

# Therapeutischer Nutzen

(Abstract)

Matthias Girke

## I. Wirksamkeit und Nutzen

In der Bewertung medizinischer Maßnahmen stehen sich die Begriffe Wirksamkeit und Nutzen, gegenüber. Einerseits ergeben sich zwischen beiden Dimensionen enge Verbindungen, andererseits auch Unterschiede. Ein Nutzen therapeutischer Maßnahmen kann nicht angenommen werden, wenn diese keine Wirksamkeit zeigen. Umgekehrt müssen als wirksam belegte therapeutische Maßnahmen keineswegs von Nutzen für den Patienten sein. Die Wirksamkeit einer Maßnahme kann nach objektivierbaren Kriterien dokumentiert und nachgewiesen werden. Bei der Nutzenbewertung müssen individuelle, nicht generalisierbare Bewertungsmaßstäbe integriert werden. Individuelle Bewertungsmaßstäbe wie die Sinnggebung von Lebenszeitverlängerungen werden zu den wesentlichen Entscheidungskriterien bezüglich der Nutzenbewertung. Dem generalisierbaren Wirksamkeitsnachweis steht die individualisierende Nutzenbewertung gegenüber. Das für den einzelnen Patienten nutzenbringende „Gute“ kann nur durch Berücksichtigung dieser individuellen Bewertungsaspekte gefunden werden.

## II. Wirkung und Wirksamkeit

Kienle hat zwischen Wirkung und Wirksamkeit differenziert [1]. Unter Wirkung wird der kurzfristig im Zusammenhang mit einer Maßnahme eintretende Effekt beschrieben, während Wirksamkeit die längerfristig erreichbare Zustandsveränderung (Outcome) beschreibt.

Für manche Maßnahmen ist die Wirkung entscheidend (zum Beispiel die augenblickliche oder kurzfristige Beseitigung eines Kopfschmerzes), wenngleich diese Maßnahme keine längerfristige Wirksamkeit durch die Verhinderung weiterer Kopfschmerzepisoden erzielt. Bei anderen Indikationen hingegen kann die erreichbare Wirksamkeit wichtiger als die augenblickliche Wirkung sein. So zeigt zum Beispiel die Migräneprophylaxe bei einer augenblicklichen Kopfschmerzsymptomatik einen geringen Effekt, erzielt aber möglicherweise eine deutliche Wirksamkeit, da die Häufigkeit erneuter Migräneanfälle verringert wird.

Wirksamkeiten von therapeutischen Maßnahmen verlangen mehrjährige Outcome-Studien und den Einsatz von epidemiologischen Instrumenten der Versorgungsforschung. Dabei fallen gegenwärtig zwei Besonderheiten auf. Die erste besteht darin, dass nur ein kleiner Anteil von Studien auf den längerfristigen outcome orientiert ist. Die Majorität vorliegender Studien bezieht sich auf sehr kurzfristige Verläufe und auf einzelne (Surrogat-)Parameter. Zweitens werden in den großen outcomeorientierten Studien häufig nur geringe Wirksamkeiten dokumentiert (geringe absolute Risikoreduktionen), die pointiert als „evidenzbasierte Minimaleffekte“ bezeichnet werden könnten.

Bei Erkrankungen, die in der Bevölkerung besonders häufig auftreten, werden in mehrjährigen Outcome-Untersuchungen nur geringe absolute Risikoreduktionen (ARR) erreicht, über die die relativen Risikoreduktionen oftmals hinwegtäuschen. Beispielsweise ist die medikamentös erreichbare absolute Risikoreduktion bei der koronaren

Herzerkrankung im Sinne der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt erstaunlich gering. Um einen Todesfall zu vermeiden, müssen 167 Patienten mit ASS behandelt werden. Die entsprechenden NNT (number needed to treat) für die weiteren Arzneimittel in der Sekundärprophylaxe sind zum Teil etwas günstiger, zeigen allerdings auch, dass die überwiegende Patientenzahl „umsonst“, also ohne therapeutische Wirksamkeit, behandelt wird (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 : Sekundärprävention bei KHK [2]

<b>Arzneimittel</b>	ARR (absolute Risikoreduktion) In Prozent	Studiendauer in Jahren	NNT (Number needed to treat), bezogen auf ein Jahr
ASS	1,2	2	167
CSE	3,3	5,4	164
Simvastatin			
Betablocker	1,8	1,5	83
Captopril	5	3,5	70
<b>Lebensstil- veränderungen*</b>			
Beendigung des Rauchens	7,7	4,8	62
Fettarme Kost	38	12	32
Abbau von chronischen Stressbelastungen	20,9	5	24

*\*(Cave: hier anderer Endpunkt: Nicht mehr alle Todesfälle. Sondern nur noch der kombinierte Endpunkt "cardialer Zwischenfall". Die entsprechende NNT aus der 4S-Studie (Simvastatin) für diesen Endpunkt beträgt 34). [Ist dieser Einschub für den Leser verständlich?]*

Ähnliche Einschätzungen ergeben sich für die Therapie des Mammakarzinoms. Auch hier ergibt sich die Feststellung eines großen Anteils vergeblich behandelter Patientinnen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Polychemotherapie (Mammakarzinom) [3]

Patientinnen unter 50 Jahre Risikoreduktion 15-Jahres-Mortalität: 32 % (Polychemo) vs 42 % (keine Polychemo)
Patientinnen 50-69 Jahre Risikoreduktion 15-Jahres-Mortalität: 47 % (Polychemo) vs 50 % (keine Polychemo)

### III. Vier Dimensionen therapeutischer Wirksamkeit

Die therapeutische Wirksamkeit umfasst vier Dimensionen. In der akutmedizinischen Versorgung steht die befundorientierte Wirksamkeit im Vordergrund. Die endoskopisch

erreichbare Blutstillung, die PTCA eines stenosierten Koronargefäßes sind hierfür die klinischen Beispiele

Von den akut erreichbaren Wirkungen sind die längerfristigen Wirksamkeiten zu unterscheiden. Dazu gehören nicht nur die längerfristigen Therapieeffekte, sondern auch die unterschiedliche Ausrichtung therapeutischer Maßnahmen, die einerseits pathogenetisch, andererseits salutogenetisch orientiert sein können. Für diese zweite Dimension therapeutischer Wirksamkeit finden sich beeindruckende Beispiele. So sind in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt umfassende Veränderungen des Lebensstils zumindest gleich wirksam wie das arzneimittelgestützte therapeutische Vorgehen. "Für die Wirksamkeit von Lebensstilveränderungen finden sich auf der Basis der ARR und NNTs Werte, die derjenigen der medikamentösen Therapie entsprechen oder sie sogar, wie es für die Beendigung des Rauchens und die koronarprotektive Ernährung wahrscheinlich ist, deutlich übertreffen. Auch bei vorsichtiger Einschätzung findet sich für die Gesamtheit der angeführten Lebensstilveränderungen ein potenzieller Nutzen, der mit den positiven Effekten der medikamentösen und chirurgischen Therapie durchaus vergleichbar ist." [2].

Eine dritte Dimension therapeutischer Wirksamkeit orientiert sich am Befinden und an der Lebensqualität. Die vierte Dimension der Wirksamkeit schließlich ist kontextabhängig. Was bedeutet die durchgemachte Erkrankung im lebensgeschichtlichen Zusammenhang? Ein Beispiel für diese kontextuelle Dimension ist der Zusammenhang zwischen durchgemachten fieberhaften Erkrankungen und einer späteren Krebserkrankung. Daten zeigen, dass offenbar eine einzige fieberhafte Infektionserkrankung über 38,5°C das Melanomrisiko von einer Odds-ratio von 1 auf einen Wert von 0,37 senken kann [4]. Positive Auswirkungen von nicht-antibiotischen Therapien bei Infektionserkrankungen im Kindesalter sind ebenfalls dokumentiert worden. So konnte bei einem Verzicht auf Antibiotikatherapie eine Reduktion von allergischen Erkrankungen (Asthmaerkrankungen, Atopie und Neurodermitis) nachgewiesen werden [5].

#### IV. Bewertungshorizonte des Nutzens

In der Reflektion zahlreicher Patientenbegegnungen ergeben sich vier Bewertungshorizonte für den Nutzen. Eine therapeutische Maßnahme mit dokumentierter Wirksamkeit wird zunächst dann als nutzenbringend bewertet, wenn der Patient eine Sinnhaftigkeit in dem vorgeschlagenen therapeutischen Procedere erkennen kann. So werden beispielsweise in der Onkologie erreichbare Lebenszeitverlängerungen erst durch eine positive Sinnsetzung durch den Patienten zum Nutzen. Biographische Faktoren, spirituelle und weltanschauliche Überzeugungen sind hier von ausschlaggebender Bedeutung. Ein zweiter Bewertungshorizont in der Bestimmung des Nutzens bezieht sich auf das Verhältnis der möglichen positiven Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention zu ihrem Schaden (z. B. UAW). Ob eine absolute Risikoreduktion einer Maßnahme von 10 % zum Nutzen für den Patienten wird, oder er sich angesichts der 90 % umsonst behandelten Patienten gegen eine solche entscheidet, berührt nicht die Fragen eines objektivierbaren Wirksamkeitsnachweises, sondern diejenigen der individuell begründeten Einschätzung. Auch werden sich Patienten bei nebenwirkungsträchtigen Therapien trotz der „therapieassoziierten Morbidität/Mortalität“ ggf. für eine Maßnahme aussprechen oder sie deswegen ablehnen. Eine dritte Bewertungsebene therapeutischer Wirksamkeit bezieht sich auf das Wirkprinzip. Die in der Bevölkerung weit verbreitete Inanspruchnahme von CAM scheint sich weniger auf die Unterscheidung der „giftigen Chemie“ gegenüber „gesunden pflanzlichen Arzneimitteln“ zu beziehen, sondern berührt den konzeptuellen Unterschied

eines pathogenetisch versus salutogenetisch orientierten therapeutischen Settings. Für den Patienten ist entscheidend, ob seine Krankheit „kontrolliert“ wird oder sein Heilungspotential Unterstützung erfährt. Entsprechend werden Wirksamkeiten unterschiedlich bewertet und damit zum Nutzen für den Patienten. Schließlich bezieht sich eine vierte Ebene auf die Bewertung des Verfahrens selbst. So entscheiden sich bei langfristig therapiepflichtigem M. Basedow einige Patienten für eine Radiojodtherapie, andere für die operative Vorgehensweise. Damit ergeben sich vier Bewertungshorizonte des Nutzens:

1. Sinnorientierte Bewertung
2. Bewertung der erwünschten Wirksamkeit im Verhältnis zum möglichen Schaden.
3. Bewertung des Wirkprinzips
4. Bewertung des therapeutischen Verfahren.

#### V. Konsequenzen

Die potentielle Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme verlangt den objektivierenden Wirksamkeitsnachweis. Die nachgewiesene potentielle Wirksamkeit bedeutet keinesfalls bereits den nachgewiesenen Nutzen für den Patienten. Während für den Wirksamkeitsnachweis objektivierende Kriterien herangezogen werden müssen, richtet sich der Nutzen einer Maßnahme nach individuellen Bewertungshorizonten. Eine potentiell wirksame therapeutische Intervention bekommt erst Nutzen und damit Wert für den Patienten durch seine positive Bewertung. Diese hat durch die dann voraussetzende Compliance und die weiteren Kontexteffekte Rückwirkungen auf die aktuelle Wirksamkeit der therapeutischen Intervention. Insofern ist mit dem Nutzen einer therapeutischen Intervention nicht nur eine inhaltliche positive Bewertung durch den Patienten gegeben, sondern darüber hinaus Einflüsse und Implikationen auf ihre Wirksamkeit. Eine Effizienzanalyse („Nutzen/Kosten“-Analyse) kann sich in der Regel nur auf die unterschiedlichen Ebenen von Wirkung und Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beziehen. Nutzen demgegenüber ist eine individuelle, vom jeweiligen Patienten verliehene *Bewertung*. Das Gesundheitssystem hat unter diesem Gesichtspunkt nicht nur die objektivierenden Wirksamkeitsnachweise therapeutischer Verfahren zu berücksichtigen, sondern darüber hinaus Freiräume für eine individuelle Entscheidungskompetenz und Nutzenbewertung des Patienten zu schaffen.

[1] Kienle, G.: Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft, Schattauer Verlag 1974

[2] Kolenda, K.-D.: Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2003; 128:1849-1853).

[3] Early breast Cancer Trialists' Collaboration Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet 2005; 365:1687-1717)

[4] Krone, B. et al: Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma – evaluation of an EORTC case- control study. Eur J Cancer 39 (2003): 2372-8

[5] Helen Flo" istrup, MS Jackie Swartz, MD, Anna Bergstro"m, PhD, Johan S. Alm, MD, PhD, Annika Scheynius, MD, PhD, Marianne van Hage, MD, PhD, Marco Waser, PhD, Charlotte Braun-Fahrla" nder, MD, Dieneke Schram-Bijkerk, MSc, Machteld Huber, MD, Anne Zutavern, MD, Erika von Mutius, MD, Ellen U" blagger, MD, Josef Riedler,

MD, PhD, I Karin B. Michaels, ScD, PhD, Göran Pershagen, MD, PhD, and the PARSIFAL Study Group<sup>o</sup>  
Stockholm and Järna, Sweden, Basel, Switzerland, Utrecht and Driebergen, The Netherlands,  
Munich and Schwarzach, Germany, Salzburg, Austria, and Boston, Mass: Allergic disease and  
sensitization in Steiner school children. *J allergy Clin Immunol*: 59-66