorandum-031020.pdf>)

EBERHARD WILLE  
MANFRED ALBRING  
(HRSG.)

# **PARADIGMENWECHSEL IM GESUNDHEITSWESEN DURCH NEUE VERSORGUNGS- STRUKTUREN?**

8. Bad Orber Gespräche  
6.–8. November 2003



**PETER LANG**  
Europäischer Verlag der Wissenschaften

*Transkript 2004*

---