

Neue Wege

Therapieentscheidung

Sinnorientierte Medizin®: Evaluierung der Sinnhaftigkeit medizinischer Maßnahmen

Der Arzt ist heutzutage mit einer unüberschaubaren Menge an statistisch aufgearbeiteten Daten konfrontiert, die an ihn eine Vielzahl von Anforderungen herantragen: Zum einen will der Arzt seinem Patienten die dem modernen Wissensstand entsprechende Therapie auf Basis der so genannten „Evidence-based Medicine“ zukommen lassen. Doch nicht immer ist es das Verantwortungsgefühl, das den ausschlaggebenden Faktor im Rahmen einer Therapieentscheidung ausmacht; auch eine gewisse Furcht vor Regressansprüchen von Seiten der Patienten und ihrer Angehörigen oder auch finanzielle Überlegungen können auf die Entscheidung Einfluss nehmen. Als wesentliches Kriterium gilt hierbei, vor allem in Anbetracht der immer zahlreicheren und nicht selten auch teureren Therapieansätze sowie des zunehmenden Altersdurchschnitts unserer Gesellschaft, Relevanz und Sinnhaftigkeit jeglicher Therapie abzuschätzen und auf dieser Basis Argumente für oder gegen eine Therapie abzuleiten.

Eine ärztliche Maßnahme erscheint nicht schon dann sinnvoll, wenn sie in einem Einzelaspekt als wirksam belegt ist, sondern erst dann, wenn sie dem einzelnen Patienten in seiner Gesamtheit nützt. Dies ist die grundsätzliche Aussage der so genannten „Sinnorientierten Medizin“® (S.O.M.®). Die Verwendung moderner wissenschaftlicher (meist aus groß angelegten randomisierten Multicenterstudien gewonnener) Daten hilft nicht nur, Kenntnisse nach Art der Evidence-based Medicine zu erwerben; sie ermöglicht es auch, den gezielten, dem individuellen Patienten angepassten Einsatz diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für die Praxis zu leiten.

Es ist evident, dass randomisierte Studien in erster Linie bloß statistische Aspekte einer medizinischen Maßnahme reflektieren und nicht unüberlegt und direkt auf den einzelnen Patienten anzuwenden sind. Der individuelle Patient profitiert nicht unbedingt vom Wissen um eine 30 %-ige Mortalitätsreduktion. Die wesentliche Frage ist diejenige, wie man die Interpretation großer Datenmengen von klinischen Studien so verbessern kann, dass die daraus gewonnene Information auf sinnvolle Weise in den komplexen Entscheidungsfindungsprozess im Rahmen der medizinischen Betreuung des einzelnen Patienten integriert werden kann.

Zu diesem Zweck wird die Verhältnismäßigkeit der jeweiligen ärztlichen Maßnahme in drei Stufen beurteilt: zuerst ihr *qualitativer Nutzen*, dann der quantitative Nutzen und schließlich der *praktische* oder *individuelle Nutzen* diagnostischer und therapeutischer Handlungen.

Der qualitative Nutzen einer Handlung wird vor allem an den drei klassischen hippokratischen Kriterien gemessen, nämlich an Heilung, Lebensverlängerung und Leidenslinderung. Wenn das ärztliche Handeln diese prinzipiellen Zwecke erfüllt, kann es als wirksam und sinnvoll bezeichnet werden. Oder besser formuliert: Die Erreichung wenigstens einer dieser drei Vorgaben ist unabdingbare Voraussetzung für eine sinnvolle Behandlung.

Beispiel: Jahrzehntlang galt als Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit und Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie die EKG-Kurve. Erst in den letzten Jahren konnte schließlich gezeigt werden, dass durch diese Medikamente zwar die Rhythmusstörungen des Herzens behoben werden konnten, sich damit aber die Lebensqualität nicht verbessern ließ. Es wurde sogar gezeigt, dass die Lebenserwartung dieser Patienten zum Teil durch die Therapie verkürzt wurde.¹

Die Autoren:



Prim. Univ.-Prof. Dr. Johannes Bonelli ist Ärztlicher Direktor und Vorstand der Abteilung für Innere Medizin des Krankenhauses St. Elisabeth, Wien, Leiter des Forschungsprogramms „Ethik und Gesundheitswesen“ am Institut für Public Health der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität und Direktor des IMABE-Instituts für medizinische Anthropologie und Bioethik, Wien.

¹ Roden, D. M., Risks and Benefits of Antiarrhythmic therapy, N Engl J Med (1994); 331: 785–791

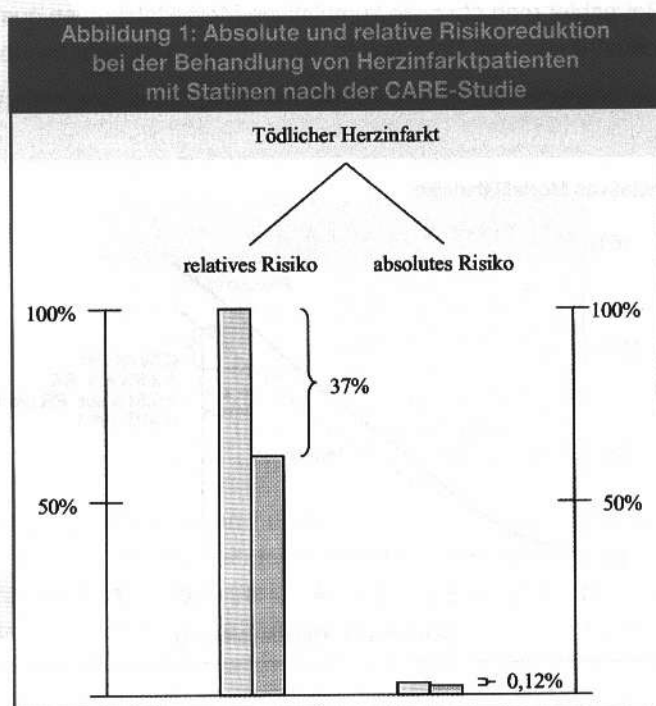
Neue Wege

Therapieentscheidung



In der Beurteilung einer ärztlichen Handlung reicht es aber nicht allein aus, die drei Zielparame-
ter Heilung, Lebensverlängerung und Lebensqualität aus qualitativer Perspektive ins Auge
zu fassen. Um zu entscheiden, ob im Einzelfall eine Therapie wirklich sinnvoll ist, gilt es, Wir-
kung und Nebenwirkung einer Therapie möglichst genau zu quantifizieren. Es geht darum,
objektive Kriterien für die Relevanz von so genannten signifikanten Ergebnissen aufzustellen.
Dies geschieht durch die so genannte Relevanzanalyse, welche sowohl die Ansprechrate auf
die Behandlung, das Ausmaß der Lebensverlängerung und der Verbesserung der Lebensqua-
lität als auch das Ausmaß der Nebenwirkungen (Toxizität) berücksichtigt. Dabei müssen zu
Beginn vor allem die beiden Begriffe der relativen und der absoluten Risikoreduktion auseinan-
der gehalten werden. Die relative Risikoreduktion, in der heutzutage Daten gängigerweise
präsentiert werden, bezeichnet, um wie viel Prozent in einer Behandlungsgruppe das Risiko für
ein bestimmtes Ereignis durch die Behandlung im Verhältnis zum als 100 % gesetzten Risiko
einer Kontrollgruppe reduziert wird. Beträgt beispielsweise in der Kontrollgruppe das Risiko für
ein Ereignis 5 % und in der Behandlungsgruppe 4 %, so beträgt die relative Risikoreduktion
20 %, was bedeutet, dass in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Ereig-
nisse um 20 % ($1 - 4/5 = 0,20$) seltener sind. Hingegen bezeichnet die absolute Risikoreduk-
tion die absolute Differenz der Ereignisrate zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Das wäre
beispielsweise bei einem Risiko von 5 % in der Kontrollgruppe und einem Risiko von 4 % in der
Interventionsgruppe eine absolute Risikoreduktion von 1 %. Dies sei im Folgenden an einem
konkreten Beispiel noch einmal veranschaulicht.

Beispiel: Nach der CARE-Studie² könne das relative Risiko eines tödlichen Herzinfarktes in der
Sekundärprävention durch den Einsatz von Statinen um 37 % gesenkt werden (Abbildung 1).
Absolut gesehen wird die Sterberate an einem tödlichen Herzinfarkt in fünf Jahren Therapie-
dauer von 1,8 % auf 1,2 %, und somit um 0,6 %, gesenkt. Dies bedeutet eine Reduktion des
absoluten Risikos pro Jahr um 0,12 %, also um zirka ein Promille.



**Zur Beurteilung
der Sinnhaftigkeit
einer Therapie
müssen zunächst
Wirkung und
Nebenwirkungen
quantifiziert
werden.**

Die Autoren:



Dr. Marion Stoll
ist Assistenzärztin
an der Abteilung für
Innere Medizin des
Krankenhauses
St. Elisabeth, Wien,
wissenschaftliche
Mitarbeiterin am
IMABE-Institut und
Vorstandsmitglied
der Gesellschaft für
Sinnorientierte
Medizin® und
Gesundheitsethik.

² Sacks, F. M. et al. (The CARE Trial Investigators), The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels, N Engl J Med (1996); 335: 1001-1009

Neue Wege

Therapieentscheidung

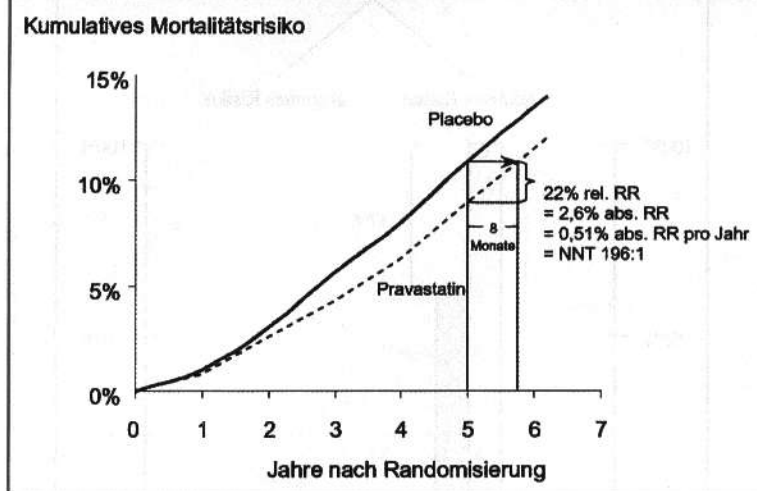
So zeigt sich, dass die Senkung eines relativen Risikos für die Beurteilung der therapeutischen Relevanz einer Behandlung nicht hinreicht. Bei bloßer Betrachtung der so genannten relativen Risikoreduktion kann es somit zu einer kapitalen Fehleinschätzung der Relevanz bestimmter Therapien kommen. Dies gilt es vor allem dann zu berücksichtigen, wenn Daten für die Einführung neuer Medikamente oder neuer Therapieformen präsentiert werden. Es konnte nämlich beobachtet werden, dass die Bereitschaft von Ärzten, ein Medikament zu verschreiben, sehr stark von der Darstellung der Daten beeinflusst wird. Bei der Präsentation von relativen Risikozahlen, so eine Studie zur Cholesterinsenkung,³ sind die Ärzte viel eher dazu geneigt, die neue Therapie anzuwenden, als dies bei Verwendung von absoluten Zahlen der Fall ist.

Ein in diesem Kontext weiters häufig verwendeter Begriff ist derjenige der so genannten number needed to treat (NNT): Hiermit wird recht gut die Ansprechrate auf eine Therapie erfasst. Sie gibt die Anzahl von Patienten an, die behandelt werden müssen, damit der erwünschte Therapieeffekt in einem gewissen Zeitraum eintritt. Beträgt zum Beispiel die NNT 1000:1, bedeutet dies, dass bei einer Behandlung von 1000 Patienten über eine definierte Therapiedauer ein Ereignis verhindert werden kann. Doch reicht auch die NNT nicht aus, um die Effektivität einer Therapie richtig einzuschätzen, denn sie sagt nichts darüber aus, ob ein Ereignis gänzlich verhindert oder nur hinausgeschoben werden kann. Denn es verhält sich nicht so, dass bei einer NNT von 1000:1 bei einem Patienten ein Ereignis gänzlich verhindert werden kann, die anderen 999 Patienten aber eine Therapie erhalten, die ihnen gar nichts nützt. Natürlich profitiert in gewisser Weise jeder beispielsweise von einer Blutdruck- oder Cholesterinsenkung, allerdings nicht in dem Ausmaß, dass durch eine bestimmte Therapie Ereignisse zur Gänze verhindert werden könnten, sondern vielmehr darin, dass diese in den meisten Fällen bestenfalls hinausgezögert werden.

Dass also durch eine medikamentöse Therapie immer einschneidende Ereignisse oder gar der Tod verhindert und somit Menschenleben gerettet werden können, ist meist eine nur wenig aufrichtige Aussage. Betrachtet man etwa die kumulativen Mortalitätskurven aus der LIPID-Studie⁴ (Abbildung 2), so erkennt man mit Leichtigkeit, dass der so viel gepriesene „rettende Effekt“

Risikoreduktionen und die „number needed to treat“ reichen nicht aus, um die Effektivität einer Therapie richtig einzuschätzen.

Abbildung 2: Illustration zur lebensverlängernden Wirkung von Statinen anhand der LIPID-Studie



3 Bobbio, M., Demichellis, B., Giustetto, G., Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe, *Lancet* (1994); 343: 1209-1211

4 LONG-TERM INTERVENTION WITHIN PRAVASTATIN ISCHEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP, Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels, *N Engl J Med* (1998); 339: 1349-1357

Neue Wege

Therapieentscheidung



einer Statintherapie eigentlich weniger einer Lebensrettung bzw. Infarktverhinderung als doch vielmehr nur einer Lebensverlängerung entspricht.

Um die Kluft zwischen dem statistischen Nachweis von Vorteilen bestimmter Therapien und den Anforderungen des klinisch-medizinischen Alltags zu überbrücken, zeigt sich die Berechnung der erreichbaren Hinauszögerung eines geeigneten Endpunktes sinnvoll, um Verallgemeinerungen aus den Ergebnissen einer klinischen Studie für die Entscheidungsfindung in der medizinischen Praxis zu treffen. Dabei werden sowohl das Grundrisiko eines Patienten als auch die Risikoreduktion und die individuelle Lebenserwartung bzw. die altersbezogene Mortalitätsrate mit einbezogen.

Bei 85-jährigen Männern beträgt die jährliche Mortalitätsrate in der allgemeinen Bevölkerung etwa 15 %, eine absolute Risikoreduktion von 0,5 % scheint hierbei vernachlässigbar, während dieselbe Risikoreduktion bei einer 50-jährigen Frau mit einer jährlichen Mortalitätsrate von 0,6 % in dieser Altersklasse durchaus zu beachten ist. So kann generell angenommen werden, dass für eine gegebene absolute oder relative Risikoreduktion die Effektivität der jeweiligen Therapie mit zunehmendem Alter abnimmt, schlichtweg aus dem einfachen Grund, dass die Gesamtmortalität in der allgemeinen Bevölkerung mit der Zeit dramatisch zunimmt.

Aus all diesen Kriterien kann anschaulich der erwartete ereignisfreie Lebenszeitgewinn (event-free lifetime gain = EELG) bzw. die erwartete ereignisfreie Lebenszeit (expected event-free lifetime = EEL) für den individuellen Patienten errechnet werden.⁵

Um schließlich die Relevanz einer Therapie abzuschätzen, ist auch der Effektivitätsquotient (E-Quotient) hilfreich. Die Effektivität berücksichtigt nicht nur das Ausmaß des Gewinns, sondern auch den Zeitfaktor, in dem dieser Gewinn erreicht wird. Sie errechnet sich aus dem Quotienten der gewonnenen Lebenszeit und der Behandlungsdauer und wird in Prozent angegeben. So macht es sehr wohl einen Unterschied, ob man für eine Lebensverlängerung von einem Jahr 20 Jahre oder aber nur zwei Jahre behandeln muss. Damit zeigt sich auch klar, dass präventive Behandlungsstrategien im hohen Alter wesentlich weniger effektiv sind, als wenn sie frühzeitig begonnen werden.

Mit Hilfe der Effektivität kann die Relevanz einer Therapie eingeschätzt werden. Man könnte eine Art Relevanzskala aufstellen, anhand derer die Dringlichkeit einer Behandlung abgeschätzt werden kann (Tabelle 1).

Tabelle 1: Relevanzskala (= Behandlungsbedürftigkeit)	
Effektivität	Relevanz
> 100 %	notwendig
50 % – 100 %	hilfreich
25 % – 50 %	relevant
15 % – 25 %	wünschenswert
5 % – 15 %	brauchbar
< 5 %	überflüssig

Nach Abschätzung der erreichbaren Lebensverlängerung bzw. -qualität müssen auch die Nebenwirkungen anhand eines Toxizitätsindex quantifiziert werden, der einen Korrekturfaktor für die errechnete Effektivität darstellt. Erst durch die Miteinbeziehung der Toxizität ergibt sich die Relevanz, d. h. der wirkliche Nutzen einer Therapie. Je niedriger das absolute Risiko bei nur geringfügiger Lebensverlängerung, desto weniger dringlich wird die Behandlung und desto größer die Wahrscheinlichkeit, durch die Therapie mehr zu schaden als zu nützen. Wenn

Die Effektivität berücksichtigt nicht nur das Ausmaß des Gewinns, sondern auch den Zeitfaktor, in dem dieser Gewinn erreicht wird.

⁵ Bonelli, J., Prat, E. H., Sinnorientierte Medizin (S.O.M.). Paradigmawechsel in der Medizin: Von der Machbarkeit zur Sinnhaftigkeit – Medizin für den Einzelfall, Imago Hominis (1999); 187–207. Bonelli, J. et al., Medical care for individual patients: concepts beyond evidence-based medicine, Int J Clin Pharmacol Ther (2004); 42: 680–689

Neue Wege

Therapieentscheidung

Die Sinnhaftigkeit einer Behandlung hängt nicht nur von ihrer Relevanz, sondern auch von ihrer Kosteneffizienz ab.

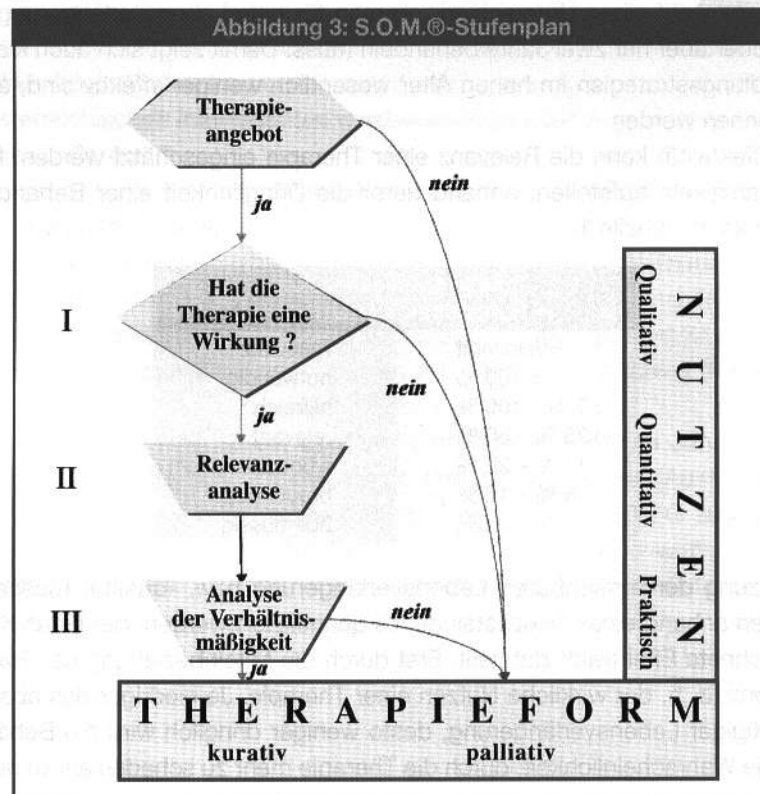
daher bei einer kaum effektiven Therapie relevante Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten durch die Behandlung auftreten würden, so kann sicherlich ruhigen Gewissens auf die Weiterbehandlung verzichtet werden. Daher werden bei der S.O.M.-Analyse die gewonnenen Jahre in so genannte qualitätsangepasste Lebensjahre (QALY) eingerechnet, indem sie mit einem Toxizitätsfaktor und gegebenenfalls einem Lebensqualitätsindex korrigiert werden.

Schließlich hängt die Sinnhaftigkeit einer Behandlung natürlich nicht nur von der Relevanz, sondern auch von ihrer Kosteneffizienz ab. Die S.O.M.-Methode ermöglicht auch die Berechnung des finanziellen Aufwands einer Therapie, indem die Kosten für ein Jahr oder einen Monat Lebensverlängerung ermittelt werden. Anerkannte Toleranzgrenze hierbei sind die Monats- bzw. Jahreskosten für eine Dialysebehandlung (EUR 3.000,- pro Monat = EUR 36.000,- pro Jahr). Hiermit bietet sich eine gute Möglichkeit für einen Effizienzvergleich für verschiedene therapeutische Maßnahmen und für die im Rahmen einer Verhältnismäßigkeitsanalyse zu treffende Beurteilung von tolerablem oder intolerablem Kostenaufwand.

Nach Betrachtung der vorangegangenen Faktoren ergibt es einen Sinn, für jegliche Therapieentscheidung nach dem so genannten S.O.M.-Stufenplan vorzugehen (Abbildung 3):⁶ Zunächst muss die jeweilige Therapieoption auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden, nach den Kriterien der Evidence-based Medicine. Zeigt die Therapie eine Wirksamkeit, so gilt es, die Wirkung zu quantifizieren, um dann die Relevanz der Therapie unter Berücksichtigung von therapie-assoziiierter Toxizität und Risiken zu beurteilen. Schließlich wird nach Durchführung einer Verhältnismäßigkeitsanalyse entschieden, ob eine spezifische Therapieform für den konkreten Patienten wirklich sinnvoll und hilfreich ist.

Mit Hilfe dieser Methode können die therapeutischen Möglichkeiten der modernen Medizin rational, effizient und sinnvoll für den individuellen Patienten genutzt werden.

Abbildung 3: S.O.M.-Stufenplan



6 Bonelli, J., Sinnorientierte Medizin, Imago Hominis (2004); 11: 251-264