

# VERSORGUNGS monitor FORSCHUNG

Fachzeitschrift zu Realität, Qualität und Innovation der Gesundheitsversorgung



Titelinterview mit Prof.  
Dr. med. Jörg F. Debatin  
MBA, Chairman des health  
innovation hub (hih): „Wir  
stoßen mit den etablierten  
Methoden an Grenzen“

- „Entscheidend ist ... die hohe Qualität der Daten“ (Windeler)
- „Biotherapeutika bei Seltenen Erkrankungen“ (Rebscher)
- „Evidenzanforderungen für Substitution von Biosimilars“ (Bleß)

## Editorial

### Die Versorgung besser machen 4

Herausgeber Prof. Dr. Reinhold Roski

## Redaktion

### „Wir stoßen mit den etablierten Methoden an Grenzen“ 6

Titelinterview mit Dr. med. Jörg F. Debatin MBA, Chairman des hih

### Register für Nutzenbewertungen prinzipiell möglich 14

IQWiG Rapid Report zu „Versorgungsnahen Daten“

### Modellhafte Vf-Register gestartet 20

Kick-off-Workshop des TMF

### Offen für verschiedene Perspektiven 24

MVF-Serie (Teil 24): Lehrstuhl für Versorgungsforschung Witten/Herdecke

### „Muss jede Neuerung per Gesetz verordnet werden?“ 28

BMC-Kongress 2020: „Triebkräfte für Wandel mobilisieren“

### Bei ZSE-DUO lotst ein fachärztliches Lotsen-Duo 30

Vorstellung des Innovationsfonds-Projekts ZSE-DUO

### Arbeitsmedizinische Versorgungsforschung 32

MVF-Serie (Teil 25): Institut für Arbeitsmedizin und Versorgungsforschung Tübingen

### Verbesserungsvorschlag: Bewertung der Gentherapie 36

Kommentar von Prof. Dr. Franz Porzolt, Prof. Dr. Manfred Weiß, Prof. Dr. Christel Weiß

### Junge Menschen und deren Zugang zu Medikamenten 38

Kommentar von Dr. med. Klaus Rose

### Status quo der Registerlandschaft in Deutschland 41

Wissensbeitrag von IGES und CSG zum aktuellen IQWiG Rapid Report

## Zahlen - Daten - Fakten

### Zielgerichtete Onkos: Innovation und Umsatzgarant 14

## Standards

Impressum 2 News 22, 35, 37, 40, 43, 44

Bitte beachten Sie die Sonderveröffentlichung des DNVF auf den Seiten 45-48

Bitte beachten Sie den beigehefteten Newsletter „Versorgungsforschung aktuell“ des Universitätsklinikums Heidelberg auf den Seiten 74-75

Dieser Ausgabe liegen in einer Teilaufgabe die Fachzeitschriften „Monitor Pflege“ und „Pharma Relations“ bei

Hinweis: Obwohl in MVF generell die männliche Schreibweise verwendet wird, sind immer alle Geschlechter gemeint.

## WISSENSCHAFT

### Dipl.-Soz. Helmut Schröder / Dr. rer. nat. Anette 49

Zawinell / Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen / Dr. rer. nat. Carsten Telschow / Jonas Lohmüller M.A.

### Fluorchinolone-Antibiotika: Risikoreiche

### Verordnungen in Deutschland

Seit Jahren wird weltweit berichtet, dass Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone mit schwerwiegenden und zum Teil irreversiblen Risiken für die Patienten verbunden sind. Gerade diese Antibiotika werden aber in Deutschland im Vergleich sehr häufig verordnet. Nach Berechnungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) auf Basis von Verordnungsdaten der AOK-Versicherten wurden diese Arzneimittel allein im Jahr 2018 an 3,3 Mio. Patienten in Deutschland verordnet.

### Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher / Dipl.-Päd. Birgit 56

Fischer / Dr. jur. Rainer Hess / Prof. Dr. med. habil. Volker Wahn

### Biotherapeutika in der Behandlung

### „Seltener Erkrankungen“

In Europa ist eine Erkrankung als selten definiert, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Von den derzeit 30.000 bekannten Krankheiten werden etwa 7.000 bis 8.000 als „selten“ eingestuft. Ein Sonderfall unter den „Seltenern Erkrankungen“ sind solche, die mit Biotherapeutika behandelt werden. Es sollte beachtet werden, dass sich eine von ökonomischen Aspekten beeinflusste Therapie bei Biotherapeutika nachteilig auf die Versorgungsqualität und -sicherheit auswirkt. Deshalb ist ein Handlungsrahmen für die Akteure zu schaffen, der diese Besonderheiten berücksichtigt.

### Dr. rer. nat. Luis Möckel / Prof. Dr. phil. Yvonne Treusch 61

### Osteoporotische Frakturen bei den 50-64-Jährigen in Deutschland: Eine Analyse von Frakturfallzahlen aus der GBE-Datenbank

Da Osteoporose häufig als Erkrankung der älteren Bevölkerung wahrgenommen wird, existieren zur Häufigkeit osteoporotischer Frakturen, explizit im mittleren Lebensalter zwischen 50 und 64 Jahren, bislang wenige gesonderte Untersuchungen. Die Daten zu Krankenhaus diagnostizierten Frakturen wurden mit Hilfe des jeweiligen ICD-10 Codes der Datenbank zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen. Diese Frakturen wurden anschließend verwendet, um die Anzahl der osteoporotischen Frakturen innerhalb der Bevölkerung der 50-64-Jährigen für die Jahre 2013 bis 2017 zu berechnen.

### Hans-Holger Bleß / Manuel Recker MSc. / Sarah Wetzel MSc. 66

### Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars

Der vorliegende Bericht soll einen Beitrag zur gesundheitspolitischen Diskussion um die Anforderungen an die zugrunde zu legende Evidenz für eine etwaige Austauschbarkeit von Biosimilars auf Apothekenebene leisten. Basierend auf dem Biosimilar-Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde eine Aktualisierung und Neubewertung dieser Arbeit vorgenommen. Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurde untersucht, wie sich die Biosimilar-Substitution auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimitteltherapiesicherheit, Pharmakokinetik/-dynamik auswirkt.

## Impressum Monitor Versorgungsforschung – Fachzeitschrift zu Realität, Qualität und Innovation der Gesundheitsversorgung

### Monitor Versorgungsforschung

Fachzeitschrift zu Realität, Qualität und Innovation der Gesundheitsversorgung  
13. Jahrgang  
ISSN: 1866-0533 (Printversion)  
ISSN: 2509-8381 (eFirst)

### Herausgeber

Prof. Dr. Reinhold Roski, Berlin  
roski@m-vf.de

### Chefredaktion

Peter Stegmaier (verantwort. Redakt.)

Kölnstr. 119, 53111 Bonn

Tel +49 228 7638280-0

Fax +49 228 7638280-1

stegmaier@m-vf.de

### Redaktion

Kerstin Müller

muellem@m-vf.de

Jutta Mutschler

mutschler@m-vf.de

Martin Klein (Freier Journalist)

klein@m-vf.de

### Verlag

eRelation AG – Content in Health

Vorstand: Peter Stegmaier

Kölnstr. 119, 53111 Bonn

www.ereRelation.org

mail@ereRelation.org

### Verlagsleitung

Peter Stegmaier

### Anzeigenleitung/Vertrieb/Abo

Anke Heiser (verantwortlich für den Anzeigenteil)

heiser@m-vf.de

### Marketing:

Kölnstr. 119, 53111 Bonn

Tel +49 228 7638280-0

Fax +49 228 7638280-1

### Abonnement

„Monitor Versorgungsforschung“ erscheint sechsmal jährlich. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 120 Euro. Jahresvorzugspreis für Studenten gegen Vorlage einer Immatrikulationsbescheinigung 90 Euro. zzgl. MwSt. und Versandkosten: Inland 9,99 Euro; Ausland 54 Euro. Preisänderungen vorbehalten. Die Abonnementdauer beträgt ein Jahr. Das Abonnement verlängert sich

automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird.

### Verpackung

Die Verpackung dieser Zeitschrift ist bei www.verpackungsregister.org (LUCID) registriert unter: DE3360908810552

### Layout

eRelation AG, Bonn

### Druck

Kössinger AG & Co.KG

Fruehaufstraße 21

84069 Schierling

info@koessinger.de

Tel +49-(0)9451-499140

Fax +49-(0)9451-499101

Printed in Germany

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung

außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge bzw. Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

**Auflagenmeldung**  
Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V. (IWV), Berlin. Verbr. Auflage: 6.987 (IWV 4. Qu. 2019).



# Herausgeber-Beirat

Universitäten/Hochschulen

	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig	
	hcm Health Services Management	Prof. Dr. Leonie Sundmacher	
	Hochschule Neubrandenburg University of Applied Sciences	Prof. Dr. Axel C. Mühlbacher	
	MHB MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG	Univ.-Prof. Dr. Prof. h.c. Dr. h.c. Edmund A.M. Neugebauer	
	Universität zu Köln	Prof. Dr. Matthias Schrappe	

Institute/Stiftungen

	bhwfib Forschungsinstitut	Prof. Dr.-Ing. Thomas P. Zahn	
	BDI	Felix Esser	
	BertelsmannStiftung	Uwe Schwenk	
	Gesundheitsforen	Roland Nagel	

Akteure

	AKTIONSBÜNDNIS PATIENTENSICHERHEIT	Dr. Ilona Köster-Steinebach	
	AOK Nordost	Harald Möhlmann	
	AOK Baden-Württemberg	Johannes Bauernfeind	
	B.A.G SELBSTHILFE	Dr. Martin Danner	
	Boehringer Ingelheim	Dr. Marco Penske	
	BKK Dachverband	Franz Knieps	
	DAK Gesundheit	Andreas Storm	
	Deutsche RHEUMA-LIGA + GEMEINSAM MEHR BEWEGEN +	Dr. Rolf Ulrich Schlenker	
	DocMorris Medikamente allein sind nicht genug	Prof. Dr. Christian Franken	
	IGIB   StimMT	Lutz O. Freiberg	
	IG V RESEARCH	Prof. Dr. rer.pol. h.c. Herbert Rebscher	
	INSIGHT HEALTH	Petra Exner	

	Universität zu Köln	Prof. Dr. Stephanie Stock	
	socium Forschungsplattform Lebensarbeit und Sozialpolitik	Prof. Dr. Gerd Glaeske	
	UNIVERSITÄT BAYREUTH	Univ.-Prof. Dr. rer. pol. Dr. sc. nat. (ETH) Klaus H. Nagels	
	Universitätsmedizin KARLSRUHE	Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann, MPH	

	IGES	Prof. Dr. Bertram Häussler	
	inav	Hans-Holger Bleß	
	Robert Bosch Stiftung	Dr. Bernadette Klapper	
	Zi ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DEUTSCHLAND	Dr. Dominik Graf von Stillfried	

	janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson	Dr. Dorothee Brakmann	
	KVB Kassenärztliche Vereinigung Bayern	Dipl. Kfm. Fabian Demmelhuber	
	KVBB Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg	MUDr./CS Peter Noack	
	Lilly	Dr. Thomas M. Zimmermann	
	MEDICAL CONTACT <sub>360</sub>	Prof. Dr. Stephan Burger	
	NOVARTIS	Dr. Andreas Kress	
	OptiMedis AG	Dr. h.c. Helmut Hildebrandt	
	Pfizer	Friedhelm Leverkus	
	Roche	Dr. David Traub	
	SANOFI	Dr. Stephanie Rosenfeld, MHBA	
	Vivantes	Prof. Dr. Dr. Alfred Holzgreve	
	Vivantes	Dr. Christopher Hermann	



**Prof. Dr.  
Reinhold Roski**

Herausgeber von „Monitor Versorgungsforschung“ und Professor für Wirtschaftskommunikation im Fachbereich Informatik, Kommunikation und Wirtschaft der Hochschule für Technik und Wirtschaft Berlin.

## Die Versorgung besser machen

**MVF-Titelinterview mit Professor Dr. med. Jörg F. Debatin MBA, Chairman des health innovation hub des Bundesministeriums für Gesundheit** > 6 ff.

Der health innovation hub ist ein Think Tank des Gesundheitsministeriums. Ziel ist es, durch Digitalisierung einen „Beitrag dazu leisten, die Medizin ein wenig besser zu machen“. „Den ersten Leistungsausweis für unsere Arbeit haben wir dann erzielt, wenn das BfArM die ersten Apps zugelassen hat und wir dann hoffentlich feststellen werden, dass es ganz viele Menschen geben wird, die diese auch wirklich haben wollen.“ So Professor Dr. med. Jörg F. Debatin im Titelinterview. Die Nutzenbewertung der digitalen Anwendungen erfordert neue Methoden der Versorgungsforschung, „die uns bezüglich der zeitlichen Dynamik und der zunehmenden Differenzierung in der Nutzenfrage weiter voranbringen“. Eine lohnende Lektüre, auch wegen der kommenden Aufgaben für die Versorgungsforschung.

Im Zusammenhang damit empfehle ich auch den Bericht zum **IQWiG Rapid Report** über den Einsatz von Registern für anwendungsbegleitende Datenerhebungen. > S. 14 ff.

Ergänzend dazu lesen Sie in der Rubrik **Wissen**: Sind klinische Register das geeignete Mittel für anwendungsbegleitende Datenerhebungen? Eine Studie von **IGES und CSG** beschäftigt sich mit dieser Frage. Das Ergebnis: Nur für einen Teil der relevanten Indikationen gibt es Register, und nur eines erfüllt die Anforderungen. > S. 41

### **MVF-Serie „Inside Versorgungsforschung“**

Diesmal sind wir bei **Prof. Dr. PH Patrick Brzoska MSc. EMPH** und seinen Mitarbeitern am Lehrstuhl für Versorgungsforschung an der Fakultät für Gesundheit im Department für Humanmedizin der Universität Witten/Herdecke. > S. 24 ff.

Und wir besuchen ebenso Frau **Prof. Dr. med. Monika A. Rieger** mit ihren Mitarbeitern am Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen. > S. 32 ff.

### **Kommentare**

**Porzolt, Weiß und Weiß** machen einen Verbesserungsvorschlag zur Bewertung der Genterapie. > S. 36 ff.

**Rose** beschäftigt sich mit der Frage, warum junge Menschen später Zugang zu wirksamen Medikamenten erhalten. > S. 38 ff.

### **Wissenschaftliche Beiträge**

**Schröder u.a.** untersuchen die Nebenwirkungen von Fluorchinolon-Antibiotika. Die Autoren gehen von mehr als 40.000 Patienten mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und 140 Todesfällen aus. Darum sollten Fluorchinolone zurückhaltender verordnet werden. > S. 49 ff.

**Rebscher u.a.** untersuchen Seltene Erkrankungen, die mit Biotherapeutika behandelt werden. Diese Biotherapeutika erfordern einen Handlungsrahmen für die Akteure, der ihre Besonderheiten berücksichtigt. > S. 56 ff.

**Möckel und Treusch** präsentieren eine Analyse von osteoporotischen Frakturen im mittleren Lebensalter zwischen 50 und 64 Jahren. Daraus leiten die Autoren die Forderung ab, dass für diese Gruppe geeignete Maßnahmen zur Folgefrakturprophylaxe und zur frühen Prävention von Erst-Frakturen benötigt werden. > S. 61 ff.

**Bleß, Recker und Wetzel** präsentieren eine systematische Literaturrecherche von 35 Studien, wie sich die Biosimilar-Substitution auf Apothekenebene auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimitteltherapiesicherheit und Pharmakokinetik/-dynamik auswirkt. > S. 66 ff.

Ich wünsche Ihnen auch in der gegenwärtigen schwierigen Situation durch COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2), wie immer, interessante Lektüre mit vielen Informationen, die Sie für Ihre Arbeit nutzen können. Und vor allem: Bleiben Sie gesund!

Mit herzlichen Grüßen  
Ihr Professor Dr. Reinhold Roski



## Daten für eine bessere Arzneimittelversorgung

Exzellente Datenqualität und individueller Service sind für INSIGHT Health eine Selbstverständlichkeit. Das gilt auch für unser Engagement in der Versorgungsforschung.

Mit unseren Daten zur Arzneimittelversorgung unter Alltagsbedingungen unterstützen wir Pharmaunternehmen, Krankenkassen und zahlreiche Institutionen des Gesundheitswesens.

Wir erkennen zeitnah Versorgungsauffälligkeiten in Regionen, bei Facharztgruppen und Kassen. Dafür analysieren wir neben Verordnungsdaten die Behandlungshistorie mehrerer Millionen anonymisierter Patienten. Auf diese Weise schaffen wir Wissen für eine bessere Arzneimittelversorgung.



INSIGHT Health GmbH & Co. KG  
 Auf der Lind 10 a/3  
 65529 Waldems-Esch  
 +49 6126 955-0  
 info@insight-health.de

[www.insight-health.de](http://www.insight-health.de)



Im Interview: Prof. Dr. med. Jörg F. Debatin MBA, Chairman des health innovation hub (hih)

## „Wir stoßen mit den etablierten Methoden an Grenzen“

„Wir wollen unseren Beitrag dazu leisten, die Medizin ein wenig besser zu machen.“ Das sagt Prof. Dr. med. Jörg F. Debatin MBA, Chairman des health innovation hub (hih), im Titelinterview mit „Monitor Versorgungsforschung“. Unter anderem will Debatin und sein Team, das er recht multiprofessionell um sich versammelt hat, dabei mithelfen, dass die „recht theoretisch im Gesetz verankerte Digitalisierung auch tatsächlich beim Patienten ankommt“. Das macht den hih, wie Debatin im Interview ausführt, „in unseren Vorstellungen sehr frei und auch niemandem anderen verpflichtet“. Und da das Ende der hih-Geschäftstätigkeit Ende 2021 ohnehin feststehe, müsse es sich auch nicht um Folgeaufträge, Verlängerungen oder dergleichen kümmern.

>> Sie sind seit einem guten Jahr, seit März 2019, Chairman des hih. Was haben Sie denn in dieser Funktion in diesem Zeitraum erreicht?

Zunächst waren wir damit beschäftigt, das Experiment namens health innovation hub mit Struktur und Leben zu erfüllen, um in der Lage zu sein, die Digitalisierung der Medizin voran zu bringen. Das ist erfreulicherweise gut gelungen, obwohl die Rahmenbedingungen nicht ganz optimal waren, weil wir zeitlich doch recht eng beschränkt sind, da wir uns ja schon Ende 2021 wieder auflösen werden. Dennoch ist es uns gelungen, qualifizierte Experten aus attraktiven bestehenden Jobs herauszulösen und sie dazu zu animieren, sich auf dieses Experiment, ja auf dieses Abenteuer, ein Stück weit einzulassen. Nun haben wir eine fast einmalige Interdisziplinarität zwischen Ärzten, Apothekern, Pflägern, Juristen, Politikwissenschaftlern und Start-Up-Unternehmern versammelt, die bei uns in einer – man darf das schon so sagen – ganz besonderen Symbiose zusammenarbeiten.

Wie wollen Sie nun den Bereich der Digitalisierung voranbringen, um mit dieser Technologie die Medizin zu verbessern?

Wir wollen zumindest unseren Beitrag dazu leisten, die Medizin ein wenig besser zu machen. Das ist das, was uns trägt.

Nachgehakt: Was haben Sie bislang erreicht?

Orientiert an der Agenda des BMG, die gerade in Sachen Digitalisierung sehr reichhaltig ist, tragen wir dazu bei, dass die recht theoretisch im Gesetz verankerte Digitalisierung auch tatsächlich beim Patienten ankommt. Dabei ist allen klar, dass der Weg von der Idee über ein Konzept und über den Gesetzestext bis eben hin in die Detailliertheit derer, die damit arbeiten sollen, ein sehr weiter ist. Doch ist für uns Technologie und Digitalisierung eben kein Selbstzweck, sondern immer nur Mittel zum Zweck, um die Medizin besser zu machen.

Worin genau liegt der Nutzen?

Es geht darum, eine Idee – wie beispielsweise jener der elektronischen Patientenakte – so zu strukturieren, dass ein Maximum an Nutzen für die Patienten herauskommt. Solche Initiativen startet man ja nicht, um Menschen mit Dokumentationspflichten zu quälen, sondern letztendlich um die Medizin ein Stück weit besser zu machen. Das betrifft verschiedenste Dimensionen, beginnend dabei, dass durch gut eingesetzte Digitalisierung die Jobs im Gesundheitswesen attraktiver werden, weil die Digitalisierung dazu beitragen wird, dass alle Leistungserbringer wieder mehr das tun können, für das sie ausgebildet wurden: mit den und am Menschen zu arbeiten. Mit gut strukturierter und am Nutzen orientierter Digitalisierung kann man durchaus dem Pflegenotstand als auch der Ärzteknappeit, die wir in einigen Bereichen schon erleben, entgegenwirken, weil ganz einfach die Produktivität erhöht wird.

Der health innovation hub ist aber nun nicht Teil des Gesundheitsministeriums, sondern lediglich ein Think Tank: Vor- oder Nachteil?

Aus meiner Sicht hat das nur Vorteile, weil wir eben keine nachgeordnete Behörde sind, um das auf Berlin- oder auch Politikdeutsch auszudrücken. Das ist insofern positiv, weil wir in unseren Vorstellungen sehr frei und auch niemandem anderen verpflichtet sind. Und da das Ende unserer Geschäftstätigkeit ohnehin feststeht, müssen wir uns auch nicht um Folgeaufträge, Verlängerungen oder dergleichen kümmern.

Die Gedanken sind frei, aber was wird daraus?

Stimmt schon. Darum müssen wir vorsichtig sein, nicht damit zu beginnen, in einer Art luftleerem Raum zu agieren und zu postulieren. Wir können die tollsten Ideen haben, die gar nichts bringen werden, wenn es niemanden gibt, der sie irgendwo auf der anderen Seite des Zauns auffängt. Das gilt natürlich auch vice versa, denn es gibt natürlich auch Beamte auf Seiten des BMG, die gute Ideen haben, die wir dann als solche anerkennen und versuchen, diese weiterzuentwickeln. Unsere Existenz ist wie die Digitalisierung kein Selbstzweck, sondern funktioniert eben nur im direkten Zusammenspiel mit einem innovativ denkenden und dynamischen Bundesministerium für Gesundheit. Ich sage bewusst nicht nur Bundesminister für Gesundheit, weil nicht nur Jens Spahn dynamisch ist, sondern mit ihm das ganze Team des BMG, das die in dieser Legislaturperiode besonders sichtbar gewordene Dynamik mitträgt.

Es ginge also auch dann weiter, wenn der Gesundheitsminister wechseln sollte, früher oder später.

Das wollen wir mal nicht hoffen. Da hatten wir schon so manche Schreckminute diesbezüglich hinter uns. Doch eigentlich hatte ich gehofft, die seien für die nächsten anderthalb Jahre vorbei.

Scheinen sich neue Schrecksekunden anzubahnen?

Es ist nun einmal so, dass der Spirit, die Geisteshaltung all jener, die aktuell im Team des BMG arbeiten und von denen einige mit Jens Spahn neu ins Ministerium gekommen sind, ein Stück weit ansteckend sind. Ich finde es beeindruckend, wie offen uns begegnet wird und wie offen uns – vielleicht mit wirklich wenigen Ausnahmen – die Türen stehen. Das ist alles bestimmt nicht selbstverständlich.

Auf einen Think Tank wie der von Ihnen geführte hat auch bestimmt keiner in Berlin gewartet.

Wie man in den Wald hinein ruft, so schallt es wieder raus, sagt dazu der Volksmund. Doch was wir vorgefunden haben, ist keine bloße Ansammlung von Bäumen, sondern ein lebendiger Wald voller guter Echos. Es macht wirklich ausgesprochen Freude so zusammenzuarbeiten.



„Unsere Existenz ist wie die Digitalisierung kein Selbstzweck, sondern funktioniert nur im direkten Zusammenspiel mit einem innovativ denkenden und dynamischen Bundesministerium für Gesundheit.“

Was haben Sie für die nächsten zwei Jahre mit dem health innovation hub vor?

Im Fokus stand bisher die App auf Rezept; ein Thema, das in großen Teilen durch das BMG und insbesondere durch Gottfried Ludewig und seine Abteilung durchdekliniert worden ist. Vielleicht haben wir die eine oder andere Einzelfrage dann noch ein wenig detaillieren dürfen, doch im Endeffekt bestand unsere Arbeit darin, den gesetzlich definierten Rahmen mit einer Rechtsverordnung zu füllen. Den ersten Leistungsausweis für unsere Arbeit haben wir dann erzielt, wenn das BfArM die ersten Apps zugelassen hat und wir dann hoffentlich feststellen werden, dass es ganz viele Menschen geben wird, die diese auch wirklich haben wollen.

Dann wird sicherlich die eigentlich spannende Frage lauten: Cui bono oder wie die Engländer sagen: to whom is it a benefit?

Wir konnten aktuell nur die Voraussetzungen dafür schaffen, dass digitale Gesundheitsanwendungen in die Erstattung kommen und damit verschrieben werden können. Nun wird es darum gehen, mit welchen Anwendungen die Medizin wirklich besser wird und wie man tatsächlich Nutzer davon überzeugen kann, diese auch zu nutzen. Das sind die drei großen Proofpoints, die wir vor uns haben: erst die

Zulassung durch das BfArM, dann die Nutzung durch die Patienten und schlussendlich der damit erzeugte Benefit.

Welche Kandidaten werden erfolgreich durch diese Trias kommen?

Es gibt hier verschiedene Kategorien. Zum einen gibt es auch heute schon digitale Gesundheitsanwendungen, die sich großer Beliebtheit erfreuen. Denken Sie nur an die App „Was hab ich?“ Die finde ich einfach großartig, weil sie das Arztdeutsch in normal verständliches Deutsch übersetzt. Oder eine App des Berufsverbandes der Dermatologen, die das Problem erkannt hat, dass Menschen nun einmal Probleme haben, zeitnah Termine bei Hautärzten zu bekommen und deshalb mit einem Start-Up eine digitale Anwendung anbieten, mit der man Fotos von der entsprechenden Hautveränderung machen und einschicken kann, damit diese bewertet werden können. Und wenn es ernst ist, bekommt man innerhalb von drei Tagen einen Termin bei einem Dermatologen um die Ecke.

Die Nutzung der App kostet 39 Euro. Das muss man fairerweise dazu sagen.

Dennoch werden sich solche Apps relativ schnell durchsetzen, wenn der Nutzen groß genug ist.

### Wo insbesondere?

Wir werden es mit zwei großen Bereichen zu tun haben. Zum Ersten rund um das Management chronischer Erkrankungen, wie etwa Diabetes, Multiple Sklerose, Parkinson, Rheuma und viele, viele andere mehr. Hier geht es vor allen darum, den Menschen zu helfen, ihren Krankheitsverlauf erst einmal zu dokumentieren, um dann den behandelnden Arzt anhand dieses dokumentierten Krankheitsverlaufs in die Lage zu versetzen, besser therapeutisch oder auch medikamentös zu intervenieren. Der zweite Bereich, wo wir relativ schnell Fortschritte sehen werden, ist der des postoperativen Coaching-Bereichs. Hier denke ich zum Beispiel an die Orthopädie, bei der nach einer Hüft- oder Knie-OP eben nicht nur mit dem Physiotherapeuten ein- oder vielleicht zweimal pro Woche geübt wird, sondern täglich, weil eine Art digitaler Gesundheitscoach individualisiert genau steuert, wie hoch das Bein gebeugt werden und wie viel Gewicht darauf verlagert werden darf.

### Es wird sicherlich darüber hinaus noch ganz viele andere spannende Dinge geben.

Das ist ja das Schöne dabei, dass man immer wieder aufs Neue positiv davon überrascht wird, wie kreativ die Entwickler sind. Man denke nur einmal an Schuhe von potenziellen Parkinson-Patienten, in denen Sensoren eingebaut werden können, die in der Lage sind, sehr frühzeitig zu erkennen, wenn sich das Gangbild verändert. Das räumt dem Arzt viel frühzeitiger als bislang die Möglichkeiten ein .....  
zu intervenieren, lange bevor .....  
es zur Krise und zur Entgleisung .....  
kommt. Es wird sicher ganz viele .....  
solcher Applikationen geben. Aber wie immer im Leben ist der Anfang schwer. Und jetzt geht es nun einmal darum, dass wir die erste Handvoll digitaler Gesundheitsanwendungen durch das BfArM bekommen und diese damit eine Zulassung erhalten. Dann sind wir alle gespannt, ob die Menschen auch bereit sind, diese neue Form der Medizin wirklich anzunehmen und umzusetzen.

### Eine Versorgungsforschungsfrage würde lauten, auf welcher Evidenz eine Zulassung erfolgen darf?

Wir brechen hier ganz bewusst mit bewährten Traditionen.

### Demnach werden keine RCT gefordert?

Zunächst einmal muss man sagen, dass das, was wir in Deutschland in der Zulassung und in der Nutzenbewertung machen, von der Stringenz her wirklich ausgesprochen positiv und ausgesprochen wichtig ist. Dennoch stoßen wir mit den hier etablierten Methoden und den darin angewandten Instrumentarien an Grenzen, die eigentlich ganz natürlich, weil systemimmanent sind. Gerade wenn es darum geht, digitale Innovationen zu bewerten, gilt das schon alleine aufgrund der zeitlichen Dimension: Wenn eine umfassende Prüfung samt der geforderten Studienlage rund drei Jahre erfordert, kann man davon ausgehen, dass innerhalb dieses Zeitraums schon die nächste, wohl schon die übernächste digitale Innovation am Markt sein wird. Demzufolge wird die in der Zulassung und Nutzenbewertung zu recht geforderte Evidenz immer hinter der immens volatilen Marktentwicklung hinterherhinken und dies nahezu ständig. Insofern ging es darum, dass wir bei der Inverkehrbringung auf der Seite der Sicherheit keine Kompromisse machen, weshalb in Deutschland ein zweistufiges Zulassungsverfahren eingeführt wurde. Das ist auch richtig und wichtig so, denn wir dürfen und wollen auf keinen Fall Schaden anrichten.

### Kein Schaden ist noch kein Nutzen.

Deshalb muss im zweiten Schritt, bei dem es um die Frage der Erstattung geht, der Nutzen nachgewiesen werden. Da jedoch der hier geforderte und ja auch sinnvolle Nutznachweis sehr lange dauert und mit der eben beschriebenen zeitlichen Dynamik digitaler Innovation nicht kompatibel ist, wurde eine einjährige Fast-Track-Phase eingeführt. Hier muss eine Nutzenhypothese vorliegen, aber eben nicht der Nutzen nachgewiesen sein. Es reicht dabei vollkommen, wenn der Inverkehrbringer eine ziemlich konkrete Vorstellung davon hat, welcher Nutzen mit seiner digitalen Innovation verbunden ist.

### Doch bewiesen sein muss das noch nicht.

Nein. Der Beweis kann nur in einer wirklichen Real-Life-Situation erbracht werden. Das heißt, dass man zwar mit der Zulassung eine digitale Gesundheitsanwendung in die Erstattung nimmt, dieser jedoch ein Jahr Zeit gibt, die für einen Nutzenbeweis erforderlichen Daten zu sammeln, um so den Nachweis zu erbringen, dass der Nutzen, den man vorher nur geglaubt hat, auch wahrhaft erbracht werden kann. Das ist schon eine sehr fundamentale Abkehr von den bisherigen Traditionen.

### Und eine in der Wissenschaft nicht unumstrittene.

Wichtig ist mir, da es um Patienten geht, noch einmal festzuhalten, dass es keine Kompromisse in der Sicherheit gibt. Wir verändern lediglich die Regeln der Erstattung. Auch hier haben wir sehr viel Verantwortung gegenüber den Beitragszahlern, damit im Endeffekt nur das erstattet wird, was wirklich Nutzen bringt. Um dies abzusichern, muss das BfArM vor der Inverkehrbringung überprüfen, ob die zur App vorgelegte Hypothese valide ist. Wenn sie das nicht ist, hat sie keine Chance.

### Dennoch wird eine neue App mit einer hinreichend validen Hypothese in einer echten Versorgungssituation ein Jahr lang erstattet, was nichts anders als solidarisch finanzierte Generierung von Real-Life-Data ist. Doch: Ist dieses ein Jahr nicht viel zu kurz?

Das mag sein. Doch hat man auch schon nach einem Jahr recht gute Vorstellungen davon, ob die App hinterher ein Erfolg wird oder nicht. Der große Vorteil dieser Methode besteht vor allen Dingen darin, dass diejenigen, die solche digitalen Gesundheitsanwendungen entwickeln, und diejenigen, die solche Apps finanzieren, die Möglichkeit haben, in diesem einen Jahr relativ schnell und relativ gut die Frage zu beantworten, ob die Menschen die Anwendung annehmen oder nicht. Wenn die Antwort darauf positiv ist, dann findet sich auch die notwendige Zeit und Energie, den Nutzenbeweis wirklich zu erbringen. Ganz nebenbei ist es durchaus so, dass man das ein Jahr um ein zweites verlängern kann. Doch das muss man dann separat beantragen, weil dies auch Einfluss auf das Pricing hat. Doch letztlich wird auch der Einjahres-Zeitraum ausreichend sein, um zumindest ein Gefühl oder eine Idee davon zu bekommen, ob die betreffende Applikation von den Menschen akzeptiert und genutzt wird. Auch das ist schon ein Proof of Concept an sich: Menschen nutzen aktiv eine längere Zeit eben nur das, was für sie tatsächlich einen Benefit entfaltet. Insofern bin ich da entspannt.

### Müssen nicht die Evaluationsmethoden und -standards parallel mit entwickelt werden?

Es ist in der Tat so, dass wir hier Neuland betreten. Im Übrigen ist



das nicht nur für die digitalen Gesundheitsanwendungen relevant, sondern für die gesamte Medizin.

Es gibt zwei Entwicklungen, die uns dazu zwingen, über neue Möglichkeiten und neue Instrumentarien nachzudenken. Das ist zum einen die bereits angesprochene zeitliche Dynamik, die sich auch bei der Entwicklung neuer Medikamente verändert – hier sei nur die Onkologie oder seltene Erkrankungen erwähnt. Das Zweite ist das Thema der personalisierten Medizin. Wenn wir davon ausgehen, dass Menschen auf unterschiedliche Therapien oder unterschiedliche Dosierungen unterschiedlich reagieren, müssen wir viel differenzierter forschen. Damit wird das klassische RCT als Standard der medizinischen Evaluation überfordert, quasi von links überholt.

#### Was wird die Lösung sein?

Wir müssen uns diesbezüglich neue Methoden einfallen lassen oder aus welchen Gründen auch immer bisher nicht genutzte reaktivieren, um die immer stratifizierteren Patientengruppen beforschen zu können. Das Problem ist, dass diese oft viel zu klein sind, als dass wir sie in klassischen RCT abbilden könnten. Aus diesem Grund haben wir Ende Februar dieses Jahres in Heidelberg den „1. Evidenz Researchathon“ organisiert, bei dem wir Experten, die mit der Evaluation medizinischer Innovation zu tun haben, zusammenbringen. Die Teilnehmer sollten neue Evaluations-Methoden entwerfen oder bestehende, aber nicht genutzte überprüfen. Wir sind der festen Überzeugung, dass wir neben den RCT, die sicherlich für einen Großteil der Fragestellungen immer noch eingesetzt werden können, neue Instrumente brauchen, die uns bezüglich der zeitlichen Dynamik und der zunehmenden Differenzierung in der Nutzenfrage weiter voranbringen.

#### Im schlimmsten Fall ist der Nutzen 0, im besten Fall 100 Prozent.

Zwischen diesen beiden Antipoden bewegen wir uns. Doch anstatt das vorher tatsächlich in aufwändigen Studien bewiesen zu haben, wollen und müssen wir schneller sein und sammeln die nötigen Daten während der Einjahres-Phase des sogenannten „Fast Tracks“. Was mir daran ganz besonders gefällt, ist die damit verbundene Einsicht und Erkenntnis, dass am Ende eben nicht alles vorhergesagt werden kann. Mit und in dieser Geisteshaltung beobachten das BMG und auch wir die Entwicklung sehr genau, um dann in ein oder zwei Jahren die richtigen Schlüsse zu ziehen und im Zweifel korrigierend eingreifen zu können. Diese Phase des Experimentierens im Bereich des Nutzens brauchen wir, davon bin ich fest überzeugt. Keiner hat – Stand heute – wirklich die Lösung dafür parat. Das ist nun einmal ein iterativer Prozess, den wir gestartet haben und durch den wir gehen müssen.

#### Das ist auch für die Versorgungsforschung ein neues Gebiet, auf dem man methodisch weiterarbeiten muss.

Ich finde es ermutigend, dass es auch beim G-BA und IQWiG zu spüren ist, dass man sich hier gedanklich öffnet. Deshalb finde ich es spannend, dass bei dem „1. Evidenz Researchathon“ nicht nur das BMG, sondern auch das IQWiG mitgemacht hat und wir eine breite Koalition von Menschen gefunden haben, die sich dieser Herausforderung stellen will. Wir kennen die Antwort nicht, wir wollen uns aber daran beteiligen, neue Antworten auf die drängendsten Fragen zu finden und dafür einen Rahmen zu bilden. Das ist eine klassische Aufgabe, wie sie uns aus meiner Sicht als hih gut zu Gesichte steht: Wir können keine Lösungen vorgeben, wenn wir sie nicht kennen, aber

„Wer mit Big Data arbeiten will, braucht kuratierte Datensätze.“

wir können einen Rahmen bieten, in dem wir gemeinschaftlich um die beste Lösung ringen; immer im vollsten Bewusstsein, dass wir mit unseren heutigen Instrumentarien an deren Grenzen gestoßen sind.

#### Haben Sie schon eine Vorstellung davon, wie eine Nutzengenerierung aus der Zusammenführung von Real-Life-Daten aussehen kann?

Zunächst einmal besteht der Nutzen für den Patienten darin, dass er zum ersten Mal über alle Leistungserbringer hinweg seine Daten longitudinal sammeln kann. Das ist schon ein Wert an sich. Die Daten gibt es natürlich heute überall, nur liegen sie in abgeschotteten Daten-Silos – meist liegen sie eben da, wo sie herkommen. Der gemeinsame Nenner dieser Daten heißt bisher darum Entstehungsort: in der Praxis, Zahnarztpraxis, Reha oder Krankenhaus. Neu ist, dass sich dieser gemeinsame Nenner ändert: der heißt heute Patient. Damit werden unabhängig vom Entstehungsort die Daten zusammengeführt. Das wird einen hohen Nutzen gerade bei der Betreuung chronisch erkrankter Patienten entfalten, weil es hier um die Longitudinalität geht.

#### Mit welchem Kernnutzen?

Die Datenvielfalt wird die Versorgungsrealität der Menschen deutlich verbessern. Und ganz nebenbei werden wir auch in der Lage sein, durch Übersicht nur der Medikamente die Medikamentensicherheit und -interaktionen, Compliance und Adhärenz in Deutschland dramatisch zu verbessern. Das alleine ist aus meiner Sicht schon ein riesiger Schritt hin zu einer besseren Medizin. Nun kommt noch hinzu, dass es gewisse Zusammenhänge in der Medizin geben kann, die wir bislang noch nicht einmal erahnen können. Um dieser Zusammenhänge habhaft werden zu können, brauchen wir möglichst viele Daten, die man matchen kann. Deshalb ist es mir ganz wichtig gewesen, dass auch im Referentenentwurf des DVG steht, dass jeder Mensch seine Daten freigeben, sozusagen der Wissenschaft in anonymisierter Form spenden kann. Wenn man Millionen dieser Datensätze aggregiert, weiß man aktuell zwar nicht, was herauskommen wird, aber man wird sicher ganz neue Rückschlüsse ziehen und auf neue Zusammenhänge aufmerksam werden, die wir im Augenblick gar nicht erkennen oder auch nur erahnen. Genau das ist das Geheimnis von Big Data.

#### Was ja auch, wenn wir nur einmal an das Thema der Hypothesengenerierung denken, jedwede Form von Kritik hervorruft.

Das ist völlig normal. Immer wenn es Veränderung gibt, gibt es auch Beharrungskräfte, die so falsch nicht sind. Das Spannende ist aber nun, dass wir in der Wissenschaft eine gravierende Veränderung vor uns haben, die es so bisher nicht gab. Bislang war und funktioniert die Wissenschaft rein hypothesengetrieben. Das heißt, dass vorher eine Idee und eine dazu passende Fragestellung formuliert wird, die dann mit einem adäquaten Studiendesign erforscht wird.

#### Und auf einmal gibt es dank Big Data einen Zusammenhang zwischen dem Pro-Kopf-Verbrauch von Schokolade und der Anzahl der Nobelpreisträger in einem Land.

Das liegt aber nur daran, weil bei solchem Nonsense die Kausalität vernachlässigt wird. Wer mit Big Data arbeiten will, braucht eben sogenannte kuratierte Datensätze. Das sind verifizierte Daten, die das verhindern, was die Engländer „Garbage In, Garbage Out“ nennen. Solche verifizierte Datensätze zu erzeugen, benötigt einen hohen

Aufwand und würde sich in einem europäischen Kontext erheblich leichter durchführen lassen als in einem nationalen. Deshalb hoffe ich, dass wir die Gelegenheit der EU-Ratspräsidentschaft Deutschlands im nächsten halben Jahr nutzen können, um eine Diskussion der Datenraumgestaltung in Gang bringen zu können.

#### Was braucht man dazu?

Zunächst einmal technisches Know-how: Wie geht man mit solchen Datensätzen um, wie kuratiert und handhabt man sie? Dann brauchen wir ein Governance-Modell, das die Menschen dazu befähigt, ihre Daten freiwillig zu spenden. In einigen europäischen Ländern ist das übrigens bereits heute anders als bei uns: In Finnland zum Beispiel hat jeder Bürger, der das Krankenversicherungssystem in Anspruch nimmt, die Verpflichtung, seine Daten zu spenden, weil sie dem System helfen, sich weiterzuentwickeln. Ich persönlich halte das für sinnvoll, auch wenn es bei uns kulturell und auch historisch anders aussieht. Wie auch immer, braucht man ein Governance-System, das genau festlegt, wer Zugriff auf die Daten im welchem Kontext haben darf. Dafür müssen wir einige Voraussetzungen schaffen, die nicht so ganz einfach sind. Da geht es vor allen Dingen um die rechtliche Frage, weil der Patient heute der Verwendung seiner Daten in einem wissenschaftlichen Kontext zustimmen muss. Stand heute ist diese Zustimmung zweckgebunden, damit auch gebunden an eine Hypothese, eine Fragestellung. Wenn wir jedoch die Fragestellung vorher gar nicht mehr formulieren können, weil wir in einem Big-Data-Zeitalter sind, müssen wir dieses rechtliche Instrumentarium überholen und uns eine neue Lösung überlegen. Auch an dieser Diskussion wollen wir uns aktiv beteiligen und sind dabei, Alternativlösungen zu diskutieren.

Gibt es konkrete Vorhaben, was in diesem Themenfeld während der europäischen Ratspräsidentschaft, die Deutschland ab Juli übernimmt, passieren soll?

Das BMG arbeitet intensiv daran, wobei wir an der einen oder anderen Planung mit beteiligt sind. Es ist für Jens Spahn eine Herzensangelegenheit, dieses Thema weiter zu befördern. Im Rahmen unserer Möglichkeiten unterstützen wir dieses Vorhaben; abgesehen davon aber auch, weil ich ganz persönlich davon überzeugt bin, dass wir uns als Gesundheitsstandort nicht abhängen lassen dürfen. Es gilt diese Entwicklung in der Wissenschaft nicht nur mitzumachen, sondern aktiv mitzugestalten – dies trotz der deutschen Datenschutzphilosophie und auch trotz der Gläubigkeit an RCT, die sicherlich immer noch ihre Berechtigung haben, aber eben ein Stück weit überholt sind.

Im Digitale-Versorgung-Gesetz wurde auch festgelegt, dass es ein Datenforschungszentrum geben wird.

Im Augenblick ist noch unklar, wer Betreiber dieses Datenforschungszentrums sein wird. Doch halte ich dieses durchaus für eine nationale Aufgabe. Insofern muss es eine Institution sein, die viel Anerkennung und Know-how mitbringt und mit der technischen Umsetzung beauftragt werden kann. Als ersten Schritt werden in dieses Datenforschungszentrum dann die Abrechnungsdaten der Krankenkassen eingespeist. In einigen Fällen sind das wirklich Datenschätze, die damit der Wissenschaft zugänglich gemacht werden. Das ist aber nur der erste Schritt. Der zweite und der aus medizinisch und wissenschaftlicher Sicht wesentlich interessantere ist die Spende von longitudinalen Datengeschichten aus elektronischen Patientenakten. Damit wird ein ständig aufwachsendes Volumen an Daten und

Erkenntnissen erzeugt. Mit dem Datenforschungszentrum wird genau dafür die erforderliche Architektur geschaffen, um alle Datenströme zu sammeln und dann kuratieren zu können. Was nichts anderes heißt, als den Datenmüll von den wahrhaften Daten zu trennen. In diesen Bereich zu investieren, wird ein ausgesprochen hilfreiches Instrumentarium erzeugen, mit dem die Medizin in Deutschland wirklich weiterentwickelt werden kann.

Das wird für den Forschungsstandort Deutschland eminent wichtig werden, weil es hier nicht mehr nur darum geht, nur von Universitätskliniken entsprechende Forschungsdaten zu sammeln, sondern in der Breite und Tiefe Versorgungsdaten zu aggregieren.

Doch bei aller Liebe zu Daten: Wir wollen kein amerikanisches Datenmodell, wo jeder, der Geld hat, die Daten kaufen kann. Wir wollen auch kein chinesisches Modell, in dem der Staat sagt, alle Daten gehören ihm. Wir wollen vielmehr ein individualisiertes Modell, in dem jeder freiwillig seine Daten zur Verfügung stellen kann oder eben nicht, ohne dass es irgendeine Konsequenz für ihn in der weiteren Versorgung gibt. Das scheint mir schon mal ein sehr wichtiger Wert. Dass wir darüber hinaus alles tun werden, um Daten zu schützen, sind wir den Menschen schuldig. Das wird zugegebenermaßen nie zu 100 Prozent funktionieren, weil mit massiver krimineller Energie alle Systeme korrumpierbar sind. Doch wird der Nutzen, der damit einhergeht, für alle eminent viel größer sein als ein möglicher Schaden, so dass ich persönlich bereit bin, dieses Risiko einzugehen. Das aber ist eine sehr individuelle Entscheidung, die jeder so handhaben mag, wie er es für richtig hält.

Mehrere aktuelle Referentenentwürfe für Gesetzgebungsvorhaben beschäftigen sich mit den eben angesprochenen Themen, so das Datenschutz-Anpassungs- und -Umsetzungsgesetz, das Patientendatenschutzgesetz und die Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung. All das sind Referentenentwürfe, die noch verändert werden können und zu denen natürlich die Fach- und Interessenvertreter, so denn die derzeitige Corona-Krise einmal ausgestanden sein wird, ihre Stimmen erheben werden. Wie glauben Sie, werden sich diese Gesetzesentwürfe verändern?

Das Schöne dabei ist: Wir alle waren und sind oder werden alle einmal Patienten. Je nachdem, wie intensiv diese Erfahrung war, wird derjenige entsprechend motiviert sein, dass die anstehenden Referentenentwürfe erfolgreich werden.

Das deutsche Gesundheitswesen zeichnete sich in den letzten Jahren ja nicht unbedingt durch revolutionäre Tendenzen aus.

Das ist vielleicht auch gar nicht schlecht so. Ich persönlich habe jedoch den Eindruck gewonnen, dass heute eigentlich alle begriffen haben, dass eine Veränderung kommen wird, ob man das will oder nicht. Die Frage ist nur jene: Kommt sie in einer Weise, in der wir sie noch gestalten können? Oder schaffen am Ende des Tages die Amazons und Googles dieser Welt ohne unser Zutun ihre eigene Realität, nach der wir dann leben müssen?

Nun beginnen wir ganz klein mit dem elektronischen Patientenpass, der als Schlüssel zur elektronischen Patientenakte dient, in der zu Anfang nicht besonders viel drin ist. Ist da der Frust nicht vorprogrammiert?

Aller Anfang ist schwer, aber irgendwo und irgendwann muss man nun einmal anfangen. Wichtig ist uns, dass auch das Wenige, das drin ist, schon Nutzen schafft. Alleine der Notfalldatensatz ist hier

„Damit wird die Ungewissheit, die durch unsere sektorübergreifenden Strukturen determiniert wird, ein Stück weit zurückgedrängt.“

schon ein Anker, weitere die Listen der Diagnosen und der laufend eingenommenen Medikamente und der Allergien. Wenn diese Informationen beim Erstkontakt zwischen Patient und Arzt – ganz besonders in einer Notfallsituationen – vorliegen, ist schon viel geholfen. Wenn wir dieses erstverfügbare, zugegebene kleine Datenkontinuum dann durch Entlassungsbriefe der Krankenhäuser ergänzen, würden wir sehr viele Probleme, die sich jeden Tag in den Praxen in Deutschland abspielen, lösen, weil heute kein Hausarzt weiß, was gestern im Krankenhaus passiert ist und mit welchen Medikamenten der Patient entlassen wurde. Damit wird die Ungewissheit, die durch unsere sektorübergreifenden Strukturen determiniert wird, ein Stück weit zurückgedrängt.

**Wann geht es in die nächste Stufe, dass mehr als einzelne Dokumente vorgehalten werden?**

Das Schöne an Software und ein ebenso großer Unterschied zur Hardwareentwicklung ist, dass man sie kontinuierlich entwickeln und ständig verbessern kann. Ich war neulich zu Besuch bei Doctolib, ein Unternehmen in Paris, das ein Terminmanagement-Tool für Praxen und Patienten gebaut und inzwischen 115.000 Nutzer hat. Das Start-Up-Unternehmen hat nur zwei Regeln. Die erste Regel lautet, dass jeden Tag eine Innovation in deren Software implementiert wird – wirklich jeden Tag, zumindest jeden Werktag. Die zweite Regel ist die, dass nicht das Unternehmen entscheidet, welche Innovation implementiert wird, sondern das Panel der 115.000 Nutzer bestimmt, welche Innovation es als nächstes haben will. Das ist ein schönes Beispiel dafür, wie man Software tatsächlich ständig optimieren kann, indem man Updates an vom Nutzer gewollten Benefit orientiert. Insofern würde ich mir wünschen, dass die gematik auch auf die Idee kommt zu fragen, was die Ärzte wirklich wollen. Die Tatsache, dass 170.000 deutsche Ärzte per Konnektor an die Infrastruktur angebunden sind, muss man doch aktiv nutzen, um die Schlagfrequenz zu erhöhen. Nur dann kommt man softwaretechnisch weiter. Das ist die Philosophie einer restrained gegenüber der klassischen hardwarebezogenen Plattformstruktur.

**Wie würden Sie den Zeitraum einschätzen, wann die nächste Stufe jenseits der bloßen PDF-Sammlung kommt?**

Zumindest bei den medizinischen Informationsobjekten (MIO) sind wir schon ein bisschen weiter als mit einer Sammlung von PDFs. Manche bezeichnen sie zwar als digitale Aldi-Tüte, aber ich finde das gar nicht so schlecht, weil darin immerhin schon die verfügbaren Daten gesammelt vorliegen. Das ist für die meisten Menschen schon einmal ein Riesenschritt in die richtige Richtung. Ich glaube nicht, dass der zweite Schritt lange dauern wird. Geben wir der Sache ein Jahr, in dem wir im Rhythmus der Neuerungen relativ schnell vorankommen. Jetzt geht es zunächst einmal darum, zum 1.1.2021 die EPA auf die Straße zu bringen. Wenn man realistisch ist, wird uns klar sein müssen, dass auch dieser Termin schon das eine oder andere

Problem zeitigen wird. Darauf muss man dann eben reagieren, aber so etwas nicht zum Anlass nehmen, alles gleich in Grund und Boden zu verdammen. Vielmehr muss für uns jede Verzögerung Ansporn sein, das System besser zu machen und zu stabilisieren.

**Was ist mit dem Zeitrahmen?**

Ich gehe einmal davon aus, dass die EPA Mitte 2021 stabil funktionieren wird und wir uns spätestens ab Herbst bis Ende 2021 über Neuerungen und weitere Ergänzungen Gedanken machen können. Wie gesagt: Solche Systeme sind lebende Strukturen. Um noch einmal auf Doctolib zurückzukommen: Das Unternehmen gab es vor fünf Jahren noch gar nicht. Was dieses junge Unternehmen in nur wenigen Jahren zustande gebracht hat, muss der Maßstab für uns für die digitale Gesundheitsakte sein, die über die gematik gesteuert wird. Daran arbeiten Markus Leyck Dieken als neuer gematik-Chef und viele andere und nicht zuletzt auch wir, dass diese Idee Realität wird.

Herr Prof. Debatin, vielen Dank für das Gespräch. <<

Das Interview führte MVF-Herausgeber Prof. Dr. Reinhold Roski, Bearbeitung: MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier.

## Zitationshinweis

Debatin, J., Roski, R., Stegmaier, P.: „Wir stoßen mit den etablierten Methoden an Grenzen“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 6-11; doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2206

## Prof. Dr. med. Jörg F. Debatin MBA

Nach seinem Medizinstudium in Heidelberg verfolgte er eine Radiologie-Karriere mit Stationen in Duke, Stanford und Zürich. 1998 wurde er auf den Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum in Essen berufen. Ende 2003 wechselte er als Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. In dieser Funktion trug er maßgeblich zur erfolgreichen inhaltlichen und wirtschaftlichen Erneuerung des Hauses bei; auch und vor allem durch die konsequente Digitalisierung des drittgrößten Klinikums in Deutschland, welches seitdem papierfrei arbeitet. 2011 übernahm er den Vorstandsvorsitz der amedes Holding AG, mit deren Verkauf er 2014 als Vice-President zu GE Healthcare wechselte. Als Chief Technology and Medical Officer verantwortete er die globale Technologie- und Produktentwicklung. Besonderer Schwerpunkt waren die Entwicklung der Potenziale der Digitalisierung und Künstlichen Intelligenz in der Bildgebung. Seit März 2019 leitet er als Chairman den health innovation hub (hih) des Bundesministeriums für Gesundheit in Berlin.

INSIGHT Health mit Daten zu Krebstherapien

# Zielgerichtete Onkologika: Innovation und Umsatzgarant

Zytostatika sind seit vielen Jahren das Mittel der Wahl in der onkologischen Therapie. Ergänzt werden sie seit gut 20 Jahren durch Biologika und weitere spezifische Wirkstoffe, die als wichtige Behandlungsalternative für einige der mittlerweile über 200 identifizierten verschiedenen Krebsarten zu sehen sind. Die neuen, sogenannten zielgerichteten Therapien lassen die Umsätze für pharmazeutische Unternehmen in der Onkologie, aber auch die Kosten für die Versicherungsgemeinschaft in der GKV deutlich steigen. In welchem Umfang zeigt dieser Überblick zum Markt der Onkologika und insbesondere der Targeted Therapies.

>> In der Therapie von Tumorerkrankungen werden neben Operation und Strahlentherapie Arzneimittel aus zahlreichen Wirkstoffklassen eingesetzt. Deren Auswahl ist abhängig von der Tumorentität, den Vortherapien und des Zustands der Patienten, so dass sich höchst individuelle Therapieverläufe ergeben. Auch Kombinationen aus verschiedenen Onkologika spielen zusammen mit der supportiven Therapie zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkung eine wesentliche Rolle in der Behandlung von Krebserkrankungen. Laut der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) finden Zytostatika seit den 60er und 70er Jahren Einsatz bei der Behandlung bösartiger Blutkrankheiten und solider Tumore. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) spricht von mehr als 50 verschiedenen, die Zellteilung hemmenden Medikamenten, die zur Chemotherapie eingesetzt und durch deren Kombination möglichst viele Tumorzellen in den unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus eliminiert werden. Zytostatika wie Alkylanzien, Antimetabolite, Anthrazykline, Taxane und Vincaalkaloide sind deshalb vor allem für metastasierende oder sehr große

Tumore oft die einzige Therapieoption. Aus der pharmakologischen Wirkung, nämlich der Zytotoxizität, ergeben sich auch die Nebenwirkungen, die unspezifisch andere sich schnell teilende Zellen bspw. der Mundschleimhaut oder des Knochenmarks betreffen. Anders als Zytostatika richten sich neuere Arzneimittel gezielt gegen Merkmale der Tumorzelle, um Signale oder Signalwege, die das Tumorstadium verstärken, zu blockieren. Basis dieser zielgerichteten Krebstherapie sind molekular-genetische Untersuchungen von Tumorgewebe oder Blut, mit denen die jeweils relevanten Biomarker identifiziert werden können.

## Onkologika: 17% Umsatzanteil am Gesamtmarkt

Der Markt für Onkologika hat sich aufgrund der Zulassung vieler neuer Arzneimittel deutlich verändert. Lag die Anzahl der im ambulanten GKV-Markt verordneten DDD von Antineoplastika und cyto-statischen Hormonen (ATC2-Klassen L01 und L02 nach EphMRA) in 2013 noch bei 193,65 Mio., stieg diese im letzten Jahr auf 233,75 Mio. DDD an. Hinge-

gen bleibt der DDD-Anteil bezogen auf den gesamten ambulanten GKV-Markt über den kompletten Betrachtungszeitraum mit ca. 0,5% relativ konstant. Ungeachtet der absoluten Mengenausweitung stehen Onkologika für eine deutliche Zunahme des Umsatzes im ambulanten GKV-Markt. Wurde mit Antineoplastika und cyto-statischen Hormonen in 2013 noch ein Umsatz von 3,97 Mrd. Euro erzielt, so waren es in 2019 schon 8,09 Mrd. Euro – dies entspricht einer Steigerung von mehr als 100%. Auch anteilig wachsen die Umsätze im Betrachtungszeitraum. Hatten die Onkologika in 2013 noch einen Umsatzanteil von 11,3% am gesamten ambulanten GKV-Markt, steigt dieser in 2019 bereits auf 17% (Quelle: ambulante GKV-Abrechnungsdaten für Fertigarzneimittel und Zubereitungen, INSIGHT Health).

Welche Bedeutung die neuen zielgerichteten Therapien haben, zeigt sich bei einer Betrachtung der DDD und Umsätze der einzelnen ATC3-Klassen. Während monoklonale Antikörper (mAB), Proteinkinase-Inhibitoren (PKI) und andere antineoplastische Mittel (ATC3-Klassen L01G, L01H und L01X nach EphMRA) am dargestellten Markt der Onkologika insgesamt nur

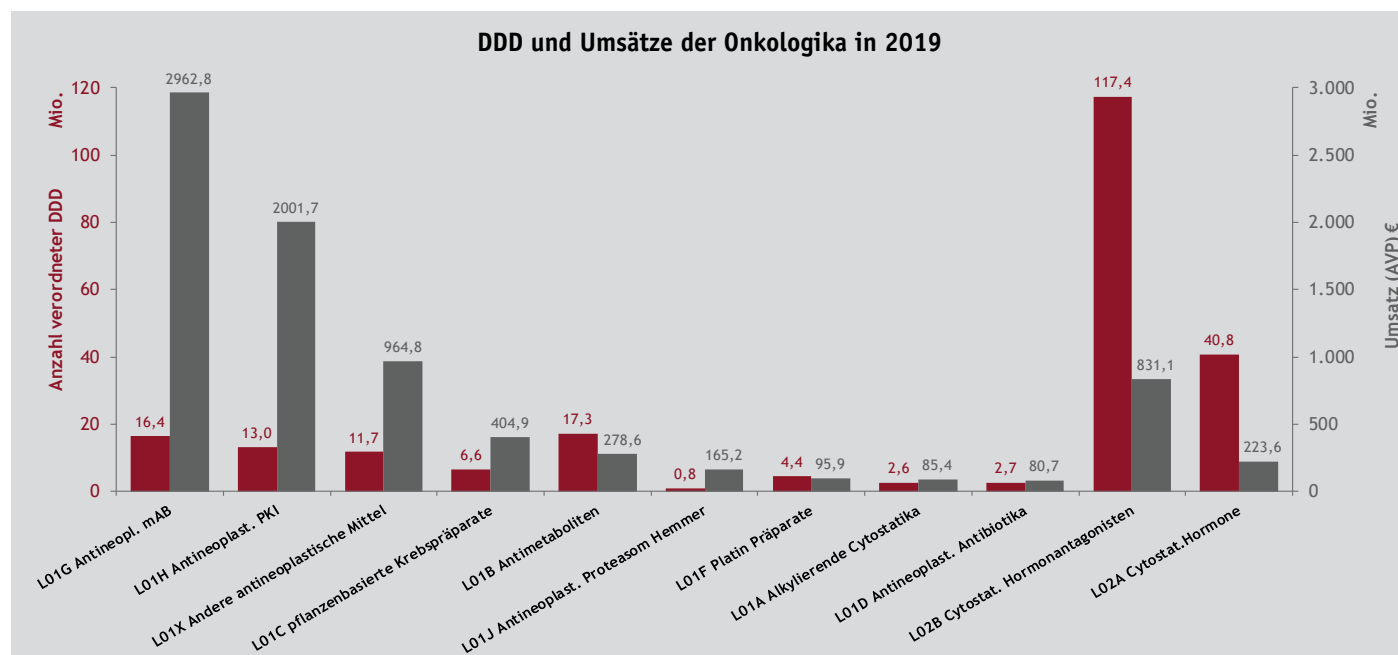


Abb. 1: Verordnungen nach definierten Tagesdosen (DDD) und Umsätze nach Apothekenverkaufspreis (AVP) für Onkologika in der GKV nach ATC3-Klassen (EphMRA) in 2019; Quelle: ambulante GKV-Abrechnungsdaten für Fertigarzneimittel und Zubereitungen (INSIGHT Health).

## Zitationshinweis

Pieloth, K., Milbratz, G.: „Zielgerichtete Onkologika: Innovation und Umsatzgarant“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 12-13.; doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2207

stände zu berücksichtigen. Das Orphan Drug wird Second-Line bei einer hochspezifischen Form der akuten lymphatischen Leukämie eingesetzt. Somit stehen hohen Kosten sehr geringe Verordnungsvolumina gegenüber.

## Ausblick

Enorme Fortschritte in der Forschung, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bieten neue Perspektiven für Patienten mit Tumorerkrankungen. Zahlen aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (RKI) zeigen, dass die krebisbedingte Mortalität in Deutschland altersstandardisiert für beide Geschlechter von 181,8 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2000 auf 152,4 Fälle in 2016 gesunken ist. Damit überleben immer mehr Patienten ihre Krebserkrankung, gelten als geheilt oder befinden sich in Remission. Aufgrund der Tatsache, dass viele Tumorerkrankungen über einen stetig steigenden Zeitraum kontrolliert werden können, rücken neben der optimalen langfristigen und stabilisierenden Therapie zunehmend Fragen der Lebensqualität in den Mittelpunkt. Die Daten des RKI zeigen aber auch, dass Krebs durchaus nach wie vor als eine der größten Herausforderungen in der Medizin bezeichnet werden kann. So liegt die Zahl der Neuerkrankungen für beide Geschlechter in 2016 bei 492 Tausend und hat damit seit 2006 bei Männern um 2%, bei Frauen um 5% zugenommen (vgl. RKI, 2019). Auf der Hand liegende Gründe sind der demografische Wandel sowie Umwelteinflüsse und individuelle Risikofaktoren. Um den Entwicklungen Rechnung zu tragen, hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gemeinsam mit dem Bundesgesundheitsministerium (BMG) im Februar 2019 die Nationale Dekade gegen Krebs initiiert. In fünf Themenblöcken sollen Ziele von der Verbesserung der Lebensqualität, über den Ausbau Deutschlands als Forschungsstandort bis hin zum optimalen Zugang zur onkologischen Versorgung realisiert werden. Zum einjährigen Jubiläum erklärt Prof. Dr. Baumann vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ): „Die geplanten neuen NCT-Standorte werden uns nachhaltig ermöglichen, deutlich mehr Ergebnisse aus der Krebsforschung schnell und sicher in die klinische Entwicklung zu bringen.“ Zusammen mit den bereits verfügbaren Therapieoptionen, den neuen Targeted Therapies und den vom vfa im Februar 2020 erwähnten 206 laufenden Projekten zu Krebstherapien steigen augenscheinlich die Chancen, Tumore langfristig zu kontrollieren und Patienten besser zu versorgen. <<

Autorinnen:

Kathrin Pieloth, Gina Milbratz\*

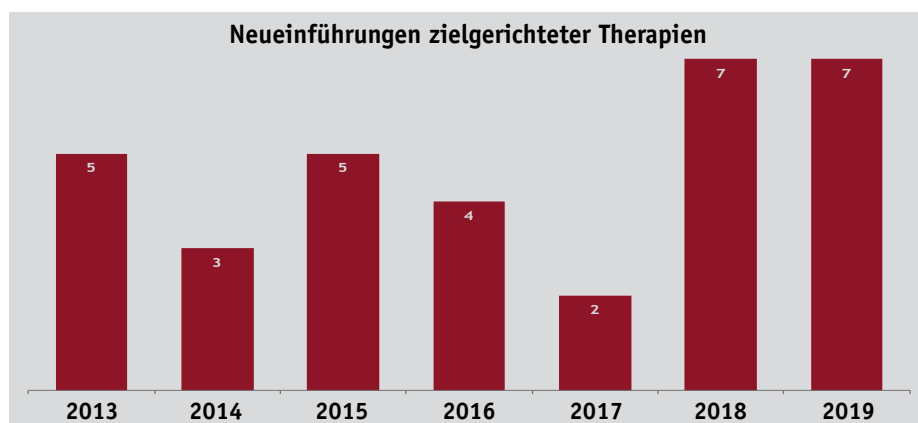


Abb. 2: Anzahl neu eingeführter Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen zur zielgerichteten Therapie in der Onkologie in Deutschland von 2013 bis 2019; Quelle: eigene Darstellung nach INSIGHT Health basierend auf „Neueinführungen und Zulassungserweiterungen seit 2003“ des vfa (Selektionskriterien: personalisierter Ansatz bzw. Anwendung oder individuelle Therapie in einem onkologischen Anwendungsgebiet).

17,6% der in 2019 verordneten DDD auf sich vereinen, machen diese gleichzeitig einen Umsatzanteil von 73,3% aus. Mit 5,93 Mrd. Euro liegt die Gruppe somit deutlich über allen anderen ATC3-Klassen. Im Gegensatz dazu entfällt zwar mit 67,7% der verordneten DDD ein Großteil auf cytostatische Hormone und Hormonantagonisten (ATC3-Klassen L02B und L02A nach EphMRA), allerdings wird hier lediglich 13,0% des Umsatzes generiert. Das entspricht im letzten Jahr einem Gesamtwert von 1,05 Mrd. Euro (vgl. Abb. 1). Auch die Kosten je DDD zeigen diese Differenzen hervorragend auf. So betragen diese bei monoklonalen Antikörpern nach Apothekenverkaufspreis rund 180 Euro, wobei im Gegensatz dazu nur knapp 5,50 Euro je DDD für cytostatische Hormone anfallen.

## Targeted Therapies im Fokus

Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie, sogenannte Targeted Therapies, erweitern das Behandlungsspektrum insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung deutlich. Die Entwicklung und damit das Wirkprinzip beruhen auf der Identifikation prädiktiver Marker, also veränderter Zielstrukturen auf der Oberfläche der Tumorzellen. Ansatzpunkte sind hierbei die Blockade von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren oder das Auslösen einer Immunreaktion durch monoklonale Antikörper. Kinasehemmer unterbrechen die Übertragungskette für Wachstumssignale innerhalb der Zelle oder unterbinden Reparaturmechanismen an geschädigtem Erbmateriale. Nebenwirkungen sind trotz des hochspezifischen Targetings der Therapien nicht auszuschließen, denn die Zielstrukturen der Wirkstoffe kommen teilweise auch bei gesunden Zellen vor.

Wie viele und welche Medikamente mit neuen Wirkstoffen in Deutschland in den letzten

Jahren auf den Markt gekommen sind, listet der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa). So wurden, wie Abbildung 2 aufzeigt, seit 2013 insgesamt 33 neue Wirkstoffe zur zielgerichteten Krebstherapie auf dem deutschen Markt eingeführt. Alleine 14 neue Arzneimittel und damit 40% in den letzten beiden Jahren. Behandelnde Ärzte können dadurch aus einem immer größeren Pool an Therapieoptionen für eine zunehmende Zahl an onkologischen Indikationen schöpfen.

## Zielgerichtete Therapien mit 3,6% Versorgungsanteil

Ein Vergleich einzelner Arzneimittel in der Gruppe der neuen zielgerichteten Therapien untereinander, erscheint vor dem Hintergrund diverser Zeitpunkte der Markteinführung, differierender Anwendungsgebiete, Patientenpopulationen und Therapielinien wenig sinnvoll. Auch sind in dieser Gruppe komplexe Proteine wie monoklonale Antikörper neben small molecules wie den Proteinkinase-Inhibitoren vertreten. Eine Betrachtung der gesamten Gruppe der zielgerichteten onkologischen Therapien (basierend auf Selektionskriterien nach Abbildung 2) gibt hingegen durchaus einen Eindruck zur Versorgungs- und Umsatzrelevanz. So liegt der Gesamtumsatz im ambulanten GKV-Markt (ohne CAR-T-Zelltherapien) in 2019 bei 1,49 Mrd. Euro – dies entspricht einem Anteil von 18,4% am gesamten Onkologika-Markt. Bezogen auf die DDD sind dies lediglich 3,6%. Die mit Abstand höchsten Kosten je DDD mit rund 1.477 Euro entfallen auf den in 2015 zugelassenen monoklonalen Antikörper Blinatumomab (Quelle: ambulante GKV-Abrechnungsdaten für Fertigarzneimittel und Zubereitungen, INSIGHT Health). Wie bei allen zielgerichteten Therapien sind aber auch hier ganz besondere Um-

## Register für Nutzenbewertungen prinzipiell möglich

„Ausführliche Analysen methodischer Fachliteratur sowie intensive Gespräche mit Registerbetreibern und externen medizinischen Biometrikern haben uns zu der Auffassung geführt, dass es bei qualitativ hochwertigen Patientenregistern möglich ist, Studien auf diese Register aufzusetzen und die erhobenen versorgungsnahen Daten für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu verwenden.“ Dass derlei Worte jemals über die Lippen von Prof. Dr. Jürgen Windeler, dem Institutsleiter des IQWiG, kommen würden, hätte in der Deutlichkeit niemand auch nur vermutet. Windeler, seit jeher ein Apologet der reinen Wissenschaft, hatte noch Anfang 2018 im Titelinterview mit „Monitor Versorgungsforschung“ (01/18) erklärt, dass man mit guten Registern zwar Fragen zur Adhärenz der Patienten, zum Verschreibungsverhalten der Ärzte, zu Kontrolluntersuchungen und vielem anderen mehr beantworten könne, sie jedoch für Nutzenfragen nicht geeignet seien. Nun änderte er mit dem Anfang des Jahres vorgelegten Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“<sup>1</sup> seine bisher ablehnende Grundhaltung ziemlich drastisch und geht sogar davon aus, dass „schon bald erste Daten aus hochwertigen Registern in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln einfließen können“. Auch wenn er für Registerstudien, die sowohl mit als auch ohne Randomisierung durchgeführt werden könnten, als *conditio sine qua non* einschränkt: „Entscheidend ist in beiden Fällen die hohe Qualität der Daten.“

>> Für die Autorenschaft des IQWiG-Reports und so auch für Windeler haben generell nach wie vor „versorgungsnaher vergleichende Studien mit Randomisierung immer eine höhere Aussagekraft als solche ohne Randomisierung“ und blieben denn auch der Goldstandard, weil hier eine Quantifizierung des Zusatznutzens zuverlässiger möglich sei. Doch, so räumen die Autoren ein, hätte die Durchführung von registerbasierten vergleichenden Studien mit Randomisierung innerhalb eines Registers durchaus „ein zusätzliches Potenzial, die Studien zu beschleunigen und weniger aufwendig zu gestalten“. Auch sei die Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln „absehbar möglich“. Jedoch eben mit der Einschränkung auf „studienindividuelle Datenerhebungen nur über Datenerhebungen in Registern“, wie Windeler resümiert, der darum im vorgelegten Report aufschreiben ließ, „welche Daten dafür in welcher Qualität in den Registern abrufbar sein müssen“.

Die Rede ist hier jedoch immer nur von Registern, wobei hier ebenso immer nur absolute Qualitätsregister gemeint sind, von denen es bisher in Deutschland zwar einige, aber auch nicht allzu viele gibt. Die Rede ist jedoch nicht von Real-World-Daten per se. „Das IQWiG kann mit seinem Vorschlag seine bekannten Vorbehalte gegen die Nutzung von Versorgungsdaten nicht

überwinden“, rügt darum Dr. Markus Frick, Geschäftsführer Markt und Erstattung des vfa. Er weist darauf hin, dass „die künftige Berücksichtigung versorgungsnaher Daten aus elektronischen Patientenakten und aus Abrechnungsdaten der Krankenkassen“ vom IQWiG gänzlich ausgeschlossen werde. Dabei richteten sich die Hoffnungen auf Qualitäts- und Evidenzverbesserungen im Gesundheitswesen „gegenwärtig genau auf diese Art von Daten“. Frick befürchtet darum, dass, falls sich der G-BA diesem Methodenvorschlag anschließen, „Versorgungsdaten künftig kaum in die Zusatznutzenbewertung einfließen“ werden. Dies mit der Konsequenz, dass dies auf lange Sicht eine Abkopplung vom medizinischen Fortschritt bedeuten könne.

Das ist sicher etwas schwarz gemalt. Denn das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung, das sich seit vielen Jahren dafür engagiert, die in Registern vorhandenen Daten für Forschungs- und Versorgungsfragen nutzbar zu machen, begrüßt den Grundtenor des Rapid Report durchaus. Damit werde es zukünftig endlich möglich, in die Nutzenbewertung versorgungsnaher Daten einzubeziehen, die außerhalb von randomisiert kontrollierten Studien (RCT) erhoben würden.

Auch hat das DNVF überhaupt nichts gegen die hohen, qualitativen Ansprüche an Register, die eine erweiterte Nutzenbewertung im Sinne des IQWiG ermöglichen. Dies wären bereits im Memorandum „Register“ des DNVF von 2009 in Abstimmung mit den Fach- und Arbeitsgruppen des DNVF erarbeitet und veröffentlicht worden. Hier seien klare Kriterien aufgestellt worden, an denen sich Register orientieren sollen, um ihre Qualität transparent und nachvollziehbar aufzuzeigen. Auch würde die vom DNVF



Prof. Dr. Jürgen Windeler, der Institutsleiter des IQWiG, erwartet „schon bald erste Daten aus hochwertigen Registern in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln“.

Anfang 2020 publizierte Aktualisierung des Memorandums<sup>2</sup> die qualitativen Anforderungen des IQWiG ausdrücklich unterstützen, weshalb das DNVF anbietet, „hier gerne Verantwortung für die qualitative Weiterentwicklung von Registern“ zu übernehmen und die bisher entwickelten Kriterien für die Qualität von Registern, aber auch die methodisch notwendigen Grundlagen weiter zu spezifizieren und zur Verfügung zu stellen. „Qualitativ hochwertige Register bieten für die Zukunft eine valide Basis, um Evidenz auch aus Real-World-Daten (RWD) zu generieren und zu etablieren“, kommentiert Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke, Vorstandsvorsitzende des DNVF. Sie leitet seit 1998 als Direktorin das Tumorzentrum Regensburg der Universität Regensburg, welches das Bayerische Krebsregister des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit führt. Sie ist sich absolut sicher, dass „Registerdaten dabei helfen, Fragestellungen

### Link (1)

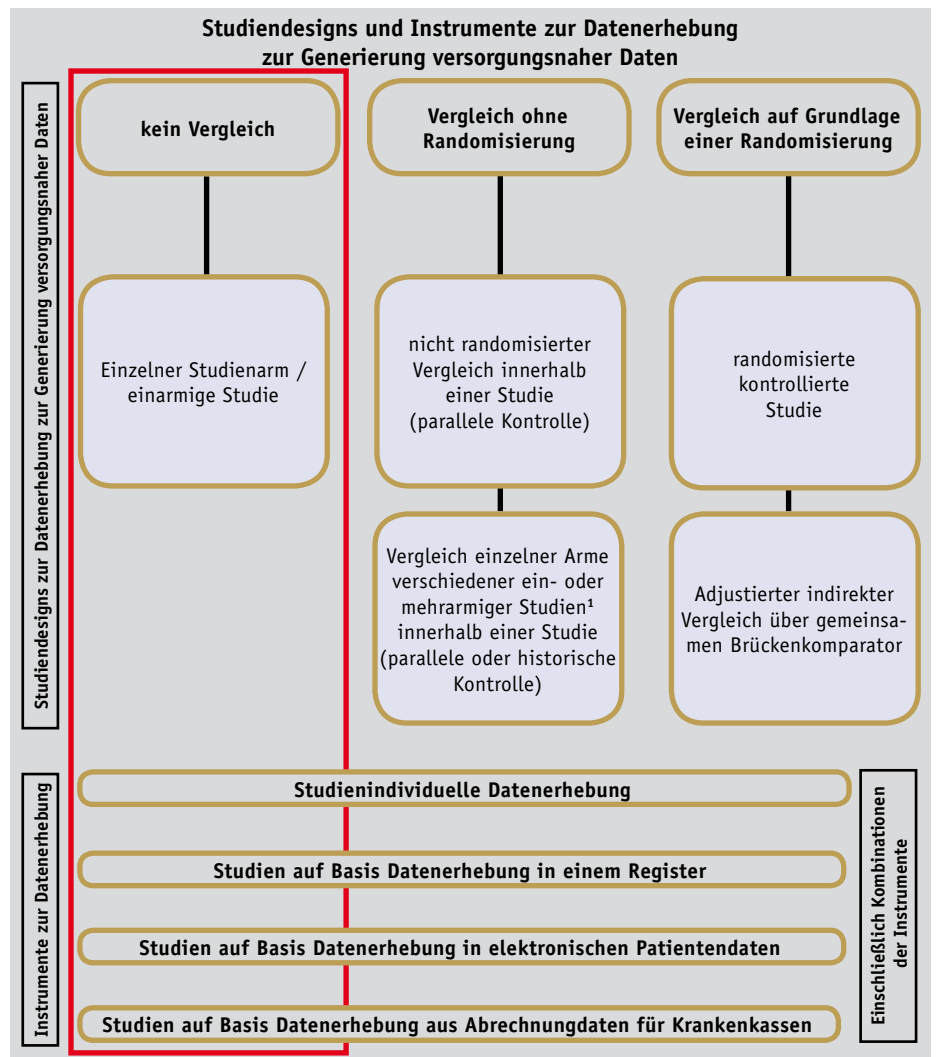
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-arsneimitteln-nach-35a-sgb-v-rapid-report.11901.html>

zu adressieren, die mit RCT nicht beantwortet werden können“. Auch wenn – wie sie einschränkt – „der Goldstandard RCT dabei weiterhin erhalten“ bleibt.<sup>3</sup>

„Grundlage jeder Aussage über Effekte ... ist ein Vergleich“

Doch kann es künftig per Register quasi einen Gold-Standard zweiter Klasse geben, dies aber nur, wenn – wie das IQWiG formuliert – ein Vergleich möglich ist. Sollen versorgungsnaher Daten zum Zweck der Nutzenbewertung herangezogen werden, ist nach Meinung des IQWiG zu berücksichtigen, „dass die Grundlage jeder Aussage über Effekte von Interventionen ein Vergleich ist“. Denn nur auf Basis eines Vergleichs sei die für eine kausale Aussage notwendige Differenzierung zwischen „nach Intervention A“ und „wegen Intervention A“ möglich. Aus dieser Überlegungen folgt – wenn man der Argumentation folgt – der für das Institut logische Schluss, dass „die alleinige Betrachtung einarmiger Studien oder einzelner Studienarme für die Nutzenbewertung nicht relevant“ ist. Damit sagt das IQWiG nichts anderes, als dass einarmige Studiendesigns per se (in Abb. 1 rot markiert) gänzlich wegfallen würden, weil für die Fragestellung der Nutzenbewertung ausschließlich vergleichende Studiendesigns relevant seien.

Zudem würden, abhängig vom vergleichenden Studiendesign, das für die Generierung versorgungsnaher Daten zum Zweck der Nutzenbewertung gewählt wird, unterschiedliche Anforderungen an die Durchführung und Auswertung der Studie entstehen, die das IQWiG denn auch in einer sehr ausführlichen Tabelle (Tab. 1) darstellt. Hier werden die Schritte von der Festlegung der Fragestellung der Nutzenbewertung bis zum Ergebnis der Untersuchung dieser Fragestellung aufgezeigt und die in diesem Ablauf bestehenden Anforderungen zusammengefasst. Dabei betonen die Autoren des IQWiG, dass – während generelle wissenschaftliche Prinzipien wie die Formulierung der zu beantwortenden Fragestellung oder die Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der erreichten Ergebnisqualität unabhängig vom gewählten Studiendesign vorgenommen würden – sich andere Schritte der Nutzenbewertung je nach Studiendesign unterscheiden. Denn abhängig vom Studiendesign könne ein fairer, kausal zu interpretierender Vergleich angenommen werden oder sei durch spezifische Schritte in der Studienplanung, der Datenerhebung und der Auswertung an-



**Abb. 1:** Studiendesigns und Instrumente zur Datenerhebung zur Generierung versorgungsnaher Daten. Legende: 1 = einschließlich Studien zum Spontanverlauf. Aus: A19-43; Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report A19-43 Version 1.0 des IQWiG, 2020.

zunähern. Dabei gelte: „Die Entscheidung für ein Studiendesign sollte berücksichtigen, ob mit dem jeweils gewählten Design ausreichend valide Ergebnisse für eine Nutzenbewertung erreicht werden können“.

Auch sei eine adäquate und auch in ihrem zeitlichen Ablauf nachvollziehbare Studienplanung für die Aussagekraft der Ergebnisse einer Studie von entscheidender Bedeutung. Vor Studienbeginn wären daher ein Studienprotokoll und ein statistischer Analyseplan zu erstellen: ebenso sollte die Studie in einem Studienregister registriert werden.

Für die Planung von vergleichenden Studien ohne Randomisierung zum Zweck des Vergleichs von Therapieeffekten empfiehlt das IQWiG zudem die „explizite Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung“ (emulation of target trials).

Wesentlich für die Datenanalyse von Studien ohne Randomisierung sind laut IQWiG

aber auch Adjustierungen, die den Einfluss der Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgleichen sollen. Um eine ergebnisgesteuerte Analyse zu vermeiden, müssen nach Ansicht des Instituts „die relevanten Confounder und der Ablauf der Adjustierung während der Analyse in der Studienplanung nachvollziehbar und in der notwendigen Detailtiefe präspezifiziert“ sowie die relevanten Confounder systematisch identifiziert (z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fach-Experten) und in der Studienplanung präspezifiziert werden.

Generell setzt das IQWiG voraus, dass die Verfügbarkeit entsprechender Daten in der gewählten Datenquelle vor der Entscheidung für eine vergleichende Studie

### Link (2)

Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019, J. Stausberg et al. <https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/index.php?page=memoranden>

Übersicht genereller und spezifischer Anforderungen für die einzelnen Schritte der Generierung versorgungsnaher Daten				
Prozessschritt	Generelle Anforderungen (für alle Studientypen)	Spezifische Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung	Spezifische Anforderungen an vergleichende Studien mit Randomisierung	Spezifische Anforderungen an adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator
<b>Formulierung Fragestellung und Entscheidung für ein Studiendesign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identifizierung der Evidenzlücke</li> <li>Formulierung der Fragestellung (PICO) gemäß Evidenzlücke</li> <li>Berücksichtigung der Anforderungen an die Nutzenbewertung aus §35a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Faktoren, die unwahrscheinlich machen, dass mit diesem Studiendesign ausreichend valide Ergebnisse erreicht werden können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine sehr großen (dramatischen) Effekte für entscheidungsleitende Endpunkte zu erwarten, interessierende Endpunkte auch unter Vergleichstherapie erreichbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prinzipielle Verfügbarkeit von Studien für einen solchen Vergleich (Vorabrecherche)</li> </ul>
<b>Studienplanung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>explizites, vor Beginn der Datenerhebung finalisiertes Studienprotokoll</li> <li>präspezifizierter Analyseplan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung (emulation of target trial)</li> <li>Präspezifikation möglicher Confounder und deren Adjustierung in der Analyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anpassung der Studienplanung an den Behandlungsalltag (pragmatische randomisierte Studie: Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Visiten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berücksichtigung pragmatischer randomisierter Studien in den Einschlusskriterien</li> <li>Planung eines systematischen Reviews inkl. Festlegung der Anforderungen an indirekte Vergleiche</li> </ul>
<b>Datenerhebung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gewähltes Instrument zur Datenerhebung muss Daten in der notwendigen Qualität zur Verfügung stellen können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherstellung der Verfügbarkeit der Daten zur Confounderkontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. Nutzung bestehender Datenstrukturen, z. B. Register</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. Re-Analyse vorhandener Studien, um Anforderungen an indirekten Vergleich zu erfüllen</li> </ul>
<b>Analyse und Interpretation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berücksichtigung der Aussagekraft der unterschiedlichen Studiendesigns und der konkreten Datenqualität bei der Interpretation der Ergebnisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annäherung an Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch Adjustierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse und Interpretation gemäß bestehender Standards</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prüfung der Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz der Studien)</li> </ul>

**Tab. 1:** Übersicht genereller und spezifischer Anforderungen für die einzelnen Schritte der Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung in Abhängigkeit vom Studientyp. Aus: A19-43; Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report des IQWiG 2020.

ohne Randomisierung sicherzustellen ist. Hier sei eine Adjustierung lediglich für die im Datensatz verfügbaren Confounder nicht ausreichend, falls diese die relevanten Confounder nicht abdecken würden.

**„Notwendige Daten in der erforderlichen Qualität“**

Bei der Durchführung einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung besteht die Möglichkeit, die Daten retrospektiv oder prospektiv oder kombiniert teils retrospektiv und teils prospektiv zu erheben. Die retrospektive Datenerhebung ist nach Ansicht des Instituts nur dann sinnvoll, wenn der Datenkörper, auf dessen Grundlage die retrospektive Datenerhebung erfolgen soll, die notwendigen Daten in der erforderlichen Qualität enthält. Auch hier sei die Verfügbarkeit der relevanten Daten vor der Entscheidung für ein retrospektives Design sicherzustellen.

Historische Kon-

trollen seien dann möglich, wenn die in der Vergangenheit beobachteten Patientenpopulationen hinreichend ähnlich zur aktuell behandelten Patientenpopulation sind und wenn in der Vergangenheit Daten in ausreichender Qualität für einen aussagekräftigen Vergleich gesammelt worden seien. Darüber hinaus müssten aus dem historischen Datensatz auch die für die aktuelle Untersuchung relevanten spezifischen Daten verfügbar (z. B. patientenindividuelle Daten zu Confoundern) und die Daten ausreichend ähnlich sein (z. B. Endpunkte und Confounder ausreichend ähnlich definiert und erhoben).

Sind die notwendigen Daten jedoch nicht in ausreichendem Umfang oder in ausreichender Qualität verfügbar, ist nach Aussage des Rapid Reports eine prospektive Datenerhebung notwendig, wobei gegebenenfalls auf bestehende Datenquellen zurückgegriffen werden (z. B. indikationsspezifisches klinisches Register) kann, indem der betreffende Datensatz in der prospektiven Erhebung um die fehlenden Daten (z. B. einzelne Endpunkte) ergänzt wird.

Nach Ansicht der Report-Autoren können die verschiedenen Instrumente zur Datenerhebung (studienindividuelle Datenerhebung, Datenerhebung in Registern, in elektronischen Patientenakten und aus Ab-

rechnungsdaten von Krankenkassen) grundsätzlich jeweils sowohl für vergleichende Studien ohne Randomisierung als auch für solche mit Randomisierung eingesetzt werden. Jedoch erscheint ihnen die Erhebung von versorgungsnahen Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung aus elektronischen Patientenakten und Abrechnungsdaten von Krankenkassen derzeit und absehbar nicht realistisch durchführbar zu sein. Doch legt die gewählte, sehr vorsichtig gewählte Formulierung („erscheint“) nahe, dass dies eine rein zeitliche Einschränkung sein könnte. Denn die Hauptgründe würden in der eingeschränkten Abbildung relevanter Daten für die Nutzenbewertung (Patientencharakteristika und Endpunkte) und in der eingeschränkten Datenqualität dieser Quellen liegen.

Generell kommen für das IQWiG bei der studienindividuellen Datenerhebung für die versorgungsnaher Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung insbesondere indikationsweite Patientenregister infrage. Der Grund: Von den nicht primär auf vergleichende Studien ausgerichteten Instrumenten zur Datenerhebung würden nach Meinung des Instituts solche Register am ehesten die Möglichkeit der Anpassung an die notwendige Datenerhebung für diese Studien bieten. Dies betreffe sowohl die Spezifizierung der not-

**Link (3)**  
 Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung begrüßt neue Möglichkeiten zur Einbindung qualitativ hochwertiger Registerdaten in die Arzneimittel-Nutzenbewertung:  
[https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/uploads/1.1.0.News/Pressemittteilung\\_DNVF\\_%2001\\_2020.pdf](https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/uploads/1.1.0.News/Pressemittteilung_DNVF_%2001_2020.pdf)





# Vernetzung – Kommunikation – Versorgungsqualität

## Telemedizinische Versorgung

Die AOK Nordost setzt auf innovative Lösungen, wenn es um die Verbesserung der Versorgungsqualität geht. Dabei spielen digitale Versorgungsangebote wie beispielweise die Telemedizin eine wichtige Rolle. Von höchster Wichtigkeit ist bei allen Telemedizinprojekten die Einhaltung des Datenschutzes.

## Telemedizin für insulinpflichtige Diabetiker

Die AOK Nordost bietet in Kooperation mit der Emperra GmbH EHealth Technologies ein innovatives Versorgungsprogramm für Patienten mit insulinpflichtigem, schwer einstellbarem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 an. In der Diabetestherapie ist eine lückenlose Dokumentation von Insulineinheiten und Blutzuckermesswerten ein wichtiger Baustein. Mit der Erfassung dieser Daten verbringen Patienten viel Zeit. Einträge im Diabetestagebuch sind oft schlecht lesbar oder werden vergessen, wodurch für den behandelnden Arzt die Auswertung der Daten erschwert ist. Die technische Lösung dafür bietet das von Emperra entwickelte ESYSTA®-System. Es ermöglicht die unmittelbare Übertragung sowohl der gemessenen Blutzuckerdaten als auch der injizierten Insulineinheiten in ein elektronisches Diabetestagebuch. Die von den Patienten autorisierten Ärzte erhalten im ESYSTA®-Portal Zugriff auf die vollständigen und unverfälschten Daten des Patienten; sie bilden die Grundlage für eine optimale Therapie.

## Telemedizinische Betreuung nach einer Nierentransplantation

Im Rahmen eines neuen Vertrages zur besonderen Versorgung (MACCS-Telemedizin-Projekt) kooperiert die AOK Nordost mit dem Nierentransplantationszentrum der Charité. Bei nierentransplantierten Patienten sollen durch die telemedizinische Betreuung Komplikationen vorgebeugt, Krankenhausaufenthalte verringert und Organabstoßungen sowie eine erneute Dialyse vermieden werden. Im Vordergrund steht dabei die bessere Einbeziehung der Betroffenen in ihre Therapie. Möglich wird das durch die Telemedizinplattform MACCS, mit der die für die Behandlung notwendigen Informationen zwischen dem Nierentransplantationszentrum der Charité, dem mitbehandelnden niedergelassenen Facharzt und dem Patienten ausgetauscht werden. Ein Telemedizinteam des Nierentransplantationszentrums der Charité behält dabei den Überblick über die medizinischen Daten, veranlasst bei Bedarf die notwendigen Schritte und unterstützt die niedergelassenen Ärzte bei der Behandlung der besonders vulnerablen Patienten. Bei Auffälligkeiten bei den vom Patienten per App übermittelten Vitaldaten kann frühzeitig reagiert werden. Zu der telemedizinischen Mitbetreuung gehört auch ein automatisiertes Medikationsmanagement, mit dem gefährliche, organ-schädigende Arzneimittelwechselwirkungen erkannt werden können. Der Patient bestätigt über die Patienten-App täglich die Einnahme der Medikamente. Ziel ist es, die Therapietreue der Patienten zu erhöhen.

wendigen Daten als auch die Datenqualität. So seien in den vergangenen Jahren Zielsetzung und Dokumentationsumfang von Registern erweitert worden. Auch sei insbesondere die zunehmende Dokumentation klinischer Informationen in Registern, die für die Beschreibung von Patientenpopulationen, Interventionen (einschließlich Komparatoren) und Endpunkten (PICO) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, in diesem Zusammenhang relevant. Ebenso sei bei prinzipieller Erweiterbarkeit eines Registers auch die Kombination mit einer ergänzenden studienindividuellen Datenerhebung für die jeweilige Registerstudie denkbar.

Konzeptionell ist es dem IQWiG wichtig, zwischen Registern (aktive, prospektive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen) und Studien in diesen Registern (Registerstudien) zu unterscheiden. Grundsätzlich seien in Registern nicht interventionelle

und interventionelle vergleichende Studien möglich und könnten sowohl vergleichende Studien ohne Randomisierung als auch mit Randomisierung durchgeführt werden.

Zur Beschreibung der Anforderungen an die Datenqualität in Registern werden mehrere nationale und internationale Leitlinien, Übersichten und Positionspapiere angeführt, die in ihren Grundzügen in weiten Teilen übereinstimmen würden. Letztlich sei jedoch nicht entscheidend und auch nicht erforderlich, dass alle dort genannten Maßnahmen vollständig umgesetzt sind, sondern dass die für die konkrete Fragestellung relevanten Daten in einer solchen Qualität vorliegen, damit die Auswertungen im Rahmen einer Registerstudie ausreichend sicher interpretierbar sind. Um dies zu gewährleisten, ließen sich verschiedene Kategorien von Kriterien zur Datenqualität eines Registers unterscheiden (s. Tab. 2).

Im Rahmen der Eignungsprüfung eines spezifischen Registers, regt das IQWiG an,

sollte mithilfe dieser Kriterienliste für die jeweilige konkrete Fragestellung evaluiert werden, ob und in welchem Ausmaß die einzelnen Kriterien erfüllt sind, welchen Einfluss eine mögliche Nichterfüllung auf die Ergebnisqualität vermutlich hat, und ob im Rahmen einer registerbasierten Studie eventuelle Defizite in einem für die Beantwortung der Fragestellung sinnvollen Rahmen und mit vertretbarem Aufwand korrigiert werden können. Aus den Interviews mit den Registerbetreibern (Tab. 3) habe sich nämlich ergeben, dass die Eignung des jeweiligen Registers für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Regel nicht pauschal zu beantworten ist, sondern von der konkreten Fragestellung abhängt. Die Register seien jedoch zumeist technisch und organisatorisch darauf vorbereitet, ggf. notwendige Erweiterungen des Datensatzes zu implementieren. Aus den Interviews ließen sich zudem verschiedene förderliche und hinderliche Faktoren für einen Registerbetrieb ableiten. So schreiben die Autoren (Sascha Abbas, Ralf

**Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnaher Datenerhebungen**

Kategorie	Qualitätskriterien
Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)</li> <li>• Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern</li> <li>• Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch</li> <li>• Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung</li> <li>• Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten</li> <li>• SOP-System zur Datenerhebung</li> <li>• Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])</li> <li>• Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register</li> <li>• Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers</li> <li>• Nachhaltige Finanzierung</li> </ul>
Allgemeine Kriterien, die regelmäßig für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen</li> <li>• Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)</li> <li>• Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)</li> </ul>
Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)</li> <li>• Verwendung valider Standard-Ehebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)</li> <li>• Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)</li> <li>• Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen</li> </ul>
Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe</li> <li>• Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)</li> <li>• Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte</li> <li>• Richtigkeit der Daten</li> <li>• Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder</li> <li>• Datenkonsistenz über die Zeit</li> </ul>

**Tab. 2:** Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnaher Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Legende: 1 = Die genannten Kriterien sind wichtige Kriterien der Datenqualität, jedoch nur fragestellungsbezogen zu beurteilen. Zum einen beziehen sich z. B. „Richtigkeit der Daten“ und „Datenkonsistenz über die Zeit“ nur auf die Daten, die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Zum anderen bezieht sich „Repräsentativität der Stichprobe“ nur auf die für die Fragestellung relevante Population, nicht jedoch auf die gesamte Registerpopulation. ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; SOP = Standard Operating Procedure.

## Zitationshinweis

Stegmaier, P.: „Register für Nutzenbewertungen prinzipiell möglich“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 14-19.; doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2208

Bender, Raphaela Gorris, Elke Hausner, Katharina Hirsch, Thomas Kaiser, Stefan Lange, Jörg Lauterberg, Guido Skipka, Beate Wieseler, Jürgen Windeler), dass sich daraus und allgemein aus den Ergebnissen der Interviews Handlungsempfehlungen für Registerbetreiber, Verantwortliche für Registerstudien sowie Entscheidungsträger im Gesundheitswesen und in der Politik ableiten lassen. <<

## Mit diesen Registerbetreibern und Sachverständigen führte das IQWiG Interviews

	Registername	Gesprächspartner (Affiliation)
1	Bayerisches Krebsregister des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und des Tumorzentrums Regensburg	Monika Klinkhammer-Schalke (DNVF; Tumorzentrum Regensburg), Brunhilde Steinger (Tumorzentrum Regensburg), Vinzenz Völkel (Tumorzentrum Regensburg)
2	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) der iOMEDICO	Frank Griesinger (Pius-Hospital Oldenburg; AIO e. V.), Martina Jänicke (iOMEDICO), Martin Sebastian (Universitätsklinikum Frankfurt; AIO e. V.)
3	Deutsches Mukoviszidose Register des Mukoviszidose e. V.	Manuel Burkhart (Deutsches Mukoviszidose Register), Lutz Nährlich (Justus-Liebig-Universität Gießen; Deutsches Mukoviszidose Register), Miriam Schlangen (Mukoviszidose e. V.)
4	Deutsches MS-Register der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG)	David Ellenberger (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V.), Alexander Stahmann (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V.)
5	Patientenregister der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Nicolaus Kröger (EBMT; Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg)
6	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT), Register des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ)	Anne Regierer (DRFZ), Anja Strangenfeld (DRFZ), Angela Zink (DRFZ)
<b>Epidemiologisch-biometrische Gesprächspartner</b>		
7	Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf; Wissenschaftlicher Beirat des IQWiG	Oliver Kuß
8	Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke	Rolf Lefering
9	Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin Mainz	Claudia Spix

**Tab. 3:** Geführte Interviews mit Registerbetreibern und biometrischen Sachverständigen. Legende: AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.; DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V.; DNVF: Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung; DRFZ: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; IFOM: Institut für Forschung in der operativen Medizin; iOMEDICO: International Organisation of Medical Oncology; MS: multiple Sklerose; RABBIT: Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie.

## „Besser spät als niemals“\*

>> Mit dem am 10. Januar 2020 vom IQWiG vorgelegten Rapid Report zum Einsatz von Registern im Zuge der Nutzenbewertung ist ein wichtiges Etappenziel erreicht. Das an sich ist schon bemerkenswert. Wer die bisherige Haltung, insbesondere die des derzeitigen Leiters des Instituts, Jürgen Windeler, kennt, weiß warum. Dennoch zeigt die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Thema, dass das IQWiG – wenn auch getrieben durch den entsprechenden Auftrag des G-BA vom 2. Mai 2019 – willens ist, sich auf immerhin 151 Seiten nicht nur mit dem Thema zu beschäftigen, sondern auch zu einem ziemlich eindeutigen Ergebnis zu kommen. Dieses mündet in der Erkenntnis Windelers, dass „die Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln absehbar möglich“ ist; wobei er einschränkt, dass dies „allerdings vorerst neben studienindividuellen Datenerhebungen nur über Datenerhebungen in Registern“ möglich sei.

Dass diese Erleuchtung weit länger gedauert hat, als vorgegeben (das Ergebnis sollte dem G-BA schon am 31. Oktober letzten Jahres vorliegen), ist der Komplexität des Themas geschuldet. Man könnte aber auch mit Titus Livius\* sagen: „Besser spät als niemals.“

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung, 2006 in Berlin gegründet, weiß das besser als jeder andere: Seit 2010, also seit immerhin einer ganzen Dekade, beschäftigt sich das DNVF in seinen Memoranden mit diesem Themenkreis: zuerst in Memorandum III (Teil 2): Register für die Versorgungsforschung & Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung, dann im Memorandum Register für die Versorgungsforschung als vertiefende Publikation zu Memorandum III (Teil 2) und schließlich

mit dem Update 2019 zum Memorandum Register.

Alleine das zeigt, wie komplex die Auseinandersetzung mit Registern ist, die eben viel mehr sind, als bloße Sammlungen irgendwelcher Daten: Wer qualitative Aussagen mit und aus Registern ziehen will, muss vor dem ersten eingegebenen Datensatz genau wissen, was zu tun ist, um Qualität erzeugen zu können. Dazu gehört ganz selbstverständlich, was auch jetzt das IQWiG fordert, das DNVF indes schon lange beschrieben hat, dass natürlich nicht nur ein systematisches Datenmanagement-Konzept, sondern auch ein Registerprotokoll vorliegen, die Dokumentationszeitpunkte erhoben und dokumentiert sein müssen und vieles, vieles andere mehr – alles exakt nachzulesen im DNVF-Register-Memorandum. Und jetzt eben auch im Rapid Report des IQWiG.

Das nächste Ziel muss es nun sein, wissenschaftlich aufzuarbeiten, wie und in welcher Form auch andere Real-World-Daten – etwa die der Kassenabrechnungsdaten, aus Patientenakten oder Apps – so genutzt werden können, dass auch aus diesem Datenschatz evidenter Nutzen entsteht. Hier reichen wir allen die Hand, mit uns gemeinsam daran mitzuarbeiten. <<

## Kommentar



Prof. Dr. Prof. h.c. Dr. h.c. Edmund A.M. Neugebauer  
Präsident der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane und Mitglied des Vorstands des DNVF e.V.

Kick-off-Workshop des TMF e. V. zum Start der BMBF-geförderten Register der Versorgungsforschung

## Modellhafte Register in der Versorgungsforschung gestartet

Anfang dieses Jahres fand in Berlin der Kick-off-Workshop des TMF e. V. zum Start der Realisierungsphase der BMBF-geförderten modellhaften Register der Versorgungsforschung statt. Mit einem Fördervolumen von 13,5 Mio. Euro gehen sechs BMBF-geförderte modellhafte Register der Versorgungsforschung in die Umsetzung ihrer innovativen Vorhaben: Fever App, HerediCaRe, ParaReg, RECUR, SOLKID-GNR-Lebendspende-Register und das TOFU-Register hatten sich in der letzten Runde gegen 13 Bewerbungen in einem Auswahlverfahren durchgesetzt. Ziel der geförderten Projekte ist es laut TMF, neue, patientenbezogene Register zu wichtigen Fragen der Versorgungsforschung aufzubauen. Dazu müssen sie hohe Qualitätsstandards erfüllen und Modellcharakter haben.

>> „Die modellhaften Register in der Versorgungsforschung sind sechs Fördermaßnahmen, die in keiner Weise in Konkurrenz zueinander stehen und die sich vollumfänglich unterstützen und voneinander lernen können“, begrüßte der wissenschaftliche Referent im Begleitprojekt der Fördermaßnahme, Dr. Roman Siddiqui von der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF e. V.) die Registervertreter auf dem Kick-off-Workshop in Berlin.

Im Zentrum der gemeinsamen Treffen stand laut Siddiqui vor allem der gemeinsame



Die Teilnehmer des TMF-Kick-off-Workshops (v. l. n. r.): Sebastian C. Semler (TMF e. V.), Dr. Roman Siddiqui (TMF e. V.), Raphael Scheible (Uniklinik Freiburg), Friederike Praus (Universitätsklinikum Freiburg), Dr. Jeannine Wegner (Universitätsklinikum Münster), PD Dr. Christoph Engel (Universität Leipzig), Sonja Harkener (Universitätsklinikum Essen), Prof. Dr. Rita Schmutzler (Uniklinik Köln), PD Dr. Ekkehart Jenetzky (Universität Witten/Herdecke), Prof. Dr. David Martin (Universität Witten/Herdecke), Dr. Silke Schwarz (Universität Witten/Herdecke), PD Dr. Rüdiger Rupp (Universitätsklinikum Heidelberg), Jeany Q. Li (Universität Bonn), Prof. Dr. Jürgen Stausberg (Universitätsklinikum Essen). © TMF e. V.

### Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1901  
**Fördersumme:** 4.929.825 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2024  
**Projektleitung:** Prof. Rita Schmutzler, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum, Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Köln  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/heredica-re-aufbau-eines-nationalen-registers-zur-evaluierung-und-verbesserung-risiko-9012.php>

### HerediCaRe-(gister)

>> 27 Prozent der Brustkrebs- und 22 Prozent der Eierstockkrebsfälle sind mit erblichen Faktoren assoziiert. Der klinische Nutzen von Präventionsprogrammen ist aber bislang unklar. PD Dr. Christoph Engel, Universitätsklinikum Leipzig, stellte im Workshop die Pläne für das bundesweite patientenorientierte Register für familiären Brust- und Eierstockkrebs HerediCaRe vor, welches in Zusammenarbeit mit zertifizierten Krebszentren, einer zentralen Kerneinheit für Dokumentation und Biostatistik, den GKV, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Selbsthilfegruppe BRCA aufgebaut wird.

Das Register hat das Ziel, Daten über die Ausprägung genetischer Tumoruntertypen zu sammeln. Diese sollen es erlauben, den klinischen Nutzen von risikoangepassten vorbeugenden und behandelnden Maßnahmen wissenschaftlich zu beurteilen. Das Register dient der Evaluation des klinischen Nutzens von

risiko-adjustierten Präventionskonzepten und ist ein Use Case für die Implementierung weiterer strukturierter und qualitätskontrollierter onkologischer Programme z. B. bei Darm- und Prostatakrebskrankungen.

Die Ergebnisse des Registers sollen in ein Ausbildungsprogramm zur Verbesserung der Risikobewertungskompetenz von Ärztinnen und Ärzten, genetischen Beraterinnen und Beratern sowie Patientinnen und Patienten münden.

Das Datenschutzkonzept wurde mit Beratung der TMF im Juli 2019 erstellt und im Sommer 2019 am Standort der Projektleitung eingereicht. <<

### Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1902  
**Fördersumme:** 2.413.715 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2024  
**Projektleitung:** Prof. Dr. Martin Schönthaler, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Department Chirurgie, Klinik für Urologie, Sektion Urotechnologie, Freiburg  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/recur-aufbau-eines-nationalen-registers-fur-rezidivierende-steinerkrankungen-des-oberen-9235.php>

### RECUR-Register

>> Friederike Praus vom Universitätsklinikum Freiburg berichtete für RECUR, das bundesweite, prospektive, longitudinale Register für rezidivierende Steinerkrankungen des oberen Harntraktes. Das Register nutzt die Potenziale der Medizininformatik-Initiative, indem es eine digitale Verknüpfung mit Daten aus der Versorgung herstellt. Das modellhafte Register unter Leitung von Prof. Dr. Martin Schönthaler, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, speist die Daten aus den Krankenhausinformationssystemen der teilnehmenden Zentren im MIRACUM-Konsortium ein und kombiniert die Datenerhebung mit einer Patienten-App.

Das Register ist dezentral angelegt; die Datenbank wird erst aktiviert, wenn wissenschaftliche Fragen erhoben und gezielte Abrufe ausgelöst werden. Die Daten selbst liegen in der Cloud. Ziel von RECUR sei es, erstmals den Zusammenhang zwischen

den medizinischen Daten (Patientencharakteristika, Behandlungsdaten), patientenrelevanten Ergebnissen (z.B. Lebensqualität) und gesundheitsökonomisch bedeutsamen Variablen (z.B. Krankheitstage) auszuwerten. Das geplante Register soll dabei helfen, die Patienten zu identifizieren, die am meisten von spezifischen Behandlungen und vorbeugenden Maßnahmen profitieren. Bis RECUR umgesetzt werden kann, müssen noch die offenen Fragen der Patienteneinwilligung in MIRACUM geklärt werden. Ein Datenschutzkonzept liegt vor und eine Betaversion der Patienten-App ebenfalls. <<

## TOFU-Register

>> Eine nicht-infektiöse Uveitis ist eine seltene Entzündung der Gefäßhaut des Auges, die zu dauerhaften Schädigungen des Auges und einem Sehverlust bis hin zu einer Erblindung führen kann. Die Erkrankung ist chronisch und viele Betroffene benötigen daher eine langfristige immunmodulierende Therapie. Jeany Q. Li von der Universität Bonn berichtete in ihrem Vortrag auf dem Kick-off-Workshop, dass das TOFU-Register die Krankheitsverläufe von Patienten mit nicht-infektiöser Uveitis untersucht, um zur Evidenzentwicklung in der Durchführung einer immunmodulierenden Therapie beizutragen und langfristig die Leitlinienentwicklung zu unterstützen. Auf diesem Weg sollen Behandlungsergebnisse verbessert und unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie, Kosten der Behandlung, krankheitsbedingte Ausfälle und Operationen wegen Komplikationen der Entzündung redu-

ziert werden. Es werden nicht nur Daten an den behandelnden Zentren erfasst, sondern die Patientinnen und Patienten werden auch direkt eingebunden und erfassen selbst Daten zu Nebenwirkungen der Therapie und ihrer Lebensqualität.

All dies werde hochqualitative Daten und den Nachweis dazu liefern, wie eine immunmodulierende Therapie bei nicht-infektiöser Uveitis am besten durchzuführen ist.

Derzeit initiiert TOFU die teilnehmenden Zentren und hat die Patientenrekrutierung angestoßen. <<

## Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1903  
**Fördersumme:** 2.611.711 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2024  
**Projektleitung:** Univ.-Prof. Dr. Robert Finger, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Augenklinik, Bonn  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/tofu-register-zu-behandlungsoptionen-bei-nicht-infektiöser-uveitis-9236.php>

## ParaReg-Register

>> In Deutschland unterscheiden sich die Behandlungspfade von Rückenmarksverletzten in Abhängigkeit von inneren/krankheitsspezifischen und äußeren Faktoren erheblich. Bis heute ist nicht geklärt, inwieweit innere (Läsionsschwere und -höhe, Ätiologie, Begleiterkrankungen, Geschlecht, sozio-ökonomischer Status etc.) und äußere Faktoren (Behandlungspfad, Kostenträger, Verfügbarkeit einer lebenslangen, querschnittspezifischen Nachsorge, Umfang der poststationären Pflege etc.) zu einem verbesserten Behandlungsergebnis mit weniger Folgekomplikationen und stationären Wiederaufnahmen führen. Das webbasierte Modellregister ParaReg zum lebenslangen Monitoring von querschnittgelähmten Patienten möchte bundesweit die akute und postakute Versorgung der Betroffenen erfassen und die unterschiedlichen Behandlungspfade in den Spezialzentren durch eine patientenzentrierte Dokumentation im Hinblick etwa auf medizinische, neurologisch-funktionelle und soziale Parame-

ter vergleichen. Ziel sei es, langfristig die Versorgung, die Therapieplanung und die Steuerung des Behandlungspfad unter Berücksichtigung der Kosteneffizienz zu verbessern, erläuterte Projektleiter Prof. Dr. Rüdiger Rupp vom Universitätsklinikum Heidelberg. Bei einer Subpopulation werde mithilfe von Aktivitätstrackern untersucht, inwieweit eine Verschlechterung der Mobilität von Querschnittsgelähmten als Marker für ein vorliegendes Problem dienen kann.

Im Februar 2020 war die Implementierung von ParaReg abgeschlossen und die Beta-Tests an den Zentren des ParaReg-Leitungscommittees begannen. <<

## Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1904  
**Fördersumme:** 327.175 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2022  
**Projektleitung:** Prof. Dr. -Ing. Rüdiger Rupp, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Departm. Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Heidelberg  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/parareg-aufbau-eines-web-basierten-registers-zum-lebenslangen-monitoring-von-9013.php>

## FieberApp-Register

>> Derzeit hat die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin zur Behandlung von Fieber keine ausreichende Datenbasis und eine Gabe von Medikamenten wird sehr frühzeitig empfohlen. Dies erläutern die Leiter der FieberApp, Prof. Dr. David Martin und PD Dr. Ekkehart Jenetzky, beide von der Universität Witten/Herdecke. Die FieberApp möchte Daten zu Fieber erheben sowie Eltern, Praxen und Krankenhäuser im Umgang mit Fieber schulen. Weiterhin sollen Qualitätsstandards für die Behandlung entwickelt und die Kommunikation zwischen Ärzten und Eltern unterstützt werden. Dafür setzt sie unter anderem auf Daten, die von den Eltern der betroffenen Patienten selbst erfasst werden, um so ein interaktives, appbasiertes Register zu schaffen.

Die App ist, so Martin und Jenetzky auf dem Kick-off-Work-

shop, seit September 2019 im App Store erhältlich und kann nur von betroffenen Familien genutzt werden, die in Praxen auftauchen.

Die Möglichkeit zur Nutzung der FieberApp wird den Familien randomisiert zugewiesen. Derzeit wurden 382 Familien-Codes zur Nutzung der App vergeben. Diese Familien haben 593 Kind-Profile angelegt und 452 Fieberphasen dokumentiert (Stand 15.1.2020). <<

## Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1905  
**Fördersumme:** 2.048.605 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2024  
**Projektleitung:** Prof. Dr. David Martin, Private Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Lehrstuhl für Medizintheorie, Integrative und Anthroposophische Medizin, Herdecke  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/fieberapp-register-aufbau-eines-registers-zur-information-und-selbstdokumentation-der-9014.php>  
 phspenders-das-deutsche-nationale-register-9015.php

## SOLKID-GNR-Register

>> Dr. Jeannine Wegner vom SOLKID-GNR-Register betonte in ihrem Vortrag auf dem Kick-off-Workshop die unzureichende Datenlage zum Outcome von Lebendnieren Spendern im deutschen Gesundheitssystem auf körperlicher und psychosozialer Ebene. Eine prospektive interdisziplinäre Analyse medizinischer, chirurgischer und psychosozialer Aspekte der Lebendnierenspende sei für die Risikoabschätzung, Aufklärung und die Entwicklung spendenzentrierter Versorgungsstrategien und -standards dringend erforderlich.

Das zentrale Ziel des SOLKID-GNR-Registers ist die Risikoabschätzung zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse und des Überlebens der Spender. Außerdem werden umfangreiche Informationen zur Lebendnierenspende für Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem bereitgestellt. Hierdurch soll die Bereitschaft

und das Vertrauen in die Lebendspende gesteigert werden. Dazu werden Spender und medizinisches Fachpersonal tabletbasiert über eine App an deutschlandweit 38 Transplantationszentren befragt. Die Datenerhebung erfolgt jährlich, um im Langzeitverlauf „den Spender möglichst lebenslang zu begleiten“, erläutert Wegner. Die Daten werden im Zentrum für Informationsverarbeitung pseudonymisiert und die PIDs über eine Mainzliste an das Studienzentrum zurückgegeben. Pseudonymisierungsserver und Datenserver werden strikt getrennt. <<

## Förderangaben

**Kennzeichen:** 01GY1906  
**Fördersumme:** 2.204.602 Euro  
**Förderzeitraum:** 2019 – 2024  
**Projektleitung:** Prof. Dr. Barbara Suwelack, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik, Münster  
**Link:** <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/solkid-gnr-die-sicherheit-des-lebendnieren-spenders-das-deutsche-nationale-register-9015.php>

Erfahrungsaustausch zu Datenschutz- und ethischen Fragen sowie zur Datenqualität und IT-Implementierung. „Unter dem Dach der TMF e.V. stehen zu allen diesen Themen Experten und Arbeitsgruppen zum Austausch, zur Beratung und zur gemeinsamen Vernetzung zur Verfügung“, so Siddiqui.

Der Geschäftsführer der TMF e.V., Sebastian C. Semler, berichtete zu Beginn des Workshops über das im Frühjahr 2020 anstehende „Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“ im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Er warb dafür, dass sich die geförderten Register an der anstehenden Expertenbefragung beteiligen. Ziel sei es, eine nationale und internationale Übersicht und Bewertung medizinischer Register zu erarbeiten und ein tieferes Verständnis über derzeitige Rahmenbedingungen und Hürden für eine breite Nutzung der Register zu erhalten. Weiterhin sollen Qualitäts- und Bewertungskriterien für Register entwickelt und Empfehlungen für eine Weiterentwicklung der deutschen Registerlandschaft gegeben werden.

Welchen Nutzen die Medizininformatik-Initiative (MII) für Register in der Datenerhebung zukünftig haben können, erläuterte Dr. Thomas Wendt, Universitätsklinikum Leipzig, am Beispiel des SMITH-Konsortiums. In der MII werden an Universitätskliniken und Partnereinrichtungen Datenintegrationszentren aufgebaut und vernetzt. In diesen Zentren würden die Voraussetzungen geschaffen, um Forschungs- und Versorgungsdaten standortübergreifend verknüpfen zu können. Bisher seien eine übergreifende Muster-Nutzungsordnung entwickelt und ein Kerndatensatz definiert worden. Dieser stehe zukünftig für Daten auf Basis spezifischer Spezifikationen zur Verfügung. In der AG Interoperabilität werden, so Wendt, interoperable Standards für den Datenaustausch definiert. Voraussetzungen für die Datenbereitstellung sei, dass ein Data Use and Access Verfahren definiert ist.

Problematisch sei nach Worten Wendts derzeit noch die Umsetzung eines Broad Consent für die Nutzung der Daten. Wendt rief dazu auf, die Interessenlagen der Register zusammenbringen und gemeinsam in der Medizininformatik-Initiative zu adressieren.

Am 14. Mai plant der TMF e.V. einen Open Space Experten-Workshop zur Anhörung der Ergebnisse der Expertenbefragung, auch sollen so weitere Impulse aus der Community einfließen können. <<

## „Nachhaltige Finanzierung der Register dringend erforderlich“

>> Der Mukoviszidose e.V. – bereits seit 1995 Betreiber eines Patientenregisters, mit dem Ziel, die Versorgungssituation von Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose – CF) zu verbessern – war als einer von wenigen Registerbetreibern (s. S. 19) in die Beratung zum aktuellen Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eingebunden. „Das Deutsche Mukoviszidose-Register ist ein wertvoller Datenschatz, weil es die einzige Quelle in Deutschland ist, die umfassende Daten über die Versorgungs- und Gesundheitssituation von CF-Patienten bietet“, erläutert Dr. Miriam Schlangen, in der Geschäftsführung des Mukoviszidose e.V. verantwortlich für den Fachbereich Forschung, Therapieförderung und Gesundheitspolitik.

Über 6.000 Mukoviszidose-Patienten aus 90 betreuenden CF-Ambulanzen sind im Deutschen Mukoviszidose-Register dokumentiert. Der Wunsch der Registerbetreiber ist es, alle der geschätzten 8.000 CF-Patienten in Deutschland ins Register aufzunehmen, um die bundesweite Versorgungssituation für die seltene Stoffwechselerkrankung möglichst umfassend abzubilden. „Das Besondere am Deutschen Mukoviszidose-Register ist, dass es vollständig von einer Patientenorganisation getragen und finanziert wird – und das mit einem so hohen Qualitätsstandard und einer über 20-jährigen Entwicklungs- und Dokumentationsgeschichte“, so Schlangen.

Für viele Zielgruppen sei die Datensammlung des Deutschen Mukoviszidose-Registers mittlerweile unverzichtbar für die tägliche Arbeit: Die teilnehmenden CF-Ambulanzen nutzen sie als Werkzeug zur Qualitätskontrolle, wissenschaftliche Arbeitsgruppen für neue Forschungsprojekte und pharmazeutische Unternehmen für die erforderlichen Studien zur Arzneimittelsicherheit – so laufen aktuell gerade zwei Pharmakovigilanzstudien mit den Firmen Chiesi und Vertex.

Nach der positiven Einschätzung des IQWiG in Bezug auf Registerdaten könnte das Deutsche Mukoviszidose-Register künftig auch eine wichtige Rolle bei Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren spielen. Denn gerade bei der Zulassung von Medikamenten gegen seltene Erkrankungen sind Register eine wichtige Quelle, da die Datenlage hier oft unzureichend ist. Den im Rapid Report des IQWiG definierten Qualitätskriterien, denen Registerdaten genügen müssen, um für eine Nutzenbewertung in Frage zu kommen, entspreche das Deutsche Mukoviszidose-Register

bereits heute. „Wir sind stolz darauf, dass wir bereits eine große Bandbreite an klinischen und patientenrelevanten Variablen erheben, die für das Aufsetzen von Registerstudien erforderlich sind“, erklärt Schlangen. Auch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sieht im Deutschen Mukoviszidose-Register ein Best Practice-Beispiel für Patientenregister: Es ist aktuell in ein vom BMG in Auftrag gegebenes Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit eingebunden.

Um die hohe Datenqualität auch künftig gewährleisten zu können, wünscht sich der Mukoviszidose e.V. als Registerbetreiber genauso wie Prof. Dr. Jürgen Windeler, Leiter des IQWiG, Verbesserungen bei den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen für Patientenregister: „Es müssen dringend Strukturen geschaffen werden, die es ermöglichen, schnell geeignete Daten zu generieren. Hier wäre eine nachhaltige Finanzierung der Register dringend erforderlich, auch um die Qualität der Daten zu sichern“, so Windeler in einem Interview mit dem „Deutschen Ärzteblatt“ (Dtsch Arztebl 2020; 117(4): A-127). <<

## AIHTA gegründet

>> Am 1. März 2020 nahm in Österreich das neu gegründete und unabhängige Austrian Institute of Health Technology Assessment (AIHTA) seine Tätigkeit auf. Hervorgegangen ist es aus den Aktivitäten des Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA). Das AIHTA ist künftig verantwortlich für wissenschaftliche Daten und Evaluationen von medizinischen Interventionen (Arzneimitteln, chirurgischen Verfahren, Großtechnologien wie Strahlengeräten), die dem österreichischen Gesundheitswesen als Entscheidungshilfen dienen sollen.

Dabei steht der effiziente und angemessene Ressourceneinsatz im Gesundheitswesen im Fokus der Tätigkeit des 18-köpfigen Teams des Instituts, das von Priv. Doz. Dr. Claudia Wild als Direktorin geleitet wird. Anlässlich des Gründungs-Festakts in Wien gaben zum einen internationale Top-Experten Einblicke in aktuelle Themen der evidenzbasierten Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen, während zum anderen Kollegen aus Österreich die 14 erfolgreichen Jahre des LBI-HTA Revue passieren ließen und einen Ausblick auf die Leistungen des AIHTA gaben. <<



## FACHSYMPOSIUM | 21. September 2020

### »Innovationen durch Digitalisierung«

- Digitalisierung im Gesundheitswesen – Herausforderungen, Pläne und digitale Vorhaben in GKV und PKV
- Digitale Transformation – Viel mehr als Internet und Co.
- Innovationen in der Versorgung
- Chancen und Risiken von Gesundheitsapps
- Blitzlichtrunde – Start-ups stellen sich vor

[www.gesundheitsforen.net/digitalisierung](http://www.gesundheitsforen.net/digitalisierung)



## FACHSYMPOSIUM | 02. November 2020

### »Entlassmanagement«

- Aktuelle Entwicklungen des Rahmenvertrages
- Prozessoptimierung aus Sicht aller Akteure
- Herausforderungen und Lösungen
- Ausblick

[www.gesundheitsforen.net/entlassmanagement](http://www.gesundheitsforen.net/entlassmanagement)

Unsere Forenpartner erhalten Vergünstigungen auf die Veranstaltungsteilnahme. Treten Sie in unser Netzwerk ein und profitieren Sie von unseren Vorteilen.

Gesundheitsforen Leipzig GmbH  
Hainstraße 16  
04109 Leipzig



Serie (Teil 24): Der Lehrstuhl für Versorgungsforschung an der Fakultät für Gesundheit im Department für Humanmedizin der Univ. Witten/Herdecke

## Offen für verschiedene Perspektiven

Die Universität Witten/Herdecke ist schon etwas ganz Besonderes. Zum einen ist sie – gegründet 1982 – die älteste deutsche Privatuniversität mit medizinischem Lehrbetrieb und zum anderen als einzige nicht-staatliche Volluniversität Mitglied der Hochschulrektorenkonferenz. Und zum dritten hat sie einen auf das anthroposophisch und humanistisch-humboldtsche Bildungsideal zurückgehenden Forschungsschwerpunkt, der sich auch im 2009 etablierten Lehrstuhl für Versorgungsforschung widerspiegelt: die „integrative und personalisierte/personenzentrierte Gesundheitsversorgung“. Aktueller Lehrstuhlinhaber ist Prof. Dr. PH Patrick Brzoska, MSc., EMPH, der 2018 auf Prof. Dr. med Max Geraedts M.San folgte. Dieser war dem Ruf an die Philipps-Universität Marburg gefolgt, an der er schon 2016 das Institut für Versorgungsforschung und Klinische Epidemiologie übernommen hatte (s. MVF 01/19).

>> Brzoska ist wie sein Vorgänger nicht nur einer der knapp 50 Lehrstuhlinhaber an der Fakultät für Gesundheit der Universität Witten/Herdecke, sondern gleichzeitig auch Sprecher des am 19. Oktober 2006 ins Leben gerufenen Interdisziplinären Zentrums für Versorgungsforschung. Das IZVF zeichnet sich durch eine interfakultäre Struktur aus, denn als Mitglieder sind nicht nur die Vertreter der Departments der Fakultät für Gesundheit der Universität Witten/Herdecke eingebunden, sondern es wird entsprechend seiner fachübergreifenden Ausrichtung auch von allen anderen Fakultäten der Universität getragen. Ziel des IZVF ist es, inhaltlich und organisatorisch die Versor-

gungsforschung zu koordinieren. Das bedeutet, dass zum einen die an der Universität vorhandenen, sehr vielfältigen Kompetenzen und Aktivitäten der hier tätigen Wissenschaftler sowie Forschungsprojekte aus dem Gebiet der Versorgungsforschung gebündelt und vernetzt werden. Zum anderen wird die Zusammenarbeit untereinander gefördert, indem die Kultur eines interdisziplinären und interprofessionellen fachlichen Diskurses über wissenschaftliche Methoden und Forschungsdesigns in Kolloquien gepflegt wird. Die Ergebnisse sollen dann über systematische Lehrangebote, Workshops und Präsentationen von Forschungsergebnissen den Diskurs in der Universität beflügeln,



**Prof. Dr. PH Patrick Brzoska, MSc., EMPH**

ist seit 1. Oktober 2018 Inhaber des Lehrstuhls für Versorgungsforschung an der Fakultät für Gesundheit im Department für Humanmedizin der Universität Witten/Herdecke

### Werdegang:

6/2018 – 9/2018: Juniorprofessor und Leiter der Nachwuchsforschungsgruppe „Demographieorientierte Versorgungsforschung“ an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät; 10/2014 – 5/2018: Juniorprofessor für Epidemiologie, Positive Bewährungsevaluation (07/2017) an der Technischen Universität Chemnitz, Fakultät für Human- und Sozialwissenschaften, Institut für Soziologie; Leiter der Abt. Epidemiologie; 12/2008 – 9/2014: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Abt. Epidemiologie & International Public Health

### Studium:

2009 – 2013: Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Promotionsstudiengang „Doctor of Public Health“; 2006 – 2008: Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Studium Public Health (MSc): Zusatzqualifikation European Master of Public Health im Sept. 2009; 2003 – 2006: Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Studium der Gesundheitskommunikation/Health Communication (BSc)



aber auch in die außeruniversitäre Fachöffentlichkeit und in die Gesundheitspolitik getragen werden.

Der seit 2018 von Patrick Brzoska geleitete Lehrstuhl für Versorgungsforschung untersucht, wie Gesundheitssysteme und ihre Komponenten funktionieren. Im Mittelpunkt steht die Frage, welche Faktoren die Qualität der medizinischen Versorgung beeinflussen. Eng in das IZVF eingebunden, wird insbesondere mit den klinischen Lehrstühlen sowie dem Department für Pflegewissenschaft, aber auch der wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät kooperiert. „Hier gibt es auch Forschung in Bereichen, die anderswo nicht so stark ausgeprägt sind“, sagt Brzoska dazu. Dies reicht sogar bis hin ins Anthroposophische und selbst bis hin zu Naturheilverfahren. Denn, so Brzoska: „Man ist offen für verschiedene Perspektiven.“

Den seit jeher bestehenden Forschungsschwerpunkt der patientenzentrierten Versorgung hat Patrick Brzoska mit seinem eigenen Forschungsschwerpunkt, der eher von der Versorgungsepidemiologie geprägt ist, ergänzt und erweitert – unter anderem um den Themenbereich Diversität.

Gemeint ist damit aber nicht nur Migration, sondern das Metathema dahinter, das da lautet: „Wie kann die Gesundheitsversorgung auf die zunehmende Vielfalt der Bevölkerung eingestellt oder besser ausgerichtet werden?“ Hier spielt natürlich auch das Thema Migration eine Rolle, aber eben nicht nur. Dazu Brzoska: „Gesundheitsversorgung wird durch vielfältige Aspekte geprägt, da sich unsere Bevölkerung auch durch verschiedene Merkmale und Sozialisierungen auszeichnet, die wiederum mit bestimmten Anforderungen an die Versorgung einhergehen.“ Dies erfordert hohe diversitätssensible Handlungskompetenzen, immer ergänzt durch entsprechende Tools, die es Ärzten und anderen Health Professionals erlauben, besser mit ihren Patienten kommunizieren zu können.

Genau um diesen Themenkreis geht es im Wittener Lehrstuhl für Versorgungsforschung. Der Lehrstuhl widmet sich dem aus einer versorgungs- und sozialegpidemiologischen Perspektive, indem unter Anwendung von Mixed-Method-Ansätzen untersucht wird, wie sich Bevölkerungsgruppen in ihrer Gesundheit und in ihrem Gesundheitsverhalten sowie im Hinblick auf die Nutzung und die Ergebnisse von Angeboten der Gesundheitsversorgung unterscheiden.

Dadurch möchte der Lehrstuhl auch einen Beitrag dazu leisten, Mechanismen in der Genese von Ungleichheiten in der Gesund-

heit sowie im Zugang und der Qualität gesundheitlicher Versorgung aufzudecken sowie die Health Literacy der Bevölkerung und die Qualität von Gesundheitsinformationen zu verbessern.“

Dies geschieht mit dem erklärten Ziel, daraus Strategien abzuleiten, mit denen die Gesundheit und Gesundheitsversorgung der Bevölkerung optimiert werden können. „Wir haben festgestellt, dass sich Ergebnisse der Versorgung unabhängig vom Gesundheitszustand zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen unterscheiden können“, erklärt Brzoska, der dies darauf zurückführt, dass viele Versorgungseinrichtungen eben noch nicht ideal darauf ausgerichtet sind, die Versorgungserwartungen einer diversen Bevölkerung zu berücksichtigen.

Die Forschungsinteressen des Lehrstuhls fokussieren dabei auf inhaltlicher Ebene insbesondere auf die Bereiche

- Gesundheit und Gesundheitsversorgung von Menschen mit Migrationshintergrund
- Umgang mit Diversität im Gesundheitssystem
- Chronische Krankheiten, Krankheitsvorstellungen und Krankheitsbewältigung
- Patient-reported Outcomes
- Rehabilitation und Pflege
- International Public Health

Auf der methodischen Ebene befasst sich der Lehrstuhl hingegen mit der Weiterentwicklung epidemiologischer und sozialwissenschaftlicher Methoden der Versorgungsforschung. Diese Weiterentwicklungsarbeit kommt Brzoska heutzutage viel zu kurz, weil oftmals nur inhaltlich ausgerichtete Projekte gefördert werden, so dass „leider die Methodik als solche ein bisschen auf der Strecke bleibt“.

Entsprechend wäre es seiner Meinung nach generell wünschenswert, wenn künftig unterschiedliche Fördergeber, nicht nur der Innovationsfonds mit dem Teil-Schwerpunkt Versorgungsforschung, verstärkt die methodische Forschung unterstützen würden.

Dazu gehört für ihn ganz speziell auch der Methodentransfer, den auch das IZVF vorantreiben möchte. Hierzu soll ein Methodenzentrum gegründet werden. Hier will Brzoska unter anderem das breite, an der Wittener Universität bereits vorhandene Professionalitäts-Spektrum nutzen, das eben nicht nur die Versorgungsforschung beinhaltet, sondern von der Soziologie bis zur Pflegewissenschaft und selbst bis hin zu – an anderen rein medizinisch geprägten Universitäten – eben nicht angebotenen Fächern wie Kultur-

reflexion und Wirtschaft reicht.

In der Lehre ist der Lehrstuhl in den vor-klinischen und klinischen Studienabschnitt des Modellstudiengangs Humanmedizin der Universität Witten/Herdecke eingebunden, der sich seit Gründung der Privatuniversität unter Führung des Gründers und langjährigen Präsidenten, Dr. Konrad Schily (s. MVF 05/17), dem Ziel verschrieben hat, ein breites Spektrum theoretisch-wissenschaftlicher Kenntnisse, praktische Fertigkeiten und ebenso Fähigkeiten zum sozialen Engagement zu lehren.

Im Fokus des Lehrstuhls für Versorgungsforschung steht allerdings vor allem der Querschnittsbereich „Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege“ innerhalb der medizinischen Approbationsordnung. <<



Fabian Erdsiek,  
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

>> Warum studieren Sie am Lehrstuhl für Versorgungsforschung in Witten?

Die Universität Witten/Herdecke bietet eine wertschätzende und kollegiale Arbeitsatmosphäre. Die Fakultät für Gesundheit verfügt durch die enge Anbindung an den Versorgungsalltag und die ausgeprägte Förderung des Bereichs Versorgungsforschung über beste Voraussetzungen für Forschungsprojekte und eine an aktuellen Erkenntnissen ausgerichtete Lehre. Insbesondere die umfangreiche Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ermöglicht ein angenehmes, fokussiertes Arbeiten und den gezielten Kompetenzerwerb.

Was zeichnet in Ihren Augen den Lehrstuhl für Versorgungsforschung aus?

Der Schwerpunkt der Versorgungsforschung am Lehrstuhl ist der ausgeprägte

Bezug auf die Berücksichtigung der Bedarfe und Bedürfnisse unterschiedlicher Zielgruppen. Diversität in der Gesundheitsversorgung ist ein wichtiges Thema im Hinblick auf Versorgungsgerechtigkeit und Nutzerorientierung, das auch in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen wird. Die Einbindung in das IZVF bietet außerdem zusätzliche Möglichkeiten, sich mit anderen Versorgungsforschern auszutauschen und den eigenen Horizont zu erweitern.

#### Mit welchen Thematiken und Fragestellungen sind Sie derzeit beschäftigt?

Mein wesentlicher Schwerpunkt ist aktuell die Untersuchung der Nutzung von Versorgungsangeboten im Bereich der Mundgesundheit bei Menschen mit Migrationshintergrund. Dabei geht es mir vor allem um die Interaktion in der Versorgungssituation selbst, aber auch um mögliche Hindernisse und fördernde Faktoren, die die Nutzung von derartigen Angeboten beeinflussen können. Darüber hinaus beschäftigen wir uns derzeit mit der Diversitätssensibilität von Einrichtungen der Rehabilitation, Pflege und Palliativversorgung.

#### Was möchten Sie persönlich erreichen?

Ungleichheiten in der Versorgung, Nutzungsbarrieren und die vielfach nur in Ansätzen vorhandene Berücksichtigung der Bedürfnisse verschiedener Bevölkerungsgruppen sind zentrale Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung aktuell. In diesem Bereich möchte ich gerne einen Beitrag leisten und Möglichkeiten aufzeigen, eine diversitätssensible und nutzerorientierte Versorgung zu gestalten. <<



Tugba Aksakal MSc.,  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

>> Warum studieren Sie am Lehrstuhl für Versorgungsforschung?

Das Thema Gesundheit und die Gesundheitswissenschaften haben mich schon immer sehr interessiert. Aus diesem Grund habe ich auch Health Communication an der Universität Bielefeld studiert. Die Arbeit am Lehrstuhl für Versorgungsforschung unter Prof. Brzoska ist immer sehr zukunftsorientiert und innovativ. Wir beantragen praxisorientierte Projekte und stoßen auf diese Weise Veränderungsprozesse an, um die Nutzerorientierung in der Versorgung zu erhöhen.

#### Was zeichnet in Ihren Augen den Lehrstuhl für Versorgungsforschung aus?

An der Universität Witten/Herdecke schätze ich vor allem den freundlichen und familiären Umgang miteinander. Sowohl Mitarbeiter/innen aus der Verwaltung als auch von anderen Fakultäten und Disziplinen sind wissbegierig und stets hilfsbereit. Die Kollegen/innen des Lehrstuhls sind einzigartig und wir ergänzen uns in unseren Fähigkeiten und Interessen.

#### Woran arbeiten Sie gerade?

Zurzeit und im Rahmen meiner Promotion beschäftige ich mich mit der Frage, wie die Gesundheitsversorgung durch eine bessere Berücksichtigung der Vielfalt von Versorgungsnutzern bedarfs- und bedürfnisgerechter gestaltet werden kann, beispielsweise indem Barrieren im Zugang zur Versorgung reduziert werden. Eine Möglichkeit dafür ist der Einsatz diversitätssensibler Versorgungsstrategien. Im Rahmen eines aktuellen Projektes arbeite ich u.a. daran, solche Strategien zusammenzustellen, zu bewerten und Handlungshilfen zu entwickeln, die Versorgungseinrichtungen dabei unterstützen, diese Strategien im klinischen Alltag zu nutzen.

#### Was möchten Sie ganz persönlich mit Versorgungsforschung erreichen?

Als Gesundheitswissenschaftlerin sehe ich es als unsere Aufgabe, Problemfelder in der Gesundheitsversorgung aufzuzeigen, Lösungsstrategien zu entwickeln sowie Beschäftigte im Gesundheitswesen dabei zu unterstützen, die Versorgung nutzerorientiert zu gestalten. Daher denke ich, dass ich am Lehrstuhl für Versorgungsforschung genau an der richtigen Stelle bin. <<

#### Link

Hier finden Sie die bereits vorgestellten Versorgungsfor-  
schungsstandorte: [www.m-vf.de/vf-made-in](http://www.m-vf.de/vf-made-in)

#### Bisher in der Serie vorgestellt

- MVF 01/16:** Abteilung Versorgungsepidemiologie und Community Health der Universitätsmedizin Greifswald
- MVF 02/16:** Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung am Univ.-Klinikum Heidelberg
- MVF 05/16:** Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik (SOCIUM) der Universität Bremen
- MVF 06/16:** Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der Dresdner Hochschulmedizin
- MVF 02/17:** Zentrum für Versorgungsforschung Köln (ZVFK) der Universität zu Köln
- MVF 03/17:** Abteilung Versorgungsforschung der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- MVF 04/17:** Institut für Versorgungsfor-  
schung und Gesundheitsökonomie des Univer-  
sitätsklinikums Düsseldorf
- MVF 05/17:** Fachbereich Health Services  
Management der LMU München
- MVF 06/17:** Arbeitsgruppe „Versorgungs-  
forschung und Pflegewissenschaft“ der  
Fakultät für Gesundheitswissenschaften der  
Universität Bielefeld
- MVF 01/18:** Institut für Versorgungsforschung  
in der Dermatologie/Pflegeberufen (IVDP) am  
UKE Hamburg
- MVF 02/18:** Institut für Medizinische Sozio-  
logie, Epidemiologie und Präventivmedizin der  
Universität Regensburg
- MVF 03/18:** Institut für Qualitätssicherung  
und Versorgungsforschung der Universität  
Regensburg
- MVF 04/18:** Institut und Poliklinik für Medi-  
zinische Psychologie am Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf (UKE) in Hamburg
- MVF 05/18:** Institut für Sozialmedizin,  
Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP) der  
Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
- MVF 06/18:** Lehrstuhl für Medizinmanage-  
ment und Versorgungsforschung der Universi-  
tät Bayreuth
- MVF 01/19:** Institut für Versorgungsforschung  
und Klinische Epidemiologie an der Philipps-  
Universität Marburg
- MVF 02/19:** Fachgebiet „Management im  
Gesundheitswesen“ (MiG) der Technischen  
Universität Berlin (TU)
- MVF 03/19:** „Versorgungsplanung, Controlling  
und Rechnungswesen im Gesundheitswesen“  
im Studiengang „Gesundheitsökonomie“ der  
Wiesbaden Business School
- MVF 04/19:** „Versorgungsforschung und Ge-  
sundheitsökonomische Evaluation“ am Bergi-  
schen Kompetenzzentrum für Gesundheitsöko-  
nomik und Versorgungsforschung (BKG)
- MVF 05/19:** Medizinische Hochschule Bran-  
denburg Theodor Fontane
- MVF 06/19:** Das Institut für Medizinische  
Soziologie (IMS) in Halle
- MVF 01/20:** Institut für Medizinische Sozio-  
logie und Rehabilitationswissenschaft an der  
Charité (IMSR)
- MVF 01/20:** Fachbereich Angewandte Ge-  
sundheitswissenschaften der Europäischen  
Fachhochschule (EUFH)

LAND DER  
GESUNDHEIT

# Wie sieht das Gesundheitssystem von morgen aus?

Die Debatten: Diskutieren Sie mit auf [www.landdergesundheit.de](http://www.landdergesundheit.de)



## Aktuelle Beiträge



[www.landdergesundheit.de](http://www.landdergesundheit.de)  
[#landdergesundheit](https://twitter.com/landdergesundheit)

Eine Debatten-Plattform von Pfizer





BMC-Kongress 2020: „Triebkräfte für Wandel mobilisieren“

## „Muss jede Neuerung per Gesetz verordnet werden?“

„Als BMC glauben wir nicht an die eine, vermeintlich optimale Versorgung oder Steuerung, sondern an das ständige Streben nach besseren, alternativen Lösungen.“ Das schrieb der Bundesverband Managed Care ins Vorwort seines diesjährigen Kongresses, der im Januar kurz vor Ausbruch der Corona-Pandemie wieder einmal weit mehr als 600 Gäste versammelte. Sie kamen nicht nur, um das zehnjährige Jubiläum des wohl wichtigsten (und angesichts von Corona vielleicht auch einzigen in diesem Jahr) Branchenkongresses zu begehen, sondern auch, um die vom BMC gewählten Themen – Kooperation, Koordination und Digitalisierung für eine patientenorientierte Versorgung – in Breite und Tiefe zu diskutieren. Da es unmöglich ist, das vielfältige Angebot an Foren, Diskussionsrunden und Sessions, die thematisch von digitalen Versorgungsansätzen, über Patienteninteressen in Versorgungskonzepten bis hin zu Geschäftsmodellen und Intersektoralen Versorgungslösungen im Gesundheitswesen reichten, auch nur annähernd zu dokumentieren, finden Sie hier nur einige wenige Highlights.

>> Zum Auftakt betonte der BMC-Vorstandsvorsitzende Prof. Dr. Volker Amelung den Nachholbedarf für eine koordinierte Versorgung. Digitale Technologien böten hierbei großes Potenzial für Verbesserungen, diese stellten sich jedoch nicht automatisch ein. „Wir müssen uns die Frage stellen, wie wir Wandel im Gesundheitswesen aktiv herbeiführen können. Muss jede Neuerung per Gesetz verordnet werden oder können wir auch andere Triebkräfte mobilisieren?“, fragte Amelung. Klare Spielregeln seien essenziell, führten aber noch lange nicht zur nötigen Bereitschaft für neue Versorgungsformen. „Wir sollten weniger

über zusätzliche Anreize reden und uns mehr darauf konzentrieren, bestehende Bremsklötze zu lösen. Das gelingt vor allem, wenn Innovationen einen erkennbaren Nutzen für jeden Einzelnen schaffen.“ Neue Ansätze bspw. in der Teledermatologie zeigten, dass dies gelinge, wenn funktionierende Geschäftsmodelle ermöglicht werden.

Dr. Elizabeth Fowler, Executive Vice President beim New Yorker Commonwealth Fund, ging auf die Erfolgsfaktoren für die von ihr mitgestaltete US-Gesundheitsreform „Obamacare“ ein: „Rückblickend war es besonders wichtig, alle Akteure frühzeitig einzubinden und eine gemeinsame Vision zu entwickeln.“ Auch eine aktuelle Studie des Commonwealth Fund hat gezeigt, dass digitale Technologien

zwar eine Voraussetzung für eine vernetzte Versorgung sind. Damit diese jedoch mit Leben gefüllt wird, bedürfe es der Bereitschaft zur Koordination und Zusammenarbeit der Beteiligten.

Wie Wandel in der Praxis funktioniert, erläuterte Dr. Jason Cheah, CEO des Woodlands Health Campus in Singapur. Der Stadtstaat, der sich in der Gesundheitsversorgung ähnlichen Herausforderungen gegenüber sieht wie Deutschland, verfolgt eine nationale Smart-Health-Strategie mit dem Ziel, allen Einwohnern Datenzugang, Kompetenz und Teilhabe zu ermöglichen. Dabei betonte Cheah wie wichtig es ist, von internationalen Erfahrungen zu lernen: „Als Stadtstaat ist Singapur zu klein, umfassende Ansätze

**Link**  
<http://www.bmckongress.de/>

selbst zu entwickeln. Allerdings möchten wir Erster sein, erprobte Versorgungslösungen zu adaptieren.“ Im Zentrum stehen dabei Projekte, mit denen digitale Technologien bewusst und sicher eingesetzt werden, so z. B. in Form eines digitalen Gesundheitsmarktplatzes, auf dem Pflegebedürftige, -fachkräfte und Dienstleister ihre Bedarfe formulieren und entsprechend vermittelt werden.

Neben der Hauptsession fanden über 30 Sessions statt, in denen referiert und diskutiert wurde, wie innovative Technologien und Versorgungskonzepte Einzug in die Gesundheitsversorgung halten können.

Stellvertretend für viele andere, gleichsam interessante Sessions, seien erwähnt:

- A3: Evaluation von Innovationsfondsprojekten – Modelle und Erfahrungen
- A4: Governance – Wie können Struktur und Steuerung des Gesundheitswesens aussehen?
- B6: Nutzung von Real World Data in der Forschung – Was ist notwendig? Vorträge und Beiträge von Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke (Vorsitzende DNVF), PD Dr. Neeltje van den Berg, Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann (beide Uni Greifswald) und Sven Kernebeck (Uni Witten/Herdecke)
- C1: Faktoren für Erfolg und Misserfolg von Innovationsfondsprojekten

Sowie die Symposien der Industriepartner, u.a. von

- Lilly: Diabetes Versorgung zwischen Chaos und Perfektion? „DEC“ – Ein erfolgreicher Ansatz? Es referierten Dr. Christine Pietsch (Oberärztin, Krankenhaus Märkisch-Oderland), Dr. Erhard Siegel (Ärztlicher Direktor und Chefarzt St. Josefskrankenhaus Heidelberg), Matthias Jakob (Manager Marktzugang und Erstattung Lilly Deutschland). Moderation: Dr. Albrecht Kloepfer, Büro für gesundheitspolitische Kommunikation
- Novartis: Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Fokus: Impulse für die Lebenswelt „Arbeit“
- MSD: Sektorenübergreifende Betreuung in der Onkologie (Vorträge von PD Dr. Neeltje van den Berg (Uni Greifswald), Prof. Dr. Christian Junghanß (Universitätsmedizin Rostock), Dr. Werner Wyrwich (AOK Nordost). Es moderierte Prof. Amelung.
- Pfizer: „Nichts über uns ohne uns“: Wie Digitalisierung und politische Mitbestimmung die Versorgungsrealität von Menschen mit Seltenen Erkrankungen verbessern können. Vorträge: Prof. Dr. Fabian Knebel (Charité Universitätsmedizin), Josefin Jantz (vfa), Catrin Ender (LAM Selbsthilfe Deutschland). Es moderierte: Nicole Schlautmann (Pfizer Pharma). <<



Dr. Werner Wyrwich (AOK Nordost) trug auf der MSD-Session zur Sektorenübergreifenden Betreuung in der Onkologie vor.



Der BMC-Vorstandsvorsitzende Prof. Dr. Volker Amelung moderierte die MSD-Session zur Sektorenübergreifenden Betreuung.



Dr. Christine Pietsch (Oberärztin, Krankenhaus Märkisch-Oderland) referierte auf der Lilly-Session zur Diabetesversorgung.



Auf dem Podium der Session zu „Faktoren für Erfolg und Misserfolg von Innovationsfondsprojekten“ sprachen v.li.: Bernd Altpeter (DITG), Florian Brandt (IKK Südwest), Karin Tomaschko (AOK Baden-Württemberg), Ralf Zastrau (Albertinenhaus). Es moderierte Thomas Ballast (TK).



Blick in einen Teil des Plenums



Prof. Dr. Herrmann von Lilienfeld-Toal (DDF) und Dr. Mathias Kizam (läuft) bei der Novartis-Session „Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Fokus: Impulse für die Lebenswelt Arbeit“.



PD Dr. Neeltje van den Berg und Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann (Uni Greifswald) zur „Nutzung von Real World Data in der Forschung – Was ist notwendig?“

## Innovationsfonds-Projekt ZSE-DUO

# Bei ZSE-DUO steuert ein fachärztliches Lotsenteam



## Projektfakten

### Konsortialführer:

- Universitätsklinikum Würzburg – Zentrum für Seltene Erkrankungen Referenzzentrum Nordbayern (ZESE)

### Konsortialpartner:

- Universitäts-Klinika mit ihren Zentren für Seltene Erkrankungen in Aachen, Bochum, Frankfurt, Hannover, Magdeburg/Halle, Mainz, Münster, Regensburg, Tübingen, Ulm, Würzburg; ACHSE e.V., Techniker Krankenkasse, IKK gesund plus, LWL-Universitätsklinikum Bochum.

### Projektleitung:

- Prof. Dr. Helge Hebestreit, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Würzburg, hebestreit\_h@ukw.de

### Laufzeit:

- 01.10.2018 – 31.03.2022 (kostenneutrale Laufzeitverlängerung wurde bewilligt)

### Fördersumme:

- 5,3 Millionen Euro

### Das ZSE-DUO-Konsortium besteht aus:

- 11 Zentren für Seltene Erkrankungen

### Einzuschliessende Patienten:

- 1.300 (aktuell: 850)

## Bisher in MVF vorge-stellte Lotsenprojekte

### Cardiolotse

MVF 04/19  
<http://doi.org/10.24945/MVF.04.19.1866-0533.2154>

### Stroke OWL

MVF 05/19  
<http://doi.org/10.24945/MVF.05.19.1866-0533.2170>

### Mambo

MVF 06/19  
<http://doi.org/10.24945/MVF.06.19.1866-0533.2186>

### RubiN

MVF 01/20  
<http://doi.org/10.24945/MVF.01.20.1866-0533.2197>

Nach den Innovationsfonds-Projekten Cardiolotse (MVF 04/19), Stroke OWL (MVF 05/19), Mambo (MVF 06/19) und RubiN (MVF 01/20) wird in dieser Ausgabe das Projekt ZSE-DUO vorgestellt, die **Duale Lotsenstruktur** zur Abklärung unklarer Diagnosen in **Zentren für Seltene Erkrankungen**. ZSE-DUO erweitert die bisher vorgestellten Gesundheits- oder auch Patientenlotsen-Ansätze um einen sehr früh ansetzenden Aspekt des Care Managements. Das Projekt ZSE-DUO wartet zudem mit einer weiteren Novität auf: Es ist der wohl weltweit erste Versuch, an einer Seltenen Erkrankung leidende Patienten gleich von Beginn an durch ein Kompetenzteam aus Medizinern und Psychiatern zu diagnostizieren, dann initial zu behandeln und begleitet – bei Bedarf auch mit telemedizinischer Begleitung – in die Regelversorgung zu überführen.

>> Zwar sieht das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (SE) die Versorgung der Betroffenen in spezialisierten Zentren vor, von denen es bislang in Deutschland immerhin 31 gibt. Doch obwohl es laut SE-Atlas 32 deren wichtigste Aufgabe ist, geeignete krankheitsübergreifende Strukturen und Abläufe zur Diagnosefindung bei Menschen mit unklarer Diagnose und Verdacht auf eine Seltene Erkrankung zu etablieren, gelingt das in der bisher etablierten Regelversorgung nur zum Teil. Das liegt vor allem an der Grundproblematik, dass Menschen, die sich mit Verdacht auf eine Seltene Erkrankung an ein Zentrum für Seltene Erkrankungen wenden, zumeist schon eine diagnostische Odyssee hinter sich haben, bei der kein Arzt eine passende Diagnose und Behandlung für die Beschwerden finden konnte. „Die Erfahrungen haben gezeigt, dass bei Menschen mit sehr komplexen Beschwerdebildern häufig psychische Begleiterkrankungen bestehen, wobei die damit verbundenen Symptome wiederum die Anzeichen einer Seltenen Erkrankung verschleiern und so eine Diagnose und Behandlung erschweren beziehungsweise verzögern können.“ Damit verdeutlicht Prof. Dr. Helge Hebestreit, Leiter des Zentrums für Seltene Erkrankungen – Referenzzentrum Nordbayern des Universitätsklinikums Würzburg, die Problematik einer Diagnosefindung.

Diese tritt immer dann auf, wenn Patienten ihre Symp-tome schildern, die primär organische oder auch psychiatrische Ursachen haben, und die psychiatrischen wiederum sekundär auf Grund oder als Teil einer Seltenen Erkrankung entstanden oder gar unab-

hängig davon erworben sein können. In der Regelversorgung trifft jedoch ein SE-Patient zuerst meist auf einen Mediziner, dem es extrem schwer fällt, bei einem somatisch geprägten Patienten bestehende Symp-tome ein- und zuzuordnen, gerade im Bereich der Neurologie, bei Schmerzen oder Erschöpfungszuständen oder gar Panikattacken, die eben primär Teil des Problems sein oder im Lauf einer langjährigen Patienten-Odyssee erworben sein können. Der aufnehmende Arzt wird darum, wenn er den Bedarf einer psychosomatischen, psychiatrischen oder einer Gesprächstherapie erkennt, den Patienten an einen entsprechenden Facharzt weiterleiten. Das Problem dabei: Der Patient fühlt sich missverstanden oder gar wieder einmal weggeschickt. Und muss im Zweifel zudem bis zu einem Jahr auf einen Termin bei einem niedergelassenen Psychosomatiker warten. „Damit verzögert sich für den Patienten die Zeitspanne bis zur Abklärung einer gesicherten Diagnose womöglich um Jahre“, gibt Hebestreit zu bedenken.

Mit und in der (wohl weltweit) neuen Versorgungsform ZSE-DUO soll das anders laufen. Es untersucht, ob durch die gemeinsame Patientenbetreuung – bestehend aus einem somatischen Facharzt, z. B. für Innere Medizin oder Neurologie, und einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie – der Anteil der Patienten mit einer gesicherten Diagnose steigt und zudem die Zeit bis zu dieser Diagnose verkürzt werden kann. „Unser Lotsensystem soll einem Patienten mit einer Seltenen Erkrankung helfen, seinen Weg ins und durch das Medizinsystem zu finden und für seine ganz individuelle Krankheit den richtigen Ansprechpartner zu finden, egal wo dieser sitzt, eine Tür weiter, 3 oder auch 6.000 Kilometer weiter“, erklärt Hebestreit den Grundgedanken hinter ZSE-DUO.

Der primäre Endpunkt, auf den die statistische Power ausgelegt ist, ist die Zahl der begründeten Diagnosen, welche die Symptome der Patienten wirklich erklären können. Bisher können derartige sichere Diagnosen (Gendiagnose, organische Diagnose und zusätzliche psychiatrische Diagnose) bei 30% der Patienten abgegeben werden. Dieser Prozentsatz, so hoffen die Initiatoren, kann um 10% erhöht werden; wobei sie durchaus die Hoffnung auf deutlich mehr haben. Doch auch so wäre schon eine zehnpromtente Steigerung nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant. „Wenn wir bei jedem zehnten Patienten eine sichere Diagnose stellen können, die wir sonst nicht gehabt hätten, ist das auf jeden Fall klinisch relevant“, gibt Hebestreit im Gespräch mit „Monitor Versorgungsforschung“ zu Protokoll. Über eine noch höhere Steigerung würde er sich zwar freuen, weiß aber auch genau, dass das nicht nur eine Frage des dafür einzusetzenden Aufwands ist, sondern vor allem auch den oft

## Zitationshinweis

Stegmaier, P.: „Bei ZSE-DUO steuert ein fachärztliches Lotsenteam“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 30-31, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2209

sehr diffusen Symptomen geschuldet ist, mit denen eine Vielzahl der Seltenen Erkrankungen einhergehen. Aber auch, dass man einfach etwas übersehen kann, „nicht häufig, aber auch nicht komplett auszuschließen“.

Doch beim Projekt ZSE-DUO eben weniger als bisher. Denn frei nach dem Motto, dass vier Augen mehr sehen als zwei, kann das erstaufnehmende Team (somatischer Arzt und Psychosomatiker/Psychiater) sehr schnell eine Unterscheidung treffen, welche Symptome zu einer SE gehören oder welche sich aufgrund des Leidenswegs entwickelt haben. Damit können Patienten von Beginn an und ohne weitere Wartezeit in eine „weiterbetreuende Versorgung, im wahrsten Sinne des Wortes“ (Hebestreit) überführt werden. Dazu wurde bei den teilnehmenden elf Zentren für Seltene Erkrankungen jeweils eine halbe Stelle für einen Spezialisten für psychiatrisch-psychosomatische Erkrankungen geschaffen, der von Anfang an und vor allem dauerhaft die Abklärung der Beschwerden begleitet. Ebenso wurde zudem ein zusätzlicher psychiatrisch/psychosomatischer Lotse installiert, der zum einen dem Patienten mit Rat und Tat zur Seite stehen, aber auch dem niedergelassenen Arzt Unterstützung anbieten soll, der auch nicht genau weiß, wo er einen Patienten mit einer Seltenen Erkrankung am besten hinschicken kann, vor allem dann, wenn dieser womöglich eine Multiorgan-Problematik hat. Der Lotse muss darum möglichst genau wissen, welche Kompetenzen im eigenen Zentrum vorliegen, aber auch einen guten Überblick regional, deutschlandweit oder gar weltweit besitzen, um für den jeweiligen Patienten die individuell besten Möglichkeiten zu finden.

Dass Patienten damit womöglich dem eigenen Haus verloren gehen könnten, davor haben die behandelnden Zentren keine Angst. Der Grund: Der Betroffene soll da betreut werden, wo man sich am Besten auskennt. Und auch finanzielle Zwänge gibt es nicht, da die Behandlung von SE-Patienten im aktuellen System nicht kostendeckend erfolgen kann.

Darum ist die neue Versorgungsform, die mit ZSE-DUO erprobt wird, auch relativ teuer. Zum einen muss ein zusätzlicher Psychosomatiker/Psychiater vorgehalten werden, zum anderen wird die Untersuchung und Anamnese sowohl von somatisch orientierten Mediziner(n), als auch dem Psychosomatiker/Psychiater geleistet. Das wirft Fragen auf: Wie viel Zeit soll/muss dieses Team gemeinsam mit dem Patienten haben? Wie und wer schreibt einen Arztbrief? Oder: Wie können etablierte, evaluierte Standard-Screeningfragebögen wie PHQ (Patient Health Questionnaire) oder EQ5D (European Quality of Life 5 Dimensions) den Bedarf an Zeit mit dem Psychiater abschätzen lassen? All das fließt in, im Rahmen von ZSE-DUO zu erstellendes Manual ein, in dem nicht nur das Ziel des Projektes erklärt, sondern auch die doppelte Lotsenstruktur (Nicht Psychiater und Psychiater) mit wichtigem Detailwissen angereichert wird. Damit soll die Überführung dieser neuen Versorgungsform in die Regelversorgung nach Beendigung des Projektes (inklusive Evaluation) Mitte 2022 erleichtert werden.

Wie das geschehen kann, ist völlig offen. Denn bislang ist ZSE-DUO als Selektivvertrag aufgesetzt. Die Eigenart dieses Vertragstypus ist es nun einmal, mit einer oder einigen, aber eben nicht allen Kassen geschlossen zu werden. „Wenn die duale Lotsenstruktur von ZSE-DUO irgendwann einmal verstetigt würde, sollte sie allen Patienten aller Kassen zur Verfügung stehen“, weist Hebestreit auf einen Widerspruch in sich hin: Denn genau das ist mit Selektivverträgen eben nicht möglich. Hier muss, wenn sie es denn will, die Politik, agieren.

Doch soweit ist das Projekt noch lange nicht. Zwar wurden seit Oktober 2018 all diejenigen Menschen zur Teilnahme am Projekt eingeladen, die sich wegen einer unklaren Diagnose an eines der elf

teilnehmenden Zentren für Seltene Erkrankungen wenden und wenigstens zwölf Jahre alt sind. Doch konnten bis September 2019 erst 682 Patienten in die Kontrollgruppe (KG) eingeschlossen werden. Seit dem 1. Oktober 2019 läuft nun die Rekrutierung der gleichen Anzahl von Patienten für die Interventionsgruppe (IG) – rund 200 konnten bisher eingeschlossen werden. Dennoch hofft Hebestreit, die nötige Zahl bis zum Ende der schon verlängerten Rekrutierungszeit im September dieses Jahres zu erreichen, trotz der negativen Einflüsse des Corona-Virus.

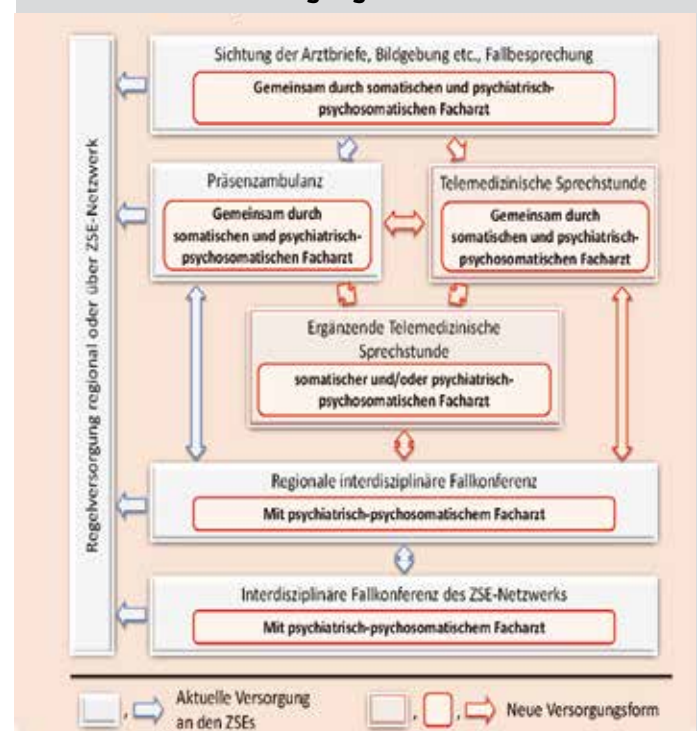
Ist diese Phase abgeschlossen, werden die Patienten der Interventionsgruppe ein Jahr lang mit der neuen Versorgungsform betreut. Und dann, wenn es sinnvoll ist, an eine möglichst wohnortnahe Regelversorgung abgegeben. Da die Patienten häufig weit von den jeweils behandelnden Zentren entfernt leben und zum Teil mobil stark eingeschränkt sind, werden neben den etablierten Strukturen einer Präsenzprechstunde bzw. psychosomatischen Betreuung im Rahmen der Regelversorgung zusätzlich telemedizinische Ansätze etabliert.

Mit Telemedizin soll aber auch die Überleitung in die Regelversorgung begleitet werden. Für die hier nötige Patientenkommunikation hat das Uniklinikum Würzburg (als eine von wenigen in Deutschland) schon seit Jahren Skype for Business etabliert, bei der die gesamte Kommunikation über und auf einem hochsicheren Server des Uniklinikums läuft. Diese Möglichkeit wurde innerhalb des Projekts allen zehn anderen beteiligten Zentren angeboten, damit diese die Software nutzen können. << von: MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier

## Evaluatoren

- Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg
- Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- Center for Health Economics Research, Medizinische Hochschule Hannover

## Die neue Versorgungsform bei ZSE-DUO



**Abb. 1:** Die neue Versorgungsform bei ZSE-DUO. Aus: Poster von Prof. Hebestreit, 2019. Link: <https://www.ukw.de/behandlungszentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zese/aktuelle-meldungen/aktuelle-meldungen-detailansicht/news/posterpreis-fuer-zse-duo/>

inside

VERSORGUNGS  
FORSCHUNG

made in  
Tübingen



Serie (Teil 25): Das Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen

## Zentrum für arbeitsmedizinische Versorgungsforschung

Das Tübinger Institut für Arbeitsmedizin nahm bereits im Januar 1965 seine Arbeit auf, hatte aber durch den ersten Lehrstuhlinhaber, Prof. Dr. med. Heinz Weichardt, eine toxikologische Ausrichtung. Jedoch kam bereits im Jahr 1977 eine sozialmedizinische Abteilung unter damaliger Leitung von Prof. Schmahl dazu, was auch zur Erweiterung des Institutsnamens führte. Dank einer institutionellen Förderung konnte zudem der Fortbestand des Instituts im Jahr 2003 vertraglich gesichert werden – in einer Zeit, in der an vielen anderen Fakultäten in Deutschland entsprechende Einrichtungen geschlossen wurden. Die dritte Erweiterung brachte Prof. Dr. med. Monika A. Rieger mit, die seit 2009 als ärztliche Direktorin des Instituts für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen lehrt und forscht.

>> Weshalb im Institutsnamen auf einmal der Begriff Versorgungsforschung auftaucht, liegt nicht zuletzt in der Art der Förderung begründet. Basis für den Fortbestand des gesamten Instituts war im Jahr 2003 eine institutionelle Förderung durch Südwestmetall e.V., dem Arbeitgeberverband der baden-württembergischen Metall- und Elektroindustrie (M+E). Im entsprechenden Kooperationsvertrag zwischen der Eberhard Karls Universität Tübingen, dem Tübinger Universitätsklinikum, der Medizinischen Fa-

kultät und Südwestmetall stand bereits damals der Begriff „Health Management“ als interessierendes Forschungsfeld.

Inhaltlich passte Monika Riegers Forschungskonzept sehr gut zu dem, was in Tübingen im Rahmen des Berufungsverfahrens gesucht wurde. Nach ihrer arbeitsmedizinischen Weiterbildung und Habilitation hatte sie im Jahr 2003 die Leitung des Bereichs Forschung am damaligen Kompetenzzentrum für Allgemeinmedizin und Ambulante Versorgung an der Fakultät für Medizin der



© Universitätsklinikum Tübingen; Fotografin: Verena Müller

### Prof. Dr. med. Monika A. Rieger

ist seit 2009 Universitätsprofessorin für Arbeits- und Sozialmedizin sowie Ärztliche Direktorin des Instituts für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen

#### Stationen:

seit 4/2008: (zunächst kommissarische) Leitung des Instituts für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Tübingen.  
2007 – 2010: Leitung Schwerpunkt Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke  
2003 – 2007: Leitung Bereich Forschung, Kompetenzzentrum für Allgemeinmedizin und Ambulante Versorgung, Universität Witten/Herdecke  
2002: Habilitation und Lehrbefugnis „Arbeitsphysiologie und Arbeitsmedizin“, Bergische Universität Wuppertal  
1995 – 2003: Arbeitsmedizinische Weiterbildung: verschiedene klinische Abschnitte und wissenschaftliche Tätigkeiten in Freiburg und Wuppertal  
1987 – 1995: Studium der Humanmedizin in Freiburg und Innsbruck

1995 – 2003: Arbeitsmedizinische Weiterbildung: verschiedene klinische Abschnitte und wissenschaftliche Tätigkeiten in Freiburg und Wuppertal  
1987 – 1995: Studium der Humanmedizin in Freiburg und Innsbruck

#### Preise:

2002: E.W. Baader-Preis für Arbeitsmedizin  
2019: Joseph-Rutenfranz-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin



Privaten Universität Witten/Herdecke übernommen. Dies führte nicht zuletzt dazu, dass sie im Rahmen dieser Aufgabe die Versorgungsforschung für sich entdeckte. Vor dem Hintergrund ihrer arbeitsmedizinischen Ausbildung entwickelte sie dann sehr schnell Projektideen im Bereich der arbeitsmedizinischen Versorgungsforschung, für die sie auch erste Drittmittel einwerben konnte. Beispielhaft dafür sei das Kooperationsprojekt mit dem Wittener Institut für Pflegewissenschaft „Arbeitsbedingungen im Krankenhaus“ zu nennen, das durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin gefördert wurde.

Der Fokus der Arbeit am Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen bezieht sich seit dem Jahr 2008 ganz besonders auf die Gesundheitsversorgung für Menschen im Erwerbsalter. Das kann durchaus als charakteristisch für die hier geleistete Forschungsarbeit im Bereich der Versorgungsforschung angesehen werden, da sowohl das betriebliche Setting und die Zusammenarbeit mit Betriebsärzten als Akteuren der Gesundheitsversorgung in den Blick genommen werden, als auch die Bedeutung der Arbeitsbedingungen für den Erhalt der Gesundheit, einschließlich all jener Maßnahmen, die im deutschen Sozialsystem zum Erhalt der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit möglich sind. Schließlich widmet sich das Team um Monika Rieger mit einer arbeitsmedizinischen Perspektive den Beschäftigten im Gesundheitsdienst.

„Mir ist es ein großes Anliegen, die Bedeutung der arbeitsmedizinischen Versorgungsforschung zu stärken“, sagt dazu Monika Rieger. Sie hat hier einerseits die Forschung zu Arbeitsbedingungen im Gesundheitswesen einschließlich der Auswirkungen auf die Patientenversorgung, andererseits aber eben auch das große Feld der Gesundheitsversorgung für Menschen im Erwerbsalter im Blick. Für das Institut wesentlich ist die inzwischen große internationale Sichtbarkeit, die sich zum Beispiel in der Mitarbeit in den entsprechenden Scientific Committees der International Commission on Occupational Health (ICOH) spiegelt.

Dabei gibt es am Institut eigentlich zwei starke Forschungsschwerpunkte: Neben der arbeitsmedizinischen Versorgungsforschung befasst sich der zweite Schwerpunkt vorwiegend mit der arbeitsphysiologischen Erforschung arbeitsbedingter Belastungen und der Arbeitsgestaltung. Doch wenn es zum Beispiel um die Implementierung neuer

Arbeitsverfahren im Gesundheitsdienst geht, arbeiten die Teams beider Forschungsschwerpunkte des Instituts eng zusammen. „Meines Erachtens sollte die Erwerbsteilhabe beziehungsweise Arbeitsfähigkeit deutlich stärker als bisher eine Zielgröße bei der Gestaltung und Bewertung der Gesundheitsversorgung sein“, erklärt Monika Rieger durchaus mit einem guten Stück Sendungsbewusstsein. Von daher bedeutet ihr auch ganz persönlich die Auszeichnung mit der Joseph-Rutenfranz-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin im Jahr 2019 sehr viel.

Das Bild des Instituts für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen wäre aber nur halb gezeichnet, wenn man nicht das bereits im Jahr 2008 mit baden-württembergischen Landesmitteln geförderte Kompetenzzentrum für arbeits- und sozialmedizinische Prävention, Rehabilitation und Frauengesundheit hinzufügen würde. Dieses Kompetenzzentrum wurde als Kooperationsprojekt des Instituts für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung mit dem Institut für Frauengesundheitsforschung eingerichtet. Letzteres ist beispielsweise Partner im Projekt Mind: Pregnancy, das mit 3,4 Millionen Euro durch den Innovationsfonds gefördert wird.

Im Jahr 2011 übernahm Monika Rieger zudem die Leitung der neuen Koordinierungsstelle Versorgungsforschung der Medizinischen Fakultät Tübingen, die bis 2017 im Rahmen der Landesförderung zum Auf- und Ausbau der Versorgungsforschung in Baden-Württemberg finanziert wurde. Diese Koordinierungsstelle leitete sie ab 2015 zusammen mit Prof. Dr. med. Stefanie Joos, die damals als Professorin und Ärztliche Direktorin die Leitung des Instituts für Allgemeinmedizin und interprofessionelle Versorgung übernommen hatte.

Zeitlich parallel gab es in Tübingen Überlegungen, die Universitätsmedizin stärker mit der Versorgungsforschung und dem öffentlichen Gesundheitswesen (ÖGW) zu verzahnen und Versorgungsforschungsprojekte im ÖGW zu initiieren. Die Anschubförderung durch das Universitätsklinikum und die Medizinische Fakultät Tübingen sowie durch das Ministerium für Soziales und Integration Baden-Württemberg ermöglichte im Oktober 2019 (s. MVF 05/19) die Gründung des Zentrums für Öffentliches Gesundheitswesen und Versorgungsforschung Tübingen (ZÖGV), in dem die Koordinierungsstelle aufging. Im ZÖGV führen das

## Link

Hier finden Sie die bereits vorgestellten Standorte: [www.m-vf.de/vf-made-in](http://www.m-vf.de/vf-made-in)

Universitätsklinikum und die Medizinische Fakultät ihre langjährigen Aktivitäten im Bereich der Versorgungsforschung weiter und erweitern diese um Forschungsprojekte zu Fragen aus dem Bereich des Öffentlichen Gesundheitswesens. Damit sollen das Öffentliche Gesundheitswesen und die Versorgungsforschung methodisch gestärkt und evidenzbasierte Informationen als Entscheidungsgrundlage für Politik und Versorgungsplanung generiert werden, um eine bedarfs- und bürgerorientierte medizinische Versorgung sicherzustellen. „Mit dem Zentrum wollen wir die vielfältigen Aufgaben des Öffentlichen Gesundheitsdienstes mit der Wissenschaft gleichberechtigt und praxisnah enger miteinander verzahnen“, erklärte anlässlich der Gründung des ZÖGV Manne Lucha, Minister für Soziales und Integration des Landes Baden-Württemberg. Weiter führte er aus, dass er damit die Hoffnung verbinde, Studierende für das „interessante und vielseitige Aufgabengebiet des öffentlichen Gesundheitswesens zu gewinnen und es dadurch auch zukunftsfähig zu machen“. Baden-Württemberg nehme laut Lucha mit der Eröffnung dieses Zentrums nicht nur bundesweit eine Vorreiterrolle ein, sondern: „Public Health bekommt mit diesem Zentrum ein Gesicht!“ <<

## Serien-Kompodium

Anlässlich des 17. DKVF erschien ein Kompodium, das die bisher publizierten Teile der Serie „Versorgungsforschung made in“ zusammenstellt, aber auch durch aktuelle Entwicklungen, eventuelle Personalveränderungen und Lehrpläne ergänzt. Bestellbar ist der erste Teil des Serien-Kompodiums für 19 Euro unter [heiser@m-vf.de](mailto:heiser@m-vf.de)





**Dr. phil. Achim Siegel, MPH**  
Leiter des Forschungsschwerpunkts  
„Gesundheitsversorgung für  
Menschen im Erwerbsalter“

>> **Warum arbeiten Sie im Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung?**

Seit 2017 leite ich am Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung (IASV) den Forschungsschwerpunkt „Gesundheitsversorgung für Menschen im Erwerbsalter“. Meine Qualifikation: Promotion in Soziologie, Wirtschaftswissenschaften und Geschichte; Aufbaustudium Gesundheitswissenschaften (MPH). Am IASV reizten mich vor allem die Tätigkeitsinhalte: Die arbeits- und sozialmedizinische Versorgungsforschung bietet gerade für Sozialwissenschaftler inhaltlich ein spannendes Feld, in das man soziologische Interessen und Kompetenzen fast nahtlos einbringen kann.

**Was zeichnet für Sie das Institut aus?**

Eine wahrhaft interdisziplinäre Versorgungsforschung.

**Mit welchen Thematiken und Fragestellungen sind Sie derzeit beschäftigt?**

Erhebungstechniken und -instrumente zu patientenberichteten Outcomes (patient-reported outcome measures); arbeitsbezogene Gesundheitskompetenz; Betriebliches Gesundheitsmanagement (BGM); Beteiligung an der Evaluation des regionalen integrierten Versorgungssystems „Gesundes Kinzigtal“.

**Was möchten Sie ganz persönlich mit Versorgungsforschung erreichen?**

Ich möchte wissenschaftlich fundierte Antworten zu der Frage erarbeiten, wie unter

modernen – u.a. durch Digitalisierung und dislozierte Arbeitsorte gekennzeichneten – Arbeitsbedingungen für ein möglichst gesundheitsförderliches Arbeiten gesorgt werden kann. <<



**Dr. Esther Rind (PhD, UK),**  
Verbundkoordinatorin des BMBF-  
Forschungsverbundes IMPROVEjob,  
Co-Leitung Standort Tübingen

>> **Warum studieren/arbeiten Sie am Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung?**

Seit September 2017 bin ich als Verbundkoordinatorin und Co-Leitung (2 der 4 Teilprojekte) im transdisziplinären Forschungsverbund IMPROVEjob am IASV tätig. Ich arbeite am Institut, da ich hier die Chance habe, als Gesundheitswissenschaftlerin ein transdisziplinäres und methodisch diverses Forschungsprojekt mitzugestalten, in dem sich Forschung und Praxis direkt miteinander vernetzen und ergänzen.

**Was zeichnet in Ihren Augen das Institut aus?**

Das Institut zeichnet sich für mich durch eine anwendungsorientierte inter- und transdisziplinäre Versorgungsforschung aus.

**Mit welchen Thematiken und Fragestellungen sind Sie derzeit beschäftigt?**

Ich beschäftige mich derzeit mit dem Thema „Psychische Gesundheit für Beschäftigte in kleinen und mittelgroßen Unternehmen (KMU)“. Der Schwerpunkt liegt auf der Analyse arbeitsbezogener psychischer Belastungen und Ressourcen in Hausarztpraxen und weiteren gesundheitsbezogenen KMU (z.B. Apotheken, Zahntechniker, Orthopädie-mechaniker).

**Was möchten Sie ganz persönlich mit Versorgungsforschung erreichen?**

Ich möchte eine praxisorientierte Versorgungsforschung mit dem Fokus auf die Gestaltung bestmöglicher Arbeitsbedingungen und einer sozial gerechten Gesundheitsversorgung vorantreiben. Dabei möchte ich die gemeinsame Arbeit zwischen verschiedenen Disziplinen und Interessengruppen stärken und dazu beitragen, dass der dazu notwendige Einsatz und Aufwand von allen Beteiligten sowohl als herausfordernd und spannend, als auch von Neugierde und Respekt gegenüber anderen Wissenschaften und fachübergreifenden Ideen geprägt ist. <<



**Christine Preiser,**  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

>> **Warum studieren/arbeiten Sie am Institut?**

Ich arbeite seit 2011 am Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung, weil ich hier als Soziologin die Versorgungsforschung als vergleichsweise junge Disziplin methodisch und inhaltlich mitprägen kann und dabei auch noch Forschung betreibe, die unmittelbar in die Verbesserung der Gesundheitsversorgung zurückübersetzt wird.

**Was zeichnet in Ihren Augen das Institut aus?**

Das Institut zeichnet sich für mich durch eine interdisziplinäre Versorgungsforschung und die Bereitschaft aus, sich auch jenseits von gebahnten Wegen zu bewegen.

**Mit welchen Thematiken und Fragestellungen sind Sie derzeit beschäftigt?**

Ich beschäftige mich derzeit mit Analysen ärztlicher und pflegerischer Professions-

verständnisse und der Frage, wie diese im Wechsel zu technologischem Wandel stehen.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Anwendung qualitativer Forschungsmethoden in der Versorgungsforschung und der Methodenlehre im Rahmen einer monatlichen Forschungswerkstatt, regelmäßig stattfindenden Methodenworkshops und Projektberatungen (bei Bedarf). Darüber hinaus befasste ich mich mit Fragen der Forschungs-

ethik und Ethikbegutachtungen im Bereich qualitativer Verfahren.

#### Was möchten Sie ganz persönlich mit Versorgungsforschung erreichen?

Ich möchte eine qualitativ hochwertige Versorgungsforschung vorantreiben, in der die Gesundheitsversorgung sowohl als Patient:innenversorgung als auch Arbeitsorte gedacht wird. <<

### Der transdisziplinäre Forschungsverbund IMPROVEjob

>> Innerhalb des seit 2016 aufgelegten BMBF-Förderschwerpunktes „Gesund – ein Leben lang“ gibt es u.a. die Förderlinie „Forschungsverbünde zur Gesundheit in der Arbeitswelt“. Die Fördermaßnahme wird aus Mitteln des Rahmenprogramms „Gesundheitsforschung“ der Bundesregierung und des Programms „Zukunft der Arbeit“ finanziert. Ziel der Förderrichtlinie ist es, einen Beitrag für eine gesundheitsförderliche Arbeitswelt zu leisten. Dazu sollen Konzepte entwickelt und erprobt werden, die psychische Belastungen im Arbeitsleben reduzieren und individuelle Bewältigungsressourcen steigern. Kleine und mittlere Unternehmen (KMU) stehen im Mittelpunkt der Fördermaßnahme, da die Implementierung eines zielgruppenspezifischen und nachhaltigen Gesundheitskonzeptes in KMU häufig aufgrund eingeschränkter personeller und finanzieller Ressourcen erschwert ist.

IMPROVEjob ist einer von sieben in dieser Linie geförderten Forschungsverbünde, die alle zur arbeitsmedizinischen Versorgungsforschung gehören. Die Verbundkoordination des Transdisziplinären IMPROVEjob-Konsortiums hat das Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Tübingen übernommen. In diesem inter- und transdisziplinären Forschungsverbund werden verschiedene medizinische, sozial- und wirtschaftswissenschaftliche Fachgebiete gemeinsam mit Praxen der Primärversorgung das Thema „Psychische Gesundheit für Beschäftigte in Hausarztpraxen“ adressiert. Das Vorhaben steht modellhaft auch für andere kleine und mittlere Unternehmen (KMU) in sozialen Dienstleistungsbereichen.

Das Ziel der parallel initiierten IMPROVEjob-Studie ist es, am Modell Hausarztpraxis einen neuartigen multimodalen, partizipativen Ansatz zur Verhältnis- und Verhaltensprävention psychischer Belastungen zu entwickeln, hinsichtlich der Wirksamkeit zu untersuchen und Transferoptionen in andere

kleine und mittlere Unternehmen (KMU) zu evaluieren. Das Verbundvorhaben wird an den Universitäten bzw. Universitätskliniken Tübingen, Bonn, Essen und Bochum in vier eng verzahnten Teilprojekten (TP) bearbeitet:

**TP 1:** Vertiefte Analyse typischer psychischer Belastungen und Ressourcen in Hausarztpraxen.

**TP 2:** Interventionsentwicklung zur Prävention psychischer Belastungen von Beschäftigten in Hausarztpraxen und Durchführung einer Machbarkeitsstudie.

**TP 3:** Wirksamkeitsüberprüfung der Intervention mittels cluster-randomisierter kontrollierter Studie (cRCT).

**TP 4:** Dissemination der Interventionsinhalte in weitere Praxen und Prüfung von Transferoptionen in andere KMU.

Eine Besonderheit der IMPROVEjob-Studie ist die partizipative Interventionsentwicklung, bei der ein Forschungsbegleitkreis aus Hausärzten und Medizinischen Fachangestellten fortlaufend in den Forschungsprozess eingebunden ist. Dieser Kreis berät die Forschenden hinsichtlich Relevanz und Realisierbarkeit der zu entwickelnden Intervention. Perspektivisch soll ein effektiver Beitrag zur Reduktion psychischer Belastungen in Hausarztpraxen-Teams geleistet und Transferoptionen in weitere KMU aufgezeigt werden. <<

#### Link

IMPROVEjob (<https://www.improvejob.de/>)

#### Förderangaben

Projektlaufzeit: Juli 2017 – Juni 2021

Förderkennzeichen: 01GL1751A, B, C und 01GL1851D

Link: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/improvejob-partizipative-intervention-zur-verbesserung-des-psychischen-befindens-von-6725.php>

### Hypertonie regional unterschiedlich

>> Zwischen 2009 und 2018 ist die Zahl der gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland mit diagnostizierter Hypertonie von fast 17 Millionen auf gut 19 Millionen stark angestiegen. Etwa 50 Prozent der Zunahme kann auf einen wachsenden Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung zurückgeführt werden. Die höchsten Anteile an Erkrankten werden in den ostdeutschen Regionen beobachtet. Insgesamt war die Hypertonie in Ostdeutschland (ohne Berlin: 23%) mit 36% deutlich häufiger als in Westdeutschland. Dort lag die Quote bei 25%. Allerdings ist der Anteil älterer Menschen unter den gesetzlich Versicherten dort auch höher als in Westdeutschland. Korrigiert man die Berechnung der Anteile Erkrankter um den Einfluss der unterschiedlichen Altersstruktur zwischen West und Ost, so verringert sich der Unterschied auf 6 Prozentpunkte (West: 24 %, Ost: 30%).

Das sind die kürzlich veröffentlichten, zentralen Ergebnisse einer Versorgungsatlas-Studie des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi). Die jährliche Diagnoseprävalenz ist auf Basis krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2018 auf Bundesebene, pro Bereich der Kassenärztlichen Vereinigungen und nach Kreisen ermittelt worden. Als prävalent galten Patienten, die in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres eine als gesichert codierte Hypertonie-Diagnose aufwiesen. Neben der Alters- und Geschlechtsstruktur können die regionalen Unterschiede zu einem gewissen Teil auch durch sozioökonomische Unterschiede zwischen den Regionen erklärt werden. So tritt die Hypertonie in solchen Kreise häufiger auf, in denen vermehrt Menschen mit geringem sozioökonomischem Status leben. Dies galt insbesondere für Frauen und Männern im jungen bis mittleren Erwachsenenalter (24 – 49 Jahre).

„Wer früher an Bluthochdruck erkrankt, hat ein deutlich höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Frauen und Männer in ostdeutschen Regionen mit niedrigem sozioökonomischem Status stehen hier besonders im Fokus. Sie sind daher eine vorrangige Zielgruppe für besondere Präventionsmaßnahmen“, so Zi-Geschäftsführer Dr. Dominik Graf von Stillfried, der – wie viele andere Veranstalter auch – seine Tagung „Ausgezeichnete Gesundheit 2020“ im Allianz Forum wegen des Corona-Virus auf den 9. September verschoben musste. <<

#### Link

<https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=107>



**Prof. Dr. med. Franz Porzsolt<sup>1</sup>, Prof. Dr. med. Manfred Weiß<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Clinical Economics (ICE) e.V., Ulm; <sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm; <sup>3</sup> Abt. Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung am Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

## Ein Verbesserungsvorschlag zur Bewertung der Gentherapie

>> In Deutschland hat sich innerhalb kurzer Zeit eine nicht emotionsfreie Diskussion über den Zugang zu innovativen Arzneimitteln und deren Kostenerstattung entwickelt. Mit unserem Beitrag möchten wir einen Verbesserungsvorschlag in die Diskussion einbringen, der auf Methoden der sogenannten Künstlichen Intelligenz zurückgreift, obwohl alles ganz einfach zu verstehen ist.

Die erste Regel der Architekten und Designer des Dessauer Bauhauses (gegründet 1919) und der hochschule für gestaltung ulm (hfg ulm, gegründet 1953) besagt, dass zuerst festgelegt werden soll, welche Funktion ein Bauwerk erfüllen sollte, bevor über das Design (die Form) des Bauwerks entschieden wird. Diese Sequenz beschreibt ein allgemeingültiges Verfahren, das auch bei der Planung wissenschaftlich klinischer Projekte angewandt werden kann: Zuerst ist zu entscheiden, welche Frage durch ein klinisches Projekt beantwortet werden soll, bevor entschieden wird, welches Werkzeug zur Beantwortung der Frage angewandt werden sollte.

Wir Gesundheits-Wissenschaftler sind auf dem besten Weg, geradezu das Gegenteil dessen zu tun, was uns die amerikanischen Architekten seit 1899 auf Grund ihrer Erfahrungen empfehlen, die sie beim Bau der ersten Wolkenkratzer in Chicago gesammelt haben (1). Diese und andere Erfahrungen haben die Designer-Schulen in Dessau und Ulm ihren Studenten vermittelt. Wenn man diese Regel auf das Problem der Finanzierung des Fortschritts im Gesundheitssystem anwendet, werden andere Handlungsmöglichkeiten als der aktuell vorgeschlagene Weg zu erwägen sein. Der vorgeschlagene Weg sieht vor, das Kostenproblem im Gesundheitssystem durch klinische Register zu lösen (2, 3).

Wenn man sich die Merkmale eines Registers vor Augen hält, wird klar, dass ein Register das Prinzip einer klinischen Studie umkehrt, weil im Register zuerst die Daten gesammelt und dann die Fragen gestellt werden, während in einer klinischen Studie zuerst die Fragen gestellt und dann entschieden wird, welche Daten zur Beantwortung der Fragen zu sammeln sind (4). Es wird kaum möglich sein, ein Register zu entwickeln, das alle Variablen erfassen kann, die bei allen denkbaren späteren Fragestellungen zu deren Beantwortung benötigt werden. Wer die Frage exakt formulieren kann, die er beantworten will, sollte eine klinische Studie durchführen. Register eignen sich primär zur Generierung, nicht aber zur Prüfung von Hypothesen.

Der Vorschlag, den wir unterbreiten möchten, bezieht sich auf drei Arten von klinischen Studien, die sich durch den Nachweis verschiedener Funktionen einer neuen Intervention unterscheiden. Die Funktionen sind der Nachweis

- 1) der **Efficacy** d.h. des **Proof of Principle** oder
- 2) der **Real World Effectiveness**, d.h. der Alltagstauglichkeit oder
- 3) des subjektiven Wertes, d.h. des **Value** aus der Sicht individueller Patienten und der Solidargemeinschaft.

Wenn entschieden ist, welche dieser Funktionen einer neuen Intervention nachgewiesen werden soll, kann die nächste Entscheidung, die Wahl der Form dieser Intervention daraus abgeleitet werden.

Diese Reihenfolge bei den zu treffenden Entscheidungen einzuhalten, hat uns das Bauhaus in Dessau und die hfg in Ulm vermittelt. Um einen dieser drei Nachweise erbringen zu können, stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung:

- 1) Das **Randomized Controlled Trial** (RCT),
- 2) das **Pragmatic Controlled Trial** (PCT) und letztlich
- 3) eine **Complete Economic Analysis** (CEA).

Der erste Nachweis erfordert als Werkzeug ein RCT, der zweite ein PCT und der dritte eine CEA. Zudem ist zu beachten, dass der erste Nachweis nur unter **Experimental Study Conditions** (ESC) erbracht werden kann, während die beiden anderen Nachweise nur sinnvoll sind, wenn sie unter **Real World Conditions** (RWC) erbracht werden, weil hier nicht interessiert, was unter Laborbedingungen zu erreichen ist, sondern was in der Alltagsversorgung bestätigt werden kann. Die bei der Anwendung dieser Methoden zu berücksichtigenden Details sind beschrieben (5-7).

Das PCT verwendet an Stelle der Randomisation das Bayes Prinzip (8). Dieses Prinzip berücksichtigt alle Rahmenbedingungen, welche den Eintritt eines definierten Ereignisses beeinflussen. Hier beginnt die Künstliche Intelligenz. Dazu zwei Beispiele. Wenn die Mortalität als Endpunkt eines Projektes gemessen wird, sind alle bestehenden Erkrankungen eines Patienten zu erfassen, welche das Mortalitätsrisiko steigern, z.B. eine ausgeprägte Koronarerkrankung oder ein langjährig bestehendes Metabolisches Syndrom. Wenn ein anderer Endpunkt gemessen wird, z.B. allergische Reaktionen als eine Form einer unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung, wäre ein bereits bestehendes allergisches Asthma als Risikofaktor, nicht aber eine Koronarerkrankung zu berücksichtigen. Diese Beispiele zeigen, dass abhängig vom gemessenen Endpunkt unterschiedliche Informationen zu erheben sind, um das „endpunkt-spezifische Risiko“ klassifizieren zu können. Diese Informationen lassen sich mit einem traditionellen Register nicht bereitstellen. Theoretisch könnten diese umfangreichen Informationen mit einem Mega-Register erfasst werden, was aber jeweils um die Daten ergänzt werden müsste, die erforderlich sind, um die endpunkt-spezifischen Risiken beschreiben zu können.

### Fazit

Um den **Proof of Principle** nachzuweisen, genügen im Idealfall zwei valide RCTs mit überzeugenden Effekten. Diese RCTs sollten an einem Krankheitsbild durchgeführt werden, welches a priori die höchste Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges beinhaltet. Alle weiteren Details, die eine Vielzahl von Variablen enthalten, sind mit Studien unter Alltagsbedingungen zu erheben. Mit dem Nachweis von Effekten unter Alltagsbedingungen soll in erster Linie den Patienten geholfen werden, indem Innovationen auf den Markt kommen, die den Patienten nachweislich nützen. Zudem wird die Zahl der (für die Industrie) erforderlichen und damit die Zahl

der (für die Patienten) überflüssigen RCTs erheblich reduziert, die Zeit von der Laborbank bis zur Versorgung wird erheblich verkürzt, die Entwicklungskosten werden gesenkt, ebenso wie das Risiko für die Krankenversicherung, zu viel zu bezahlen, und den Herstellern neuer Interventionen wird garantiert, dass in der Phase der Prüfung der Alltags-tauglichkeit, d.h. unmittelbar nach dem Nachweis des **Proof of Principle**, eine Mischfinanzierung zur Durchführung der PCTs eine gerechte Lösung wäre, weil alle Partner des Systems, die Patienten, die Kassen und die Hersteller davon profitieren.

Die Umsetzung des PCTs erfordert in der Tat die Unterstützung durch die IT, weil die Komplexität der Information zwar nicht übermäßig hoch aber doch zu hoch ist, um sie ohne IT bewältigen zu können. Dazu sind verschiedene Bereiche der Künstlichen Intelligenz zu bedienen. Zum einen ist eine Strategie zu entwickeln, die eine fehlerfreie Lösung des Problems ermöglicht. Zweitens ist ein Algorithmus zu entwickeln, um die erhebliche Vielfalt der unterschiedlichen Gesundheitsprobleme verschiedener Patienten so zu klassifizieren, dass eine überschaubare Zahl verschiedener, aber in sich möglichst homogener Patienten-Gruppen entsteht. Dasselbe ist für die Interventionen vorzubereiten, wobei zu berücksichtigen ist, dass im Versorgungsalltag manche Therapien mehrfach an einem Tag verändert werden können, während andere über Monate konstant bleiben. Die eingegebenen Daten müssen nach dem Algorithmus aufbereitet und danach durch das System den Anforderungen entsprechend verarbeitet und in lesbarer Form ausgegeben werden. Ohne konkrete Vorstellung jedes einzelnen Detailschritts kann eine Lösung des Problems nicht erwartet werden.

Mit anderen Worten: Grundlage der Analyse ist ein optimiertes Register, welches nicht nur die Daten enthält, sondern auch die Regeln beschreibt, mit welchen die Daten des Registers zusammengefasst wer-

## Zitationshinweis

Porzolt, F., Weiß, M., Weiß, C.: „Ein Verbesserungsvorschlag zur Bewertung der Genterapie“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 36-37, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2210

den können. Diese Regel ist als mathematische Beziehung zu beschreiben, welche die Maschine lesen, verstehen und bearbeiten kann (9).

Neben diesem strikt evidenzbasierten Lösungsweg werden für Härtefälle immer Entscheidungen im Stadium der Unsicherheit aus humanitären Gründen zu treffen sein. Hätte man Daten über die Erfolgsrate dieser Härtefall-Entscheidungen – unabhängig von den Details des Einzelfalls – wäre diese Information für alle Beteiligten hilfreich (10).

Wir bemühen uns weiterhin, eine erste Studie gefördert zu bekommen, um in Kooperation mit 16 deutschen Intensivstationen den Nachweis zu erbringen, dass der Mehrwert, die unerwünschten Effekte und die Kosten der Versorgung ohne Verzerrung auch auf Intensivstationen dokumentierbar sind. <<

## Arzneimittelkonto NRW PLUS sucht Teilnehmer

>> Seit dem 1. November 2019 arbeiten Teams der CompuGroup Medical Managementgesellschaft, der Uniklinik RWTH Aachen und der Universität Bielefeld im Rahmen des Projekts Arzneimittelkonto NRW PLUS daran, die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) von Patientinnen und Patienten, die regelmäßig Medikamente einnehmen müssen, weiter deutlich zu verbessern. Das Arzneimittelkonto NRW PLUS wurde vom Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales als eines der Siegerprojekte des zweiten Leitmarktwettbewerbs „Gesundheit. NRW“ ausgewählt. Ziel des Wettbewerbs ist die Auswahl und Förderung von Dienstleistungen und Projekten im stationären Bereich, die durch einen sektorübergreifenden Ansatz dazu beitragen, die ambulante Versorgung zu verbessern. Ein Schwerpunkt liegt dabei in der Überwindung der Sektorengrenzen zwischen ambulanter und stationärer Versorgung, insbesondere in der Bereitstellung der ambulanten Medikationsdaten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie der Übertragung der stationären Medikation im Rahmen des Entlassmanagements der Krankenhäuser.

Die Projektlaufzeit des Vorhabens beträgt drei Jahre und wird aus Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) gefördert. Das Projektteam, unter der Leitung von Frank Ladendorf (CompuGroup Medical Managementgesellschaft), Nora Völlm (Universitätsklinikum Aachen, AöR) und Prof. Wolfgang Greiner (Universität Bielefeld), will bereits ab Anfang 2021 in der orthopädischen Klinik des Uniklinikums RWTH Aachen bei geplanten Einweisungen die patientenindividuellen Medikationsdaten aus dem jeweiligen Arzneimittelkonto eines Patienten für die Anamnese bereitstellen.

Dafür werden Ärzte und Apotheker in ausgewählten Regionen gesucht, die über ein patientenindividuelles Arzneimittelkonto die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessern wollen. Bei jeder Änderung der Gesamtmedikation weist ein integrierter Sicherheits-Check im Arzt- oder Apothekeninformationssystem auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Doppelverordnungen hin. Das gilt auch, wenn ein Patient über seine App ein neues – gegebenenfalls auch freiverkäufliches – Präparat selbst hinzufügt. Im Falle eines Warnhinweises kann sich der Patient bei Bedarf an den Arzt oder Apotheker seines Vertrauens wenden, um den Rat der Experten einzuholen. Die Teilnahme an dem Projekt ist für alle Teilnehmer kostenfrei.

Weitere Informationen erhalten Sie auf [www.arzneimittelkonto-nrw-plus.de](http://www.arzneimittelkonto-nrw-plus.de). <<

## Literatur

1. Sullivan LH. The Tall Office Building Artistically Considered. Lippincott's Magazine 1896;57: 403-409. Reprinted in Inland Architect and News Record 27 (May 1896), pp. 32-34; Western Architect 31 (January 1922), pp. 3-11; published as "Form and Function Artistically Considered" The Craftsman 8 (July 1905), pp. 453-58. <https://www.giarts.org/article/tall-office-building-artistically-considered-excerpt>. Last access Oct 22, 2019
2. Maybaum Th, Gießelmann K. Kassen und Ärzte unter Druck. Dtsch Arztebl 2019;116: C1777
3. Ziegler A, Müller-Felber W, Hahn A, von Moers A, Schara U, Kirschner J. Genterapie ohne Zulassung. Dtsch Arztebl 2019;116:C1778-1780
4. Porzolt F, Geier J. Vorteile und Limitationen von Registern und Klinischen Studien in der Versorgungsforschung. Forum Versorgungsforschung 2013;6:33-37
5. Porzolt F, Eisemann M, Habs M, Wyer P. Form Follows Function: Pragmatic Controlled Trials (PCTs) have to answer different questions and require different designs than Randomized Controlled Trials (RCTs). J Publ Health 2013;21:307-313. DOI 10.1007/s10389-012-0544-5
6. Porzolt F, Rocha NG, Toledo-Arruda AC, Thomaz TG, Moraes C, Bessa-Guerra TR, Leão M, Migowski A, Araujo de Silva AR, Weiss C. Efficacy and Effectiveness Trials Have Different Goals, Use Different Tools, and Generate Different Messages. Pragmatic and Observational Research 2015;6:47-54. DOI <http://dx.doi.org/10.2147/POR.S89946>
7. Porzolt F, Weiss Ch, Weiss M, Müller AG, Becker SI, Eisemann M, Kaplan RM. Versorgungsforschung braucht dreidimensionale Standards zur Beschreibung von Gesundheitsleistungen [Health services research needs three-dimensional standards for description of health services]. Monitor Versorgungsforschung 2019;04:53-60. <http://doi.org/10.24945/MVF.04.19.1866-0533.2163>
8. Grayne SB. The Theory That Would Not Die: How Bayes' Rule Cracked the Enigma Code, Hunt-ed Down Russian Submarines, and Emerged Triumphant from Two Centuries of Controversy. Yale University Press 2011. New Haven London.
9. Pearl J, Mackenzie D. The Book of Why: The New Science of Cause and Effect. Basic Books, New York. First edition. 2018
10. Gießelmann K. Genterapie. Härteprogramm gefordert. Dtsch Arztebl 2019;116:C1824



**Dr. med. Klaus Rose MS**  
ist Geschäftsführer von klausrose Consulting, Basel, Schweiz

## Warum erhalten junge Menschen später Zugang zu wirksamen Medikamenten?

>> Seit 2007 verlangt die EU für neue Medikamente „Pediatric Investigation Plans“ (PIPs) als Bedingung für die Zulassung bei Erwachsenen. Als „Kinder“ sind alle <18-Jährigen definiert [1]. Kinder seien keine kleinen Erwachsenen; nicht zugelassene Medikamente hätten das Risiko von Nebenwirkungen oder keiner Wirkung [1-3]. Das klingt plausibel. Aber sind „Kinder“ eine andere Spezies [4]?

Vieles an heutiger Zulassung geht auf die Contergan Katastrophe zurück [5]. Seit 1962 verlangt die FDA Zulassungsstudien. Dies hat sich weltweit durchgesetzt [6]. Auch Kinder profitieren von diesem Fortschritt. Dennoch belohnen die USA seit 1997 Kinderstudien. Seit 2007 verpflichtet die EU Firmen zu PIPs, es sei denn, die Zielkrankheit gibt es offiziell nicht bei Kindern [1-3].

### Hintergrund

In den 1950igern wurden Vergiftungen bei Frühgeborenen durch Antibiotika berichtet, später kamen andere Neugeborenen-Toxizitäten hinzu. Seit 1962 setzten Hersteller Kinder-Warnungen als Schutz vor Schadensersatzklagen in die Patienteninformation. In den USA bedrohen solche Klagen jeden Hersteller. Wer im Auto einen Kaffee kauft, losfährt, und sich verbrüht, ärgert sich in Europa. In den USA verklagt man das Restaurant, weil der Kaffee zu heiß war. Faktisch trafen die Kinderwarnungen nur auf Babys zu; sie waren juristischer Schutz und wurden von den meisten Ärzten zurecht ignoriert. Aber bald kam der Vorwurf, Kinder würden diskriminiert, seien „therapeutische Waisenkinder“ [7]. Die amerikanische Akademie für Kinderheilkunde AAP verlangte Kinderstudien. 1979 definierte die FDA Kinder als <17. Seit 1997 bieten die USA für Kinderstudien Patentverlängerungen, die Generika ein halbes Jahr vom Markt halten. Es lohnt(e) sich für Firmen, diese Studien zu bezahlen. Die FDA ließ jetzt Medikamente getrennt für Erwachsene und „Kinder“ zu [8].

Der casus knaxus ist, dass einem Geburtstag physiologische Eigenschaften zugeschrieben werden, die nicht existieren. Der körperliche Übergang zum Erwachsensein ist die Pubertät. Staaten definieren Erwachsenenesein verschieden, z.B. für Führerscheine oder Alkoholkonsum. Aber Medikamente behandeln den Körper. Getrennte „Kinder“-Zulassung stülpte den „on/off-Label“-Rahmen [2], der sich im Verhindern gefährlicher Medikamente bewährt hatte, auf die unphysiologisch definierte „Kinder“-Bevölkerung über.

Dies war keine Verschwörung, sondern der Versuch, der Verletzlichkeit kleiner Kinder mit damaliger Methodik zu begegnen. Toxizitäten bei Babys wurden jetzt als Folge ihres „Kind“-Seins und mangelnder Zulassung gesehen. Neugeborene brauchen tatsächlich besondere Dosierungen, und es gibt Neugeborenen-Toxizitäten. Aber in den ersten Lebensmonaten reifen Babys schnell [9]. Es gibt Medikamente, bei denen man auch später vorsichtig sein muss. Tetrazykline können Zahnverfärbungen hervorrufen. Steroide können das Wachstum verlangsamen. Aber die behördliche obere Altersgrenze verwischte die Jura und Physiologie und bot Forschern Industrie-bezahlte „Kinder“-Studien; der FDA Profilierung; der Industrie finanzielle Vorteile. Die

Pseudo-Wissenschaft „pediatric drug development“ entstand [3,4,8].

### Studien

Klinische Studien ersetzen Eminenz durch Daten. Sie sind unübersichtlich, teuer, und widersprechen zunächst dem gesunden Menschenverstand. Seit 1962 haben Studien hohes Ansehen gewonnen. Akademische Karrieren basieren auch auf der Publikation von Studien. Aber Studien sind auch künstlich. Kein Arzt kann Patienten ohne gesunden Menschenverstand behandeln. Ärzte lesen nicht in erster Linie Zulassungsdokumente. Sie studieren, lernen im Beruf und auf Kongressen, konsumieren Werbung, u.v.m.

### Falsche Annahmen

Die FDA dachte, „Kinder“-Krebs sei grundverschieden [10]. Das ist so falsch. Melanom ist bei Minderjährigen und Erwachsenen genomisch gleich und gleich zu behandeln [11, 12]. Früher dachte man, Kinder hätten keine Depression. Als dies überwunden war, belohnte die FDA dennoch separate „Kinder“-Studien. Hieraus entstand die Warnung, Antidepressiva würden bei jungen Menschen „Suizidalität“ auslösen: Denken an Selbstmord. Obwohl das Design der „Kinder“-Studien nicht auf Suizidalität abzielte, nahmen Behörden diese Warnung weltweit auf [13,14]. Antidepressiva wurden vorsichtiger verschrieben, „Suizidalität“ ging vielleicht zurück, aber mehr Selbstmorde geschahen [14, 15]. In FDA-belohnten Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) „Kinder“-Studien senkten alle Medikamente den Blutzucker, aber nur Metformin erhielt eine „Kinder“-Zulassung. Die Einschlusskriterien waren administrativ und willkürlich. Alle „Kinder“ waren massiv übergewichtig [16]. Ohne Übergewicht entwickeln junge Menschen keinen T2DM.

### Kinderkrebs

Erfolgreiche Behandlung von Kinder-Leukämie begann in den 1960ern mit für Erwachsene zugelassenen Chemotherapeutika [17]. Die Kinderonkologie entwickelte sich „off-Label“, bevor dieser Begriff 1988 entstand [18]. Die FDA belohnten „Kinder“-Krebsstudien, untersuchten einzelne Chemotherapeutika an Menschen bis 21 Jahren mit Rückfall nach Chemotherapie [10, 12]. Diese Patienten hatten damals keine Überlebenschance. Die Studien zielten auf Zulassung einzelner Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit in „Cocktails“ längst bewiesen war [8,12,16].

### Weitere Bereiche

Fragwürdige „Kinder“-Studien sind für Multiple Sklerose [19-20], Heuschnupfen [21], Psoriasis [22], Arthritis, Depression, Schizophrenie und mehr dokumentiert [8,12,15,20-23].

### FDA versus EU

Die FDA darf keine Studien bei seltenen Krankheiten anordnen, aber belohnt freiwillige Studien. Die EU verlangt für jedes neue Medikament zusätzlich „Kinder“-Wirksamkeitsstudien, bei 1-17- oder 2-17-Jäh-

rigen, von denen viele körperlich bereits erwachsen sind, oder in mehreren Altersgruppen [8,12,15-16,21-23]. Die EU verlangt PIPs früh, wenn noch unklar ist, ob daraus jemals ein Medikament wird.

### Internationale Studien

Die meisten Krankheiten sind bei „Kindern“ so selten, dass „Kinder“-Studien international rekrutieren. Aber es gibt weltweit nicht genug Patienten. Soweit sie durchgeführt werden, dienen sie separater „Kinder“-Zulassung, obwohl ihre Wirksamkeit längst bekannt ist. Die EMA verlangt Vergleich gegen Placebo, gegen überholten Standard-of-Care, oder Prüfung von Einzelsubstanzen. Zwei Melanom-„Kinder“-Studien mussten abgebrochen werden, weil sie nicht mehr rekrutieren konnten [12,24].

### PIP-Modifikationen

Je jüngere Patienten die EMA verlangt, desto häufiger lehnen Eltern zurecht ab. Resultat sind endlose PIP-Modifikationen; heutiger Rekord: 14 (Brivaracetam gegen Epilepsie).

### Die EMA „bekämpft“ Kinderkrebs

Die EMA fordert „Kinder“-Studien mit modernen Antikrebssubstanzen an anderen Krebstypen junger Patienten. Dies kopiert oberflächlich die frühe Kinderonkologie. Aber heutige moderne Medikamente sind keine Chemotherapeutika. Viele solche Studien sind publiziert, alle negativ [12,16,23-26]. Firmen mussten sie bezahlen.

Eine „Nature“-Publikation zum „genomic landscape of pediatric

cancer“ behauptet, etwa die Hälfte kindlicher Krebse sei potenziell mit modernen Antikrebssubstanzen behandelbar („druggable“) [27] und verweist auf eine andere Arbeit, die mehr EMA-„Kinder“-Krebsstudien fordert [28]. „Druggable“ ist eine leere Versprechung. Das untersuchte Gewebe stammte von bis zu 25 Jahre alten Patienten [26]. Kinderkrebs ist zirkulär definiert, als das, was angesehene Forscher als Kinderkrebs beschreiben.

### Erfolgreiche Studien

Emily Whitehead erkrankte mit fünf Jahren an akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Nach der Chemotherapie wurde sie rückfällig, und die Eltern mussten zwischen Tod oder Studie wählen. Ihr wurde Blut entnommen und ihre T-Zellen programmiert, ALL-Zellen anzugreifen [29,30]. Heute, acht Jahre später, ist sie krebsfrei. Tisagenlecleucel ist für ALL bei Patienten bis 25 Jahren zugelassen.

### Die EU – Bahnbrecher der Forschung?

Das EU-Kindergesetz behauptet, Marktkräfte seien für Kinder unzureichend [1]. Firmen werden durch zusätzliche Studien belastet, die bestenfalls sinnlos sind, aber oft schaden. Eltern, die es sich leisten können, zahlen neue Medikamente privat und/oder bestellen sie in den USA, wenn die EU-Zulassung länger dauert. Die EU behindert die Entwicklung neuer Medikamente – das Gegenteil der Lissabon Agenda, die die EU zum wettbewerbsfähigsten und dynamischsten wissenschaftsgestützten Wirtschaftsraum machen sollte.

## Literatur

1. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel.
2. BfArM: Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche.
3. Rose K. Kinder brauchen nur sinnvolle Studien. pädiatrische praxis 2018;90(4):705-716
4. Ward RM et al. The Need for Pediatric Drug Development. J Pediatr. 2018 Jan;192:13-21
5. Thoman K-D. Die Contergan-Katastrophe. DÄ 2007;104 (41):A2778-2782.
6. Rågo L, Santo B. Drug Regulation: History, Present and Future.
7. Shirkey H. Therapeutic Orphans. J Pediatr 1968 Jan; 72 (1), 119-120
8. Rose K, Grant-Kels JM. The Meanings of „Pediatric Drug Development“. Ther Innov Regul Sci. 2018 Dec 9:2168479018812060.
9. Kearns et al. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
10. Wharton et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. Pediatrics. 2014;134(2):e512-e518.
11. Pappo AS. Pediatric melanoma: the whole (genome) story. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e432-5.
12. Rose/Grant-Kels. Pediatric Melanoma – The Whole (Conflicts Of Interest) Story. Int J Womens Dermatol 2018,Nov 19;5(2):110-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451736/pdf/main.pdf>
13. Varley CK. Treating depression in children and adolescents: what options now? CNS Drugs. 2006;20(1):1-13.
14. Gören JL. Antidepressants use in pediatric populations. Expert Opin Drug Saf. 2008 May;7(3):223-5
15. Rose et al. Too Many Avoidable Suicides Occur Worldwide In Young Patients. Rambam Maimonides Med J. 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824826/>
16. Rose et al. Rational Use of Medicine in Children – The Conflict of Interests Story. Rambam Maimonides Med J. 2019 Jul 18; 10(3): e0018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649781/pdf/rmmj-10-3-e0018.pdf>
17. Adamson PC. Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents. CA Cancer J Clin 2015 May-Jun; 65(3), 212-20
18. Plate V. The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care Laws in preselected Countries. <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2009/1936/1936.pdf>
19. Rose K, Mueller T: Children with Multiple Sclerosis Should Not Become Therapeutic Hostages. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol. 9(5) 389–395.
20. Waubant E et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. Neurology 2019 May 28;92(22):e2538-e2549.
21. Rose K, Kopp MV. Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: Questionable contributions to childhood health. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Dec;26(8):695-701
22. Rose K, Happle R. The Impact of Regulation on Pediatric Psoriasis Drug Approvals: The Challenge of the European Union (EU) Pediatric Investigation Plans. Pediatr Dermatol. 2017 May;34(3):e154-e159.
23. Rose K. The Challenges of Pediatric Drug Development. Curr Ther Res Clin Exp. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677568/pdf/main.pdf>
24. Georger B et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:358-363.
25. Casanova M et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Cancer Chemother Pharmacol 2016 Feb;77(2):289-98.
26. Georger B et al. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Pediatric Patients with Malignant Rhabdoid Tumors, Neuroblastoma, and Other Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2017 May 15;23(10):2433-2441
27. Gröbner SN et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):321-327.
28. Pearson AD et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. Eur J Cancer. 2016 Jul;62:124-31.
29. Maude et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. NEJM 2018;378:439-448.
30. Emily Whitehead, Early Recipient of CAR T-Cell Therapy for ALL, Celebrates 7 Years Cancer-Free. <https://www.ascopost.com/issues/may-25-2019/emily-whitehead-celebrates-7-years-cancer-free/>
31. Rose CD. Ethical Conduct of Research in Children: Pediatricians and Their IRB. Pediatrics. 2017 May;139(5).
32. Sun H et al. Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development and Evidence-based Medicine. Ther Innov Regul Sci. 2017;2017:1-7.
33. FDA 2019. Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. <https://www.fda.gov/media/113499/download>
34. EMA. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children.
35. EMA. 10-year Report to the European Commission.

### Drohender Vertrauensverlust

Viele medizinische Katastrophen hätten früher enden können. Es dauerte drei Jahre, bis Conger als Grund von Missbildungen identifiziert wurde [5]. Die US-Tuskegee-Studie rekrutierte schwarze Patienten mit Syphilis, aber behandelte sie nicht [31]. Sie wurde erst abgebrochen, als die Presse darüber berichtete. Die „Kinder“-Studien werden, sobald sie breit diskutiert werden, Vertrauen in Forschung und Wissenschaft erschüttern. Der Weg nach vorne ist nicht, alles unter den Teppich zu kehren. Vertrauen braucht Transparenz.

### Die FDA bewegt sich

Die FDA verlangt für Epilepsie keine separaten „Kinder“-Studien mehr und empfiehlt den Einschluss von Jugendlichen in Erwachsenen-Krebsstudien [32,33]. Aber sie wird ab 2020 separate Krebsstudien bei <12-Jährigen anordnen, womit sie sich an die EU anlehnt [12,15].

### Welche Studien brauchen junge Menschen?

Neugeborene sind unreif und verletzlich. Neugeborene brauchen wirklich separate Studien. Aber die große Mehrheit der EMA/FDA „Kinder“-Studien sind nicht Neonatologie-Studien.

Nur junge Menschen, die körperlich noch Kinder sind, brauchen spezielle Studien. Mit der Pubertät wird der Körper erwachsen. Auch Dosisbestimmung bei jungen Menschen braucht keine multizentrischen internationalen Studien. Man kann heute die Dosis im voraus berechnen. Wenn ein neues Medikament therapeutisch gegeben wird, sind „opportunistische“ Studien besser, um Dosen in wenigen Zentren durch zusätzliche Blutproben zu prüfen und zu korrigieren [8,12,16,23]. Natürlich muss man die Eltern um Erlaubnis bitten. Für Sicherheitsfragen sind Register-Studien ausreichend.

Bis etwa zum 6. Lebensjahr können Kinder keine Tabletten schlucken und brauchen spezielle Formulierungen, soweit nicht intravenös oder topisch behandelt wird.

### Internationale Herausforderung

Medikamentenentwicklung ist heute kommerziell und global, aber Zulassung ist lokal. Das Design der internationalen „Kinder“-Studien entspricht FDA/EMA-Vorgaben; Auftragsforschungsfirmen führen sie durch; die Industrie zahlt. „Kinder“-Studien haben viele akademische Karrieren ermöglicht, viele klinische Gruppen unterstützen dieses System [8, 12,16,23]. Andere sind skeptischer. Die International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group kritisiert placebo-kontrollierte „Kinder“-Studien [20]; Allergen-PIPs werden kritisch diskutiert [21]; es gibt inzwischen fünf peer-reviewed kritische Reviews [8,12,15-16,23].

### Angstmacherei

Nicht alle Minderjährigen sind körperlich von Erwachsenen vollkommen verschieden. Die Warnung vor „off-Label“ bei „Kindern“ [2] ist nur für Babys richtig. Die EMA behauptet ernsthaft, off-Label bei Kindern sei immer gefährlich [34]. Aber Kinderheilkunde und pädiatrische Onkologie entstanden „off-Label“, lange bevor der Begriff „off-Label“ entstand [17,18].

### Kodierung

Der EMA-10-Jahres-Bericht erscheint einleuchtend, bis man ihn dekodiert. Die EMA bewirkt nicht die Entwicklung von Kindermedikamenten, sondern zusätzliche „Kinder“-Zulassungen. Sie behauptet, sie habe viele Medikamente für Kinder „verfügbar“ (available) gemacht [35]. Aber diese Medikamente werden teilweise schon seit Jahrzehnten eingesetzt.

### Zitationshinweis

Rose, K.: „Warum erhalten junge Menschen später Zugang zu wirksamen Medikamenten?“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 38-40, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2211

### Der Weg nach vorne

Kurzfristig benötigen Ethik-Kommissionen Training. „Kinder“-Studien sollten geprüft, zweifelhaft suspendiert, und neue abgelehnt werden. USA und EU sollten ihre Kindergesetze ändern und separate „Kinder“-Zulassung abschaffen. Neugeborenen-Toxizitäten oder berechnete Warnungen gehören in die Patienteninformation.

Das mag als schwierig erscheinen. Aber die Empörung von Eltern, die durch Zulassungsbehörden und Kliniker getäuscht wurden, wird sich Bahn brechen. Politiker wollen gewählt werden. Sobald man fragwürdige „Kinder“-Studien und getrennte „Kinder“-Zulassung nicht mehr unter den Teppich kehren kann, wird sich etwas ändern.

Medikamentenzulassung erfordert immer eine Balance. Bei jungen Menschen, bei schwangeren Frauen und bei sehr alten Menschen. Separate Zulassung bei amtlich definierten „Kindern“ war ein Fehler. Am besten wäre, dies zuzugeben, weiteres Unglück zu verhüten und Anreize für sinnlose und schädliche Studien aufzuheben. <<

### Sind 17 Stunden und 505 Euro für die IT-Anbindung viel?

>> 7.400 DPtV-Mitglieder mit Kassenzulassung wurden zur Teilnahme an einer aktuellen Umfrage der Deutschen Psychotherapeuten-Vereinigung (DPtV) zum Zeitaufwand und Kosten der Anbindung an die Telematik-Infrastruktur (TI) aufgerufen – fast 2.600 Mitglieder antworteten. „Die Diskussion um die TI wird aktiv auf verschiedenen Ebenen geführt. Die Sorge um die Sicherheit der Daten, um weitere Anwendungen und die Frage nach dem Nutzen der TI für die Psychotherapie beschäftigen unsere Berufsgruppe“, erklärte DPtV-Bundsvorsitzender Gebhard Hentschel. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass derzeit durchaus viele Praxen (77%) an die TI angeschlossen sind, diese aber auch erheblichen Zeitaufwand und hohe zusätzliche Kosten bei der Einrichtung angeben. Weitere 6% hatten den Anschluss beauftragt, waren aber bis Ende Dezember 2019 noch nicht angeschlossen. Und 16% an der Umfrage teilnehmende Psychotherapeuten hatten jedoch zum Zeitpunkt der Umfrage noch gar keinen TI-Anschluss beantragt. Von diesen lehnten auch etwa 70 Prozent die TI grundsätzlich ab.

Die Ablehnungsgründe (Mehrfachangaben waren möglich) wurden nach Meinung der Antwortenden in einem „nicht erkennbaren Nutzen für die psychotherapeutische Tätigkeit“ (68%) und dem „nicht vertretbaren Aufwand einer TI-Installation“ (52%) gesehen. 14% ohne bisherige TI-Anschlussbeantragung gaben aber auch an, aufgrund baldiger Praxisaufgabe die TI-Installation überhaupt nicht mehr vorzunehmen.

Die Umfrage zeigt indes auch, wie hoch (Anm. d. Red: oder niedrig) der zeitliche Aufwand der Inbetriebnahme des TI-Anschlusses für die befragten Praxen tatsächlich war: Durchschnittlich wurden für die Vorbereitung und Betreuung der Installation sowie für Nachbereitung und Schulung 12,5 Stunden aufgebracht. Für später auftretende Probleme im laufenden Betrieb wurden im Durchschnitt weitere 4,6 Stunden benötigt. Dafür fielen durchschnittlich 505 Euro Mehrkosten pro Praxis über den Erstattungsbetrag der Krankenkassen hinaus an, etwa für die Anschaffung zusätzlicher neuer Hardware oder EDV-Dienstleistungen. <<



Status quo der Registerlandschaft in Deutschland

## Können anwendungsbegleitende Datenerhebungen überhaupt realisiert werden?

Der Gesetzgeber hat anwendungsbegleitenden Datenerhebungen für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel die Tür geöffnet. Eine Chance für Real World Evidence. Doch die diskutierten Anforderungen sind hoch. Können dies klinische Register in Deutschland derzeit überhaupt leisten? Und wären diese Anforderungen überhaupt mit einem verhältnismäßigen Aufwand erreichbar? Eine aktuelle Studie macht eine Bestandsaufnahme.

>> Mit dem „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ (GSAV) hat der Gesetzgeber bestimmt, dass Arzneimittel, die zwar am Markt sind, die aber aufgrund vereinfachter Verfahren zugelassen worden sind, auch nach der Zulassung einer weiteren Prüfung unterzogen werden sollen. Sie sollen damit über die Zeit hinweg sukzessive ihren zusätzlichen Nutzen belegen. Die Ergebnisse sollen für Preisverhandlungen zur Verfügung stehen, die in gewissen Abständen wiederholt werden. Konkret kann der G-BA von Herstellern eine Datenerhebung verlangen, ist aber aufgerufen, den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit zu beachten.

Mit der Forderung nach anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (ABDE) gibt der Gesetzgeber den Weg frei, dass die Nutzenbewertung von Arzneimitteln auch mit Daten erfolgen kann, die nicht mit dem Instrumentarium der klassischen kontrollierten randomisierten Interventionsstudie (RCT) erzeugt worden sind. Damit kommen auch offiziell Daten aus dem Bereich der sog. Real World Evidence (RWE) als Grundlage für Nutzenbewertungen und Preisverhandlungen in Frage. Der Gesetzgeber reagiert damit auf eine sich beschleunigende Dynamik in der Arzneimittelentwicklung, durch die zunehmend kleinere Zielpopulationen adressiert werden, weil diese „Targeted Therapies“ für meist genetisch spezifizierte Zielgruppen entwickelt werden, die naturgemäß eng umschrieben sind. Hinzu kommt, dass die Marktzulassung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten durch EU-Recht gefördert wird.

Diese Entwicklungen führen dazu, dass die verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung häufiger als bisher ergänzungsbedürftig ist. Hohe Marktzugangshürden in Deutschland, die aus diesem Umstand resultieren, bergen die Gefahr, dass es zunehmend zum Verzicht auf eine Markteinführung kommen könnte, wenn die Hersteller sich zurückziehen, weil für Produkte die Evidenz fehlt, die auf Basis von RCTs zu gewinnen wäre. Es könnte dann keine ausreichende

Verhandlungsbasis geschaffen und demzufolge kein akzeptabler Preis erzielt werden. Dies könnte sich zum Nachteil für deutsche Patientinnen und Patienten entwickeln.

Vor diesem Hintergrund entwickelte sich weithin die Vorstellung, dass klinische Register das geeignete Vehikel für ABDE sein könnten. Der G-BA hat daher (in der Vorbereitung des GSAV) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Ausarbeitung eines Gutachtens zur „Wissenschaftlichen Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung“ beauftragt. Die Ergebnisse dieses Gutachtens stehen nunmehr in Form eines Rapid Reports<sup>1</sup> zur Verfügung. Erwartungsgemäß sind hohe methodische Anforderungen an klinische Register formuliert worden, die die Grundlage für darauf aufsetzende Beobachtungsstudien sein sollen. Die methodischen Vorgaben des IQWiG sind vom G-BA weitgehend anerkannt worden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die aktuell bestehende Situation klinischer Register eine Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben gewährleisten kann und welche zusätzlichen Entwicklungsschritte ggf. erfolgen müssen, damit dies der Fall sein wird.

Dieser Frage geht eine Untersuchung nach, deren Ergebnisse an dieser Stelle vorab in einer Kurzfassung dargestellt werden. Die Studie soll im aktuell laufenden Prozess der Ausgestaltung Anhaltspunkte dafür geben, inwieweit mittels Registern erzeugte Evidenz in die Nutzenbewertung einbezogen werden kann, wenn die gegenwärtige Leistungsfähigkeit der Register und die vom Gesetzgeber vorgegebene Verhältnismäßigkeit berücksichtigt werden.

### Recherche: Register für nur wenige Indikationen

Die prinzipielle Verfügbarkeit von Registern in Deutschland wurde konkret für den zu erwartenden Bedarf ermittelt. Hierzu wurde die Frage gestellt, welche Arzneimittel,

die seit Bestehen des AMNOG mit einer vereinfachten Zulassung auf den Markt gekommen sind, für eine ABDE in Frage gekommen wären. In einer Recherche konnten zum Zeitpunkt der Datenabfrage (15.08.2019) insgesamt 80 Humanarzneimittel identifiziert werden, die bis dato das AMNOG-Verfahren durchlaufen haben und auf die die Regelung des GSAV Anwendung gefunden haben könnte. Um einen aktuellen Überblick zu in Deutschland verfügbaren Registern zu erhalten, wurde anhand der Indikationsbereiche der betreffenden Produkte eine Suche über Orphanet sowie Webseiten von relevanten Fachgesellschaften durchgeführt und durch eine Freihandsuche im Internet ergänzt.

Von den insgesamt 80 Produkten wurde für 65 Produkte (81 Prozent) mindestens ein zur Verfügung stehendes Register identifiziert. Bei diesen handelt es sich fast ausnahmslos um Indikationsregister. Für nur ein Präparat wurde ein Produktregister gefunden. Für 51 der 80 Produkte (64 Prozent) hätte ein Register innerhalb des Bundesgebiets zur Verfügung gestanden, für zehn Arzneimittel ein europäisches und für vier ein globales Register. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass von den 65 Arzneimitteln für 21 (26 Prozent) mehr als ein Register zur Verfügung gestanden hätte. Insgesamt konnten für die 65 Produkte 42 Register identifiziert werden.

Die Tatsache, dass für ein Viertel der identifizierten Arzneimittel mehr als ein Register verfügbar ist, ist leider nicht als Vorteil zu werten. In diesen Fällen verteilen sich die gemeldeten Fälle vermutlich auf mehrere Register und können im Sinne der Vollzähligkeit nur genutzt werden, wenn es gelingt, die Daten der verschiedenen Register zusammenzuführen. Aus Praktikabilitätsgründen ist nicht davon auszugehen, dass Behandler in mehreren Registern dokumentieren, Patienten werden sich nur jeweils einem Register zuordnen. Die potenziell eintretende Fragmentierung der Datenbestände kann das Erreichen hinreichender Fallzahlen in Frage stellen. Ein Datenpooling, das dieses Problem heilen könnte, setzt kompatible

Datenformate voraus. Entsprechende Konvergenzbemühungen sind aus einigen Landeskrebsregistern bekannt, befinden sich aber noch am Anfang.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde muss unter heutigen Bedingungen davon ausgegangen werden, dass für fast 20 Prozent der Produkte noch kein Register zur Verfügung steht und für ein weiteres Viertel auf absehbare Zeit ebenfalls keine ausreichenden Datenbestände bereitstehen werden.

Kann die Abdeckungsquote noch als relativ günstige Ausgangslage für ABDE betrachtet werden, so entscheidet sich die Leistungsfähigkeit der Registerlandschaft insgesamt an den Leistungsmerkmalen der einzelnen Register.

### Umfrage: Gute Ansätze bei Register

Um einen Einblick in den Betrieb, die Leistungsmerkmale und das Entwicklungspotenzial von Registern zu erhalten, wurden halbstandardisierte Interviews mit Registerbetreibern geführt. Diese wurden aus insgesamt 39 der 42 Register ausgewählt, für die ein Ansprechpartner ermittelt werden konnte. Zehn Betreiber waren zu einem Gespräch bereit, drei weitere Betreiber stellten zumindest Daten öffentlich zur Verfügung, die für eine Auswertung ausreichend waren. Die Befragung konzentrierte sich auf folgende Leistungsmerkmale: Vollzähligkeit, Vollständigkeit, Flexibilität (Erweiterbarkeit des Datensatzes), Erhebungsfrequenz und Longitudinalität, Differenziertheit des Datensatzes (darunter insbesondere relevante Confounder und „patient reported outcomes“ PROs), Zugang (Nutzbarkeit der Daten für Interessierte), Timeliness (Dauer von Datenanfrage bis Datenverfügbarkeit) sowie Kosten. Die Auswahl der Merkmale folgte pragmatischen Überlegungen und orientierte sich an der aktuellen methodischen Diskussion zur Qualität von Registern.<sup>1</sup>

Bei der Ergebnisdarstellung soll zunächst hervorgehoben werden, dass sich über alle Erhebungen hinweg vereinzelt überzeugende Ansätze und zum Teil sehr weit entwickelte Lösungen fanden. Als Beispiele hierfür seien die hochgradige Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Erstdokumentation meldepflich-

**1:** In jüngerer Zeit wurden von verschiedenen Institutionen Vorschläge zur Bewertung von Registern unterbreitet, so der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)<sup>2</sup>, der European Medicines Agency (EMA)<sup>3</sup>, dem European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA: REQueST-Tool)<sup>4</sup> und dem Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF)<sup>5</sup>.

tiger Register, die technische Implementierung zur Aufnahme ergänzender Datenfelder sowie ein hoch ausdifferenzierter und auch erweiterbarer Datensatz, der patientenrelevante Outcomes und Daten zur Lebensqualität umfasst, angeführt.

Für die überwiegende Anzahl der befragten Register, wie auch für die lediglich auf Basis öffentlich verfügbarer Daten beurteilten Register gilt allerdings auch, dass Merkmale identifiziert wurden, die mit einer hinreichenden Datenqualität nicht kompatibel sind. Dies betrifft eine lückenhafte und in großen und unregelmäßigen Zeitabständen erfolgende Dokumentation, die mangelnde oder fehlende Berücksichtigung von Confoundern und die weitgehend ausbleibende Qualitätssicherung durch ein Monitoring. Auch in vergleichsweise weit entwickelten Registern finden sich überwiegend keine Daten zur Lebensqualität. Weitere Probleme, die von Interviewpartnern vorgetragen wurden, sind die große, meldestellenabhängige Varianz, der Abbruch der Dokumentation bei Wechsel des Behandlers und das Fehlen von Daten aus dem ambulanten Bereich. Die Bereitschaft zur Anpassung der Datensätze an konkrete Vorhaben zur ABDE ist nicht immer vorhanden.

### Lediglich ein Register „ready-to-use“

Für die einbezogenen 13 Register wird nachfolgend zusammengetragen, inwieweit wichtige Leistungsmerkmale vorhanden sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Anhand der erhobenen Befunde wurden die Register drei Kategorien zugeordnet:

- „ready-to-use“ („alle kritischen Merkmale sind abgedeckt“)
- Eingeschränkt nutzbar, z. T. erhebliche Anpassungen des Registerbetriebes erforderlich
- Register auf absehbare Zeit voraussichtlich nicht nutzbar / Ausprägung des Leistungsmerkmals nicht vorhanden

Lediglich bei einem Register konnte für alle Merkmale eine positive Ausprägung festgestellt werden. Acht der 13 Register wurden der Kategorie „eingeschränkt nutzbar“ zugeordnet. Für diese Register zeigen sich zwar negative Ausprägungen von kritischen Merkmalen (z. B. keine Erfassung von Confoundern, mangelnde Vollständigkeit), die Bereitschaft der Betreiber, Anpassungen vorzunehmen, ist jedoch vorhanden und deren Umsetzung wird als realistisch eingeschätzt. Für vier Register zeigen sich große Defizite, die Bereitschaft zu Anpassungen im Sinne einer Nutzbarkeit für ABDEs wird zudem vor dem Hintergrund eines zu hohen Aufwands abgelehnt. Von den Leistungsmerkmalen sind insbesondere die Implementierung von PROs und Confoundern sowie eines Monitorings am schwächsten ausgeprägt.

Insgesamt zeigt sich, dass mit Ausnahme eines Registers derzeit kein bestehendes Register geeignet ist, ohne Verzug ABDEs in guter Qualität zu realisieren oder gar die vom IQWiG gestellten Anforderungen zu erfüllen.

Zwar ist die Anpassungsfähigkeit einiger Register sehr begrenzt, es wird jedoch auch deutlich, dass die Registerlandschaft vielversprechende Ansätze bietet. Ein Austausch der Registerbetreiber über die Realisierungsbedingungen positiver Merkmale könnte die Entwicklung der Registerlandschaft erheblich beschleunigen.

### Unerfüllbare IQWiG-Anforderungen an Confounder-Kontrolle

Wie die Sichtung von verfügbaren Datensatzstrukturen und die Befragung ergaben, sind Confounder in den Registern überwiegend nicht oder nur unzureichend abgebildet. Selbst wenn die Datensätze mittelfristig entsprechend erweitert werden könnten, ist nicht davon auszugehen, dass zum Zeitpunkt der Datenauswertung alle dann bekannten Confounder in die Analysen einfließen können. In Indikationen mit intensiver Forschungstä-

	Bewertung wichtiger Leistungsmerkmale		
	sofort nutzbar (n = 1)	nutzbar nach Anpassungen (n = 8)	voraussichtlich nicht nutzbar (n = 4)
<b>Vollzähligkeit</b>	1,0	1,0	1,0
<b>Vollständigkeit</b>	1,0	0,4	0,5
<b>PROs</b>	1,0	0,6	0,0
<b>Monitoring</b>	1,0	0,6	0,0
<b>Confounder</b>	1,0	0,4	0,0

**Abb. 1:** Bewertung wichtiger Leistungsmerkmale auf Basis der Interviews („1,0“ bedeutet: „zu 100 Prozent erfüllt“). Quelle: Eigene Erhebung.

## Zitationshinweis

Berkemeier, F., Gothe, H., Kurepkat, M.: „Können anwendungsbegleitende Datenerhebungen überhaupt realisiert werden?“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 41-43, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2212

tigkeit – und um solche handelt es sich im GSAV-Kontext – kommt es häufig zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren und damit zur Ergänzung bereits bekannter Confounder. Die Aufnahme dieser Confounder in Register wird daher immer einen zeitlichen Versatz aufweisen. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in Registern regelhaft nur solche Merkmale abgebildet werden können, die gemäß der zum Behandlungszeitpunkt geltenden Leitlinien in der Versorgungspraxis erhoben werden. Vor diesem Hintergrund ist die im Rapid Report empfohlene grundsätzliche Ablehnung von Evidenz aus versorgungsnahen Daten bei unvollständiger Confounder-Kontrolle sehr problematisch. Eine regelhafte Ablehnung der vorgelegten Evidenz aus Registerstudien wäre auch bei sorgfältiger und frühzeitiger Planung voraussichtlich die Folge.

### Grundsatz der Verhältnismäßigkeit wahren

Im Rahmen der Befragung wurden zum Teil zweistellige Millionenbeträge für den Aufbau eines Registers genannt. Einstellige Millionenbeträge können jährlich für den Unterhalt eines Registers erforderlich sein. Es ist zu beachten, dass die Umsätze vieler

Orphan Drugs im unteren einstelligen Millionenbereich pro Jahr liegen. Für diese Fälle wird sich die Frage stellen, ob die Kosten für die Umsetzung sehr hoher Qualitätsanforderungen in Registern noch dem Gebot der Verhältnismäßigkeit entsprechen. Es wurde in der Befragung deutlich, dass die in Zukunft sicherlich erforderlichen Geschäftsmodelle zur Finanzierung von Registerstrukturen und deren Entwicklung bisher noch wenig ausgereift sind. Offen ist auch die Frage, wie Vorhaltekosten von Kosten für Registerstudien voneinander zu trennen sind. Grundsätzlich ist zu empfehlen, dass offene Finanzierungsfragen bei Fristsetzungen für ABDE Berücksichtigung finden.

### Zusammenfassung

Die Registerlandschaft in Deutschland ist in den vom GSAV adressierten Indikationen mit relativ guter Abdeckung angelegt. Es lassen sich eine Vielzahl von positiven Merkmalen der bestehenden Register finden. Allerdings sind die bestehenden Register – mit wenigen Ausnahmen – auf Grund von Defi-

ziten, die die Aussagekraft von Registerstudien beeinträchtigen, zum jetzigen Zeitpunkt nicht in der Lage, ohne Verzug ABDEs in guter Qualität zu realisieren oder gar die vom IQWiG gestellten Anforderungen zu erfüllen. Darin liegt ein Risiko für die Realisierung der vom Gesetzgeber intendierten Nutzung von RWE. Die Weiterentwicklung der Registerlandschaft kann nur schrittweise erfolgen und sollte durch Konsens zur Beurteilung der Qualität von Registern gefördert werden. Methodische Anforderungen an Registerstudien sollten die aktuelle Leistungsfähigkeit von Registern und finanzielle Aufwände des Betriebes von Registern berücksichtigen, um die gewünschte Entwicklung von ABDE nicht durch unverhältnismäßige Anforderungen an die Beteiligten zu behindern. <<

Autoren:

Fabian Berkemeier, Leiter des Bereichs Value & Access Strategy am IGES Institut  
Dr. Holger Gothe, Leiter des Bereichs Versorgungsforschung am IGES Institut  
Dr. Marc Kurepkat, Geschäftsführer CSG Clinische Studien Gesellschaft mbH

### Hinweis

Die in dem Beitrag zitierte Studie entstand mit finanzieller Unterstützung des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). **Kontakt:** CSG Clinische Studien Gesellschaft mbH, Berlin. **E-Mail:** marc.kurepkat@csg-germany.com

### Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG (Hrsg.): Versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung. Rapid Report A19-43, Version 1.0 vom 10.01.2020. Köln: IQWiG, [https://www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zweckeder-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zweckeder-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-0.pdf) [Zugriff 12.03.2020]
2. Glicklich R, Dreyer N, Leavy M (Hrsg.): Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm> [Zugriff 12.03.2020]
3. European Medicines Agency, The Cross-Committee Task Force on Patient Registries: European Medicines Agency Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. EMA/763513/2018, 05.11.2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational\\_en.docx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx) [Zugriff: 12.03.2020]
4. European Network for Health Technology Assessment: REQueST (Registry Evaluation and Quality Standards Tool). 30.09.2019. <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/10/Registry-Evaluation-and-Quality-Standards-Tool-REQueST-1.xlsm>. [Zugriff 12.03.2020]
5. Stausberg J, Maier B, Bestehorn K, Gothe H et. al.: Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019. Gesundheitswesen 2020 Feb 18. DOI: 10.1055/a-1083-6417. [Epub ahead of print]

### Innovationsfonds: Konsultationen erwünscht

>> Zur Identifizierung von Themen für künftige Förderbekanntmachungen hat der Innovationsausschuss (IA) das erste Konsultationsverfahren gestartet und eine entsprechende Bekanntmachung auf seiner Website veröffentlicht. Akteure des Gesundheitswesens, die

nicht dem IA angehören, haben nun die Möglichkeit, Vorschläge für Themen und Kriterien zur Förderung von neuen Versorgungsformen, der Versorgungsforschung und der Evaluation von Richtlinien des G-BA einzubringen. Abgabefrist: 15. April 2020, 12 Uhr. <<

### Digitales Gesundheitsnetz geehrt

>> Für eine beispielhafte digital vernetzte Gesundheitsversorgung wurde die Kooperation zwischen dem Ärztenetz HaffNet und der AMEOS Krankenhausgesellschaft Vorpommern in Berlin mit dem ersten Preis der Gesundheitsnetzwerker ausgezeichnet. Seit Frühjahr 2018 erproben die Netzpartner im Verbund mit

der AOK Nordost in einem Pilotprojekt, wie eine digitale Gesundheitsakte die Vernetzung im Gesundheitswesen erleichtern kann.

Aktuell betreuen HaffNet und AMEOS in ihrer Kooperation über 7.200 AOK-Versicherte in den Modellregionen Uecker-Randow und Anklam. <<

### Innovationsfonds-Datenbank von Ordinary People ab Ende Juni offline

>> Die über MVF erreichbare Innovationsdatenbank von Ordinary People (OP) wird ab Ende Juni dieses Jahres vorerst abgeschaltet. Seit Beginn der Kooperation zwischen OP und MVF haben sich über 250 Interessierte – vor allem aus dem Lager der Krankenkassen – angemeldet, um die Datenbank aktiv zu nutzen. Ordinary People begründet den Schritt mit einer überraschenden Veränderung der Eigentümerstruktur beim Anbieter der von OP genutzt-

ten Graph-Datenbank. Es ist nicht gelungen, eine weitere Unterstützung der Neu-Eigentümer u.a. durch Lizenzkosten-Verzicht für das öffentliche und von Ordinary People finanzierte Projekt zu gewährleisten. Um den Interessierten zumindest Teile der in dieser Datenbank recherchierbaren Inhalte zur Verfügung zu stellen, wird OP für den Monat Juni die Leserechte erweitern und Downloads sowie Datenexporte möglich machen. <<

## Kostenlose Videosprechstundenlösung von CompuGroup

>> Das Corona-Virus breitet sich weiter aus und entwickelt sich zur Herausforderung sowohl für Notaufnahmen und Krankenhausambulanzen als auch für den stationären Bereich. Videosprechstunden helfen, Patienten, Ärzte und die Mitarbeiter in Krankenhäusern zu schützen, eine Ausweitung der Epidemie zu verhindern und gleichzeitig die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung sicherzustellen.

Mit dem Ausbreiten der Corona-Pandemie steigt sowohl in der Bevölkerung als auch bei Gesundheitsprofis die Sorge sich anzustecken. Denn sie sind es, die im Rahmen der medizinischen Behandlung mit potenziell infizierten Personen in engem Kontakt stehen und dennoch die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung sicherstellen sollen. In vielen Fällen empfiehlt es sich deshalb, den in einem Krankenhaus zwangsläufig entstehenden körperlichen Kontakt zu vermeiden.

Zur erforderlichen medizinischen Betreuung von Patienten ist die Videokommunikation die schnellste, einfachste und sicherste Lösung für alle Seiten: Durch den Einsatz einer Videosprechstunde müssen Patienten mit Symptomen einer COVID-19-Infektion nicht ins Krankenhaus kommen, wodurch das Infek-

tionsrisiko für alle sinkt, die sich dort aufhalten. Gleichzeitig können viele Patienten, die womöglich wegen einer anderen Erkrankung bereits geschwächt sind, dem körperlichen Kontakt mit anderen Patienten und dem damit einhergehenden Infektionsrisiko entgehen.

Ab sofort stellt deshalb die CompuGroup Medical allen Kliniken in dieser akuten Krisensituation die CLICKDOC VIDEOSPRECHSTUNDE kostenlos zur Verfügung – unabhängig davon, ob diese bereits CGM-Software nutzen oder nicht. Andreas Waldbrenner, General Manager für Krankenhausinformationssysteme bei der CompuGroup Medical SE (CGM), führt aus: „Die CLICKDOC VIDEOSPRECHSTUNDE kann sofort von jedem Arzt eingesetzt werden. Eine einfache Registrierung reicht und die Bedienung ist sehr einfach. Die Videosprechstunde erfüllt sämtliche Datenschutzvorgaben und ist KBV-zertifiziert.“

In der ersten Woche konnte CGM innerhalb eines Tages mehr als 100 Registrierungen aus Unikliniken verzeichnen. Auch für niedergelassene Ärzte sowie für Apotheken stellt CGM die CLICKDOC VIDEOSPRECHSTUNDE derzeit kostenfrei zur Verfügung. Insgesamt sind bisher mehr als 11.000 Anmeldungen eingegangen. <<

## 150 Dermatologen bei OnlineDoctor

>> In Zeiten, in denen das Gesundheitssystem maximal entlastet werden muss, schlägt auch jenseits von Corona die Stunde der Telemedizin. Denn neben dem beherrschenden COVID-19-Virus plagen Patienten auch ganz alltägliche Leiden, wie zum Beispiel Hautprobleme, die einer schnellen Abklärung und fachärztlichen Einschätzung bedürfen – auch ganz ohne persönlichen Arztbesuch! Das Schweizer Start-Up OnlineDoctor zählt hierbei zu den Digital-Health-Pionieren, die genau diese Art von schneller und erfolgreicher Online-Konsultation ermöglichen: Anhand eines Fotos beurteilen die Dermatologen innerhalb von maximal 48 Stunden das individuelle Hautproblem und sprechen Handlungsempfehlungen aus. Über OnlineDoctor ([www.onlinedoctor.de](http://www.onlinedoctor.de)) können Patienten den Arzt zudem frei und ortsunabhängig wählen. Die Online-Plattform wurde 2016 von Dr. Paul Scheidegger (Dermatologe) sowie den beiden Health-Business-Experten Dr. Tobias Wolf und Dr. Philipp S. F. Wustrow gegründet. Mehr als 20% der Schweizer Dermatologen nutzen OnlineDoctor. Auch im deutschen Raum erfährt die Plattform starken Zuspruch und konnte bereits mehr als 150 Dermatologen gewinnen. <<

## Digitale Therapie-Plattform von CASPAR sofort und kostenfrei nutzen

>> Das Berliner E-Health-Unternehmen CASPAR Health bietet allen noch nicht angeschlossenen Reha-Einrichtungen an, die digitale Therapie-Plattform sofort und kostenfrei zu nutzen. Die Einrichtungen erhalten vordefinierte Therapiepläne für all ihre Patienten, die den Reha-Therapiestandards der Deutschen Rentenversicherung entsprechen. Patienten können mit ihrem eigenen Device Patientenschulungen, Gesundheitsbildung, Entspannungsübungen und Bewegungstherapie selbstständig durchführen. Die physische Interaktion in der Klinik wird auf diesem Weg umgangen und die Ansteckungsgefahr mit dem Corona-Virus sinkt. So soll die Versorgung der Reha-Patienten in stationären und ambulanten Kliniken sichergestellt werden.

„Die Versorgung der Patienten steht auf dem Spiel. In vielen medizinischen Einrichtungen kann das Therapieangebot nicht mehr in gewohnter Form angeboten werden. Gruppentherapien führen zu einem erhöhten Ansteckungsrisiko. Aus diesem Grund fallen zahlreiche Kurse und Schulungen aus“, sagt Maximilian Michels, einer der drei Gründer von CASPAR Health. Die Online-Plattform des Berliner Unternehmens sichere die Versor-

gung aller Reha-Patienten ab. CASPAR Health schütze auf diese Weise auch das Klinikpersonal, da sich die Ansteckungsgefahr für diese verringere, wenn die Patienten nicht mehr in den medizinischen Einrichtungen oder zur Gruppentherapie erscheinen müssten. „Gerade in diesen Zeiten zeigen sich die Vorteile von telemedizinischen Angeboten, welche unsere medizinischen Einrichtungen und deren Patienten einbinden“, bringt Michels die Maßnahmen auf den Punkt. <<

## Gesund bleiben mit KRY

>> Bislang haben die über KRY online verfügbaren Ärzte europaweit über 1,5 Millionen Patienten behandelt – und das Montag bis Freitag von 7 bis 22 Uhr und an Wochenenden und Feiertagen von 8 bis 20 Uhr. KRY ist ein schwedisches Wort und bedeutet übersetzt so viel wie „gesund“. Der Online-Anbieter, der u.a. auch ärztlichen Rat zu Corona, aber auch Krankschreibungen und E-Rezepte offeriert, ist eine Marke der KRY International AB und in Deutschland mit der Tochtergesellschaft DMS Digital Medical Supply Germany GmbH in Berlin vertreten. <<

## „Corona-Chatbot“ und DOCYET

>> Eine ständig wachsende Online-Seite für Health Professionals mit hilfreichen Artikeln, Telemedizin-Anbieter-Liste, Links und praktischen Hilfestellungen rund um Corona bietet aktuell der health innovation hub (hih) in Berlin. So ist unter dem Link <https://hih-2025.de/corona> eine Sammlung neutraler Informationen zu Telemedizin-Anbietern, Charité- und Robert Koch-Institut-Informationen verfügbar. Ergänzend dazu gibt es einen „Corona-Chatbot“, der täglich auf der Basis aktuellster wissenschaftlicher Veröffentlichungen und nach Angaben des Robert Koch-Instituts der Bundesregierung aktualisiert wird. Ebenso kann jeder Interessierte mit der „Corona-Auskunft“ mit der Beantwortung weniger Fragen abklären, ob Symptome des Corona-Virus vorliegen, beziehungsweise wie hoch das Risiko ist, ob man sich tatsächlich mit Corona infiziert hat. Dieses Angebot wird vom Leipziger Startup DOCYET, einem digitalen Gesundheitslotsen via Chat zur Verfügung gestellt. DOCYET will Patienten durch das Gesundheitssystem lotsen, dabei helfen, die richtigen Entscheidungen zu treffen und medizinische Angebote lokal und digital zu finden. Link: <https://docyet.com/> <<



## Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.

19. DKVF-Kongress vom 30. September bis 2. Oktober 2020

### Die Leistungsfähigkeit von Gesundheitssystemen bewerten, international vergleichen, voneinander lernen

„Zugang, Qualität und Effizienz: Gesundheitsversorgung international vergleichen und verbessern“, die Plenarsitzungen des 19. Deutschen Kongresses für Versorgungsforschung (DKVF) greifen aus unterschiedlichen Perspektiven das Thema des diesjährigen Kongresses auf, der vom 30. September bis 2. Oktober 2020 stattfinden wird.

>> Die Messung der Leistungsfähigkeit von Gesundheitssystemen, dem „Health System Performance Assessment“ (HSPA), ist Gegenstand der Plenarsitzung am ersten Kongresstag. Sie wird das Potenzial von HSPA demonstrieren. Es werden internationale Beispiele evidenzbasierter Instrumente zur Steuerung der Gesundheitspolitik und zur Verbesserung der Gesundheitsdienste vorgestellt und die Frage diskutiert: Wie kann man die Messung zu einer wichtigen Entscheidungshilfe für die zukünftige Gesundheitspolitik machen?

Der zweite Kongresstag, zu dem auch Patienten eingeladen sind, beschäftigt sich mit der Wissenschaftskommunikation im Gesundheitswesen, die in den vergangenen Jahren immer vielfältiger geworden ist. Strategien der zielgruppengerechten Kommunikation von Ergebnissen aus der Wissenschaft im Themenfeld Gesundheitsversorgung werden in einer Keynote vorgestellt. Auf dem interdisziplinären Plenum aus Versorgungsforschern, Psychologen, Journalisten und Patientenvertretern werden die Herausforderungen des Informationstransfers zwischen Wissenschaft, Journalismus und Patienten diskutiert. Insbesondere stehen folgende Themen auf der Agenda: Steuerung, Auswahl und Einordnung von Informationen, Journalismus als Richtungsgeber öffentlicher Wahrnehmung und Informationsverhalten der Bevölkerung.

In der dritten Plenarsitzung am letzten Kongresstag liegt der Fokus wieder auf der Messung der Leistungsfähigkeit von Gesundheitssystemen und wir richten den Blick auf internationale Initiativen der Leistungs-

messung (HSPA). Experten aus Australien und Schottland werden die HSPA Erfahrungen aus diesen Ländern präsentieren. Im Anschluss folgt eine Diskussion darüber, was wir in Deutschland von diesen Initiativen, insbesondere im Hinblick auf die Nutzung existierender Datenbestände, lernen können.

Das Health System Performance Assessment ist ein Werkzeug für die evidenzbasierte Politiksteuerung von Gesundheitssystemen mit dem Ziel der Förderung effizienter Nutzung von Ressourcen. Die Leistungsbeurteilung eröffnet Entscheidungsträgern die Möglichkeit der Verbesserung des Gesundheitssystems und dessen Rechenschaftslegung auf Basis klarer Ziele und Prioritäten und der Messung des Fortschritts bei der Erreichung dieser Ziele. Zudem ermöglicht die Leistungsbewertung den Vergleich mit anderen Gesundheitssystemen, sei es durch Nutzung von quantitativen Indikatoren oder qualitativ-beschreibenden Darstellungen.

In den letzten 30 Jahren hat die Leistungsmessung von Gesundheitssystemen in vielen Ländern erheblich zugenommen und so zur Verbesserung von Gesundheitssystemen beigetragen. Die Gründe für diese Zunahme sind unterschiedlich: Auf der Nachfrageseite sind Gesundheitssysteme unter einem enormen Kostendämpfungsdruck geraten und werden verstärkt international verglichen. Auch wollen Patienten heute vor der Entscheidung über ihre Behandlung besser informiert sein. Zudem werden zunehmend Forderungen seitens der Gesundheitsberufe und Einrichtungen im Gesundheitswesen nach mehr Überprüfung, Transparenz und Rechenschaft laut.

#### Kommentar

Liebe Kolleginnen und Kollegen, das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung e.V. (DNVF) begrüßt außerordentlich, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nun Registerdaten bei entsprechender Qualität als geeignet für die erweiterte Nutzenbewertung

von Arzneimitteln einstuft. Es wird damit zukünftig möglich, in die Nutzenbewertung versorgungsnahe Daten einzubeziehen, die außerhalb von randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) erhoben werden. Die Ad-hoc-Kommission Methoden Real World Data/Real World Evidence des DNVF möchte hier Wege zu einer wissensgenerierenden Versorgungsforschung mittels Nutzung versorgungsnaher Daten erarbeiten. Die Kommission ist sehr gut gestartet und wird in einem ersten Schritt ein Manual zum Einsatz versorgungsnaher Daten zur Evaluation medizinischer Interventionen erstellen. Es freut uns sehr, dass Vertreter des IQWiG, des IQTiG, des BMG und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in der Kommission mitwirken.

Die wissenschaftliche Begleitforschung der Innovationsfondsprojekte durch die Ad-hoc-Kommission Innovationfonds wird in der Geschäftsstelle durch Laura Keßler (studentische Hilfskraft) ebenso unterstützt wie durch Mitarbeiter des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV – TU Dresden) und der Doktorandin Heike Hupach vom Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie der Universität Magdeburg. Wir sind sehr dankbar für die zusätzlichen personellen Ressourcen, mit denen dieses umfangreiche, aber sehr notwendige Projekt besser umsetzbar wird.

Wir bedauern es sehr, dass wir die Spring School, die Anfang April in Bonn stattfinden sollte, wegen der aktuellen Situation hinsichtlich des Covid-19-Virus verschieben müssen. Wir möchten die Spring School in der ersten Oktoberwoche 2020 in Berlin anbieten.

Wir laden alle ganz herzlich zu unserem Forum-Versorgungsforschung am 13.05.2020 in die Urania Berlin ein. Wir diskutieren dort das Thema: Evidenzgenerierung mit versorgungsnahen Daten – Was ist machbar und was brauchen wir?

Ich möchte Ihnen gerade für die nächste Zeit alles Gute wünschen und bleiben Sie gesund.

Ihre

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke  
Vorsitzende DNVF e.V.



Prof. Dr. Monika  
Klinkhammer-Schalke  
Vorsitzende des DNVF  
e.V.

Die Leistungsbewertung von Gesundheitssystemen bezieht sich auf viele Aspekte: u. a. Zugang zur Versorgung, Angemessenheit und Qualität der Versorgung, die Bevölkerungsgesundheit, finanzielle Risikoabsicherung, Effizienz und Patientenorientierung (Responsiveness). Die Fortschritte in der Entwicklung von Verfahren zur Leistungsmessung und Datenerhebung variieren je nach Aspekt: beträchtliche Fortschritte wurden in Bereichen wie Akutversorgung in Krankenhäusern, primärer Gesundheitsversorgung und Gesundheit der Bevölkerung erzielt, doch in den Bereichen psychische Gesundheit, finanzieller Schutz und Bedarfsgerechtigkeit des Gesundheitssystems steckt die Forschung noch in den Kinderschuhen – ebenso wie bei der Effizienzbewertung der Systeme.

Daten spielen bei der Leistungsbewertung eine zentrale Rolle und können dabei sehr unterschiedlich genutzt werden, z. B. zur Rückverfolgung der gesundheitlichen Entwicklung in der Bevölkerung, zur Überwachung von Patientensicherheit und Qualität in der Gesundheitsversorgung, zur Festlegung geeigneter Behandlungspfade, zur Förderung beruflichen Lernens, zur Sicherung der Leistungskontrolle und zur Förderung der Rechenschaftspflicht und Transparenz im Gesundheitssystem. Die Leistungsmessung dient dabei als Orientierungshilfe für verschiedene Akteure (Patienten, Ärzte, Leiter, Vertreter von Staat und Öffentlichkeit) zur Gestaltung des Gesundheitssystems in Richtung besserer Ergebnisse.

Auch für Deutschland bietet der Aufbau eines Health System Performance Assessment erhebliche Chancen für ein kontinuierliches Monitoring des Gesundheitssystems, die Identifizierung seiner Stärken und Schwächen und damit die Schaffung einer evidenzbasierten Entscheidungsgrundlage für die Politiksteuerung. <<

## News

### >> Neue Mitglieder

Wir begrüßen als neue institutionelle Mitglieder: den Lehrstuhl für Medizinmanagement und Versorgungsforschung, Universität Bayreuth und die Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH sowie vier weitere persönliche Mitglieder.

Das Netzwerk hat jetzt 108 institutionelle und 238 persönliche Mitglieder.

## Neue DNVF Ad-hoc-Kommission

# DNVF Ad-hoc-Kommission zum Innovationsfonds startet wissenschaftliche Begleitforschung

In einem ersten Schritt hat die Ad-hoc-Kommission eine Stellungnahme zum Status quo und der vorgesehenen Weiterentwicklung des Innovationsfonds veröffentlicht<sup>1</sup>. In der Stellungnahme erklärt das DNVF, dass es sich in der Verantwortung sieht, zur evidenzgeleiteten Weiterentwicklung des deutschen Gesundheitswesens beizutragen.

>> Dabei sind die Ziele der Ad-hoc-Kommission die Grundlage für die wissenschaftliche Begleitforschung der Innovationsfondsprojekte:

- den Status quo der bisher geförderten Projekte aus dem Innovationsfonds hinsichtlich der Themenschwerpunkte, der methodischen Qualität, der Berichterstattung und des Verwertungspotenzials für die Regelversorgung, die Wissenschaft und Gesundheitspolitik zu beschreiben und einzuordnen;
- die gewählte Methodik von Projekten der Versorgungsforschung und der Evaluation neuer Versorgungsformen darzustellen und daraus ggf. Beratungsbedarfe und konsequent Vernetzungs- und Unterstützungsangebote abzuleiten;
- Vernetzungs- und Unterstützungsangebote für die Implementierung und den Roll-out von für die Regelversorgung vorgesehenen neuen Versorgungsformen zu entwickeln und bereitzustellen.

Das DNVF sieht sich dabei als Partner des G-BA, der Gesundheitspolitik und aller Interessengruppen bei der gemeinsamen Aufgabe, das deutsche Gesundheitssystem evidenzgeleitet weiterzuentwickeln.

Damit die wissenschaftliche Begleitung des Innovationsfonds gut gelingt, ist die Kommission auf Informationen aus möglichst vielen Projekten angewiesen und lädt alle Projekte zur Mitarbeit ein. Das DNVF ist überzeugt, dass die Arbeit der Ad-hoc-Kommission Innovationsfonds für eine nachhaltige Relevanz der Versorgungsforschung von großer Bedeutung ist und helfen kann, dass Forschungsergebnisse zu einer besseren Versorgung der Patienten und Bürger führen werden.

[1] Schmitt J. et. al. Stellungnahme des Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e.V. Zum Status quo und der vorgesehenen Weiterentwicklung des Innovationsfonds, Gesundheitswesen 3/2020.

## News

### >> DNVF Spring School findet erst im Oktober statt

Auf Grund der Covid-19-Pandemie kann die DNVF Spring School leider nicht wie geplant vom 30.03.2020 bis zum 02.04.2020 in Bonn stattfinden. Viele Referenten mussten wegen bestehender Dienstreiseverbote ihre Teilnahme absagen. Darüber hinaus hat Gesundheitsminister Jens Spahn von Reisen nach NRW abgeraten. Wir möchten die auch dieses Jahr wieder gut gebuchte Spring School jedoch nicht ausfallen lassen, sondern vom 07. bis 08.10.2020 in Berlin durchführen. Nähere Informationen dazu gibt es in Kürze auf der DNVF-Webseite. Die gebuchten Tickets behalten ihre Gültigkeit oder können gegen Rückerstattung storniert werden.

## News

### >> HSK-Session zum Innovationsfonds

Das DNVF wird dieses Jahr wieder eine Session auf dem Hauptstadtkongress (HSK) am 18.06.2020 von 9:30 bis 11:00 Uhr durchführen. Das Thema der Session ist: Innovationsfonds – Innovation ohne Evidenz – Transfer ohne Konzept?

Impulsreferate von Vertretern aus Innovationsfondsprojekten, Forschung, Politik und den Krankenkassen leiten die Session ein, die von Prof. Dr. W. Hoffmann (stell. Vorsitzender DNVF, Universitätsmedizin Greifswald) und PD Dr. N. van den Berg (Universitätsmedizin Greifswald) moderiert wird.

Nach den Vorträgen wird das Plenum zur gemeinsamen Diskussion mit den Referenten eingeladen.



# Deutscher Kongress für Versorgungsforschung

30.09. - 02.10.2020 | Urania - Berlin

**SAVE THE DATE**

## **19.** Deutscher Kongress für Versorgungsforschung

Zugang, Qualität und Effizienz:  
Gesundheitsversorgung international  
vergleichen und verbessern

Kongresspräsident: Prof. Dr. med. Reinhard Busse  
Technische Universität Berlin, Fachgebiet Management im Gesundheitswesen

Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V.

WISSENSCHAFT / FORSCHUNG



VERSORGUNGSPRAXIS



GESUNDHEITSPOLITIK



[www.dkvf2020.de](http://www.dkvf2020.de)

## DNVF Ad-hoc-Kommission zu Real World Data/Real World Evidence

# Perspektiven über Möglichkeiten

Der Rapid Report des IQWiG [1] hat der Diskussion um die Nutzung versorgungsnaher Daten zur Nutzenabschätzung eine neue Dynamik gegeben. Die konstituierende Sitzung der Kommission fand am 06.02.2020 in Berlin statt. Die Leitung der Kommission hat Prof. M. Klinkhammer-Schalke übernommen. Neben DNVF-Mitgliedern sind auch das IQWiG, das IQTIG, die DKG und das BMG in der Gruppe vertreten.

>> Beim Auftakttreffen wurde ein Überblick aus unterschiedlichen Perspektiven über Möglichkeiten und schon vorhandenen Ressourcen hinsichtlich des Themenfelds versorgungsnaher Daten gegeben und anschließend die Zielstellungen und Aufgaben der Kommission erarbeitet.

Die Kommission will sich mit der Fragestellung beschäftigen, wie Evaluationen medizinischer Interventionen mit versorgungsnahen Daten ausgeführt werden sollen, damit verwertbare Aussagen bzw. Empfehlungen für die Versorgung getroffen werden können. Dabei sollen die Möglichkeiten von klinischen Studien, Registern und Routinedaten zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen methodisch eingeordnet und ermittelt werden. Ziel soll es sein, unterschiedliche Datenquellen zur Evaluation medizinischer Interventionen

nutzbar zu machen. Die Kommission wird sich einerseits damit beschäftigen, welche Nutzung welcher versorgungsnahen Daten künftig möglich sein sollte und zum anderen was mit den derzeit vorhandenen Ressourcen machbar ist. Sie will Empfehlungen geben, wie bestehende Datenquellen und Rahmenbedingungen weiterentwickelt werden müssen, damit die methodischen Möglichkeiten im Sinne einer verbesserten Versorgung und Gesundheit der Patienten genutzt werden können. Sie sieht es auch als ihre Aufgabe an, bei Fehlentwicklungen Stellung zu nehmen.

Die Kommission möchte die Grundlagen für die Nutzung versorgungsnaher Daten zur Evaluation medizinischer Interventionen (Qualität der Daten, Anforderungen an Institutionen, methodische Implikationen etc.) in einem Manual beschreiben und dieses veröffentlichen.

## News

### >> 8. Forum Versorgungsforschung findet nicht statt

Das 8. DNVF-Forum Versorgungsforschung „Real World Evidence (RWE) durch registerbasierte Studien“ wird in diesem Jahr nicht stattfinden, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass bereits am 13.05.2020 wieder Publikumsveranstaltungen stattfinden können.

### >> Wilfried-Lorenz-Versorgungsforschungspreis 2020

Unsere Mitglieder sind herzlich eingeladen sich mit einer Publikation für diesen Preis zu bewerben. Details zur Ausschreibung und den Bewerbungskriterien entnehmen Sie der DNVF-Webseite.

>><https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/index.php?page=ausschreibung-2020>.

### >> In Corona-Zeiten

Die Mitarbeiter der Geschäftsstelle arbeiten im Home Office, sind aber zu den gewohnten Zeiten, über die bekannten Telefonnummern sowie per Email für Sie erreichbar.

## News

### >> Neue Arbeitsgruppe „Bewegungsbezogene Versorgungsforschung“

Die neue Arbeitsgruppe will eine übergreifende Plattform für alle Ansätze der Versorgungsforschung bieten, die Bewegung als Intervention und/oder die Beeinflussung körperlichen Aktivitätsverhaltens sowie körperlicher Funktionen zum Gegenstand haben. Dazu will die AG „Bewegungsbezogene Versorgungsforschung“ den inter- und transdisziplinären Informationsaustausch fördern, ein Kompetenznetzwerk aufbauen und die Verzahnung von Forschungsinitiativen erleichtern.

### >> 28. Mitgliederversammlung und Vorstandswahl

Die 28. Mitgliederversammlung sowie die hierzu geplante Vorstandswahl wird am 01. Oktober zum DKVF stattfinden. Die eingereichten Bewerbungen für die Vorstandswahl behalten bis dahin ihre Gültigkeit. Die Kandidatur bleibt bis zum 05.08.2020 weiter eröffnet.

Auch hierzu erhalten Sie zu gegebener Zeit genauere Informationen.

[1] IQWiG Rapid Report Version 1.0 „Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“. 2020

## Termine

### 11.06.2020, Hamburg

4. Symposium des Hamburger Netzwerkes für Versorgungsforschung (HAM-NET) zum Thema „Kommunikation in der Gesundheitsversorgung“

<https://www.ham-net.de/de/termine/204-4-symposium-des-hamburger-netzwerk-fuer-versorgungsforschung-ham-net.html>

### 18.06.2020, Berlin

DNVF-Session auf dem Hauptstadt Kongress  
<https://www.hauptstadtkongress.de>

### 24.06. bis 27.06.2020, Berlin

54. Jahreskongress und 25th WONCA Europe Conference „Core Values of Family Medicine: Threats and Opportunities“// „Grundwerte der Allgemeinmedizin: Gefahren und Chancen“

<http://www.woncaeurope2020.org/>

### 09.09. bis 12.09.2020, Wiesbaden

13. DGP-Kongress: „Kontroversen am Lebensende?! Respektvolle Streitkultur im Angesicht des Todes.“

<http://www.dgp2020.de>

### 16.09. bis 18.09.2020, Leipzig

56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention

<http://www.dgsmp-leipzig.de/>

# DNVVF

Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) e.V. – Geschäftsstelle  
Kuno-Fischer-Str. 8 – 14057 Berlin

eMail: [info@dnvf.de](mailto:info@dnvf.de)



Dipl.-Soz. Helmut Schröder  
 Dr. rer. nat. Anette Zawinell  
 Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen  
 Dr. rer. nat. Carsten Telschow  
 Jonas Lohmüller M.A.

## Fluorchinolone-Antibiotika: Risikoreiche Verordnungen in Deutschland

Seit Jahren wird weltweit berichtet, dass Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone mit schwerwiegenden und zum Teil irreversiblen Risiken für die Patienten verbunden sind. Gerade diese Antibiotika werden aber in Deutschland im Vergleich sehr häufig verordnet. Nach Berechnungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) auf Basis von Verordnungsdaten der AOK-Versicherten wurden diese Arzneimittel allein im Jahr 2018 an 3,3 Mio. Patienten in Deutschland verordnet – noch immer zu häufig angesichts der Tatsache, dass es sich bei den Fluorchinolonen um Reserve-Antibiotika handelt. Für viele Indikationen stehen gut wirksame und gleichzeitig risikoärmere Substanzen zur Verfügung. Bei Bagatellerkrankungen wie unkomplizierten Harnwegs- oder einfachen Atemwegsinfekten kann auf den Einsatz von Antibiotika auch ganz verzichtet werden. Fluorchinolone sind Antibiotika, deren Wirkstoffname auf „-floxacin“ endet, wie Ciprofloxacin (Handelsname, z. B. „Ciprobay“) oder Levofloxacin (Handelsname, z. B. „Tavanic“). Sie sind antibakteriell wirksam und können schwerwiegende, lebensbedrohliche Infektionen heilen. In wenigen Fällen verursachen sie jedoch schwerwiegende und lang andauernde Nebenwirkungen wie Sehnenrisse oder psychische Störungen wie Depressionen und Angstzustände. Daher sollten diese Reserve-Antibiotika nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und nur als letzte Therapieoption (sogenannte Last-Line-Anwendung) eingesetzt werden. Patienten müssen intensiv über die Gefahren und Alternativen dieser Medikamente aufgeklärt werden und im Schadensfall gezielt Unterstützung bekommen.

>> Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) teilte Anfang April 2019 mit, dass Ärzte die in Deutschland sehr häufig verordneten Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone wegen schwerer Nebenwirkungen nur noch im Einzelfall verschreiben sollen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019). Diese Warnung erfolgte allerdings erst spät. Dass Fluorchinolone-Antibiotika schwerwiegende Nebenwirkungen haben, ist seit mehr als zehn Jahren bekannt: Doch erst im Februar 2017 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu diesen Arzneimitteln eingeleitet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2017). Verspätet, denn bereits seit dem Jahr 2008 hat die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) über schwerwiegende Nebenwirkungen informiert, die französische Arzneimittelbehörde hat im Jahr 2015 zu Sicherheitsmaßnahmen aufgerufen und die FDA im Jahr 2016 angeordnet, diese Antibiotika bei zahlreichen Infektionen nur noch

### Zusammenfassung

Etwa fünf Prozent der GKV-Versicherten haben im Jahr 2018 ein Fluorchinolone-Antibiotikum verordnet bekommen. Damit gehören diese in Deutschland zu den häufig verordneten Antibiotika, obwohl sie ein erhöhtes Risiko für ungewöhnlich schwerwiegende, teils irreversible Nebenwirkungen haben. Einige der zusätzlichen Risiken dieser als Reserve-Antibiotika eingestuften Arzneimittel können auf der Grundlage von Studienergebnissen hochgerechnet werden. Schätzungsweise 3,3 Millionen Patienten wurden in Deutschland im Jahr 2018 im Rahmen von 3,5 Millionen Behandlungsfällen mit Fluorchinolonen behandelt. Es ist davon auszugehen, dass mehr als 40.000 dieser Patienten von Nebenwirkungen wie einer Schädigung des Nervensystems oder der Hauptschlagader oder einem Sehnenriss betroffen waren und sich 140 Todesfälle ereigneten. Diese Zahlen sind besonders alarmierend, weil für viele Erkrankungen gut wirksame und risikoärmere Antibiotika zur Verfügung stehen oder ein Antibiotikaeinsatz gänzlich vermieden werden kann. Zudem sind die Gefahren dieser Wirkstoffklasse den pharmazeutischen Herstellern bereits seit Jahren bekannt. Eine Auswertung der Daten aller mit Fluorchinolonen behandelten AOK-Patienten zeigt, dass im Verordnungsjahr 2018 bei 8,5 Prozent immer noch eine der nun offiziell eingeschränkten Diagnosen vorliegt. Dies ist gegenüber dem Jahr 2006 ein deutlicher Rückgang. Dennoch ist es aufgrund der Erkenntnislage und der resultierenden Empfehlungen als letzte Therapieoption erstrebenswert, dass Fluorchinolone bei diesen Diagnosen künftig deutlich zurückhaltender verordnet werden.

### Schlüsselwörter

Antibiotika, Fluorchinolone, Nebenwirkungen, Arzneimittelverordnungen

### Crossref/doi

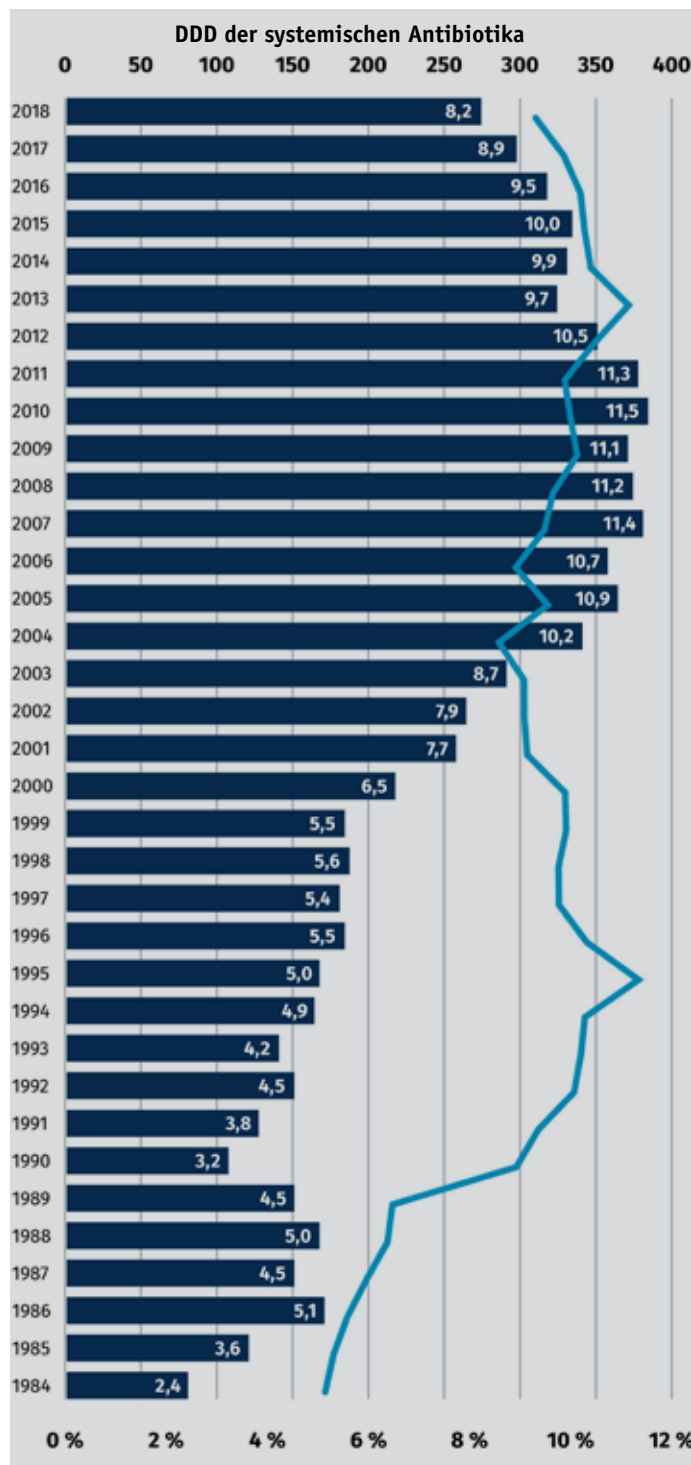
doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2013

als letzte Möglichkeit anzuwenden. Das Toxizitätsmuster der Chinolone und Fluorchinolone wird inzwischen als spezielles FQAD-Syndrom (Fluoroquinolone-Associated Disability) bezeichnet. Von den einst 16 Vertretern der Fluorchinolone sind derzeit in Deutschland nur noch fünf im Handel. Die restlichen elf wurden bereits zum Teil kurz nach ihrer Einführung – meist wegen toxischer Komplikationen oder Unverträglichkeiten – wieder vom Markt genommen. Um Patienten vor dem Einsatz schädlicher Arzneimittel zu schützen, werden Meldungen von Nebenwirkungen in Deutschland unter anderem durch das BfArM erfasst. Je nach Häufigkeit dieser Meldungen und Schwere der gemeldeten Nebenwirkungen stößt die Behörde bei der EMA ein Risikobewertungsverfahren an.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hatte die Ärzte immer wieder auf die Risiken der Fluorchinolone-Antibiotika hingewiesen und für deren maßvollen Einsatz geworben. Auch das pharmakonabhängige arznei-telegramm berichtet seit 1989 über folgenschwere unerwünschte Wirkungen der Stoffgruppe, einschließlich zentralnervöser Effekte bis hin zu Psychosen und Sehenschäden (arznei-telegramm 2019). Jedoch müssen die pharmazeutischen Hersteller erst jetzt – nach Abschluss des über zwei Jahre dauernden Verfahrens – auf Veranlassung des BfArM aktiv werden und in der Packungsbeilage ihrer Arzneimittel deren Anwendungsbereiche massiv einschränken. In einem sogenannten Rote-Hand-Brief informierten sie am 8. April 2019 über Risiken von „die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen bei der Anwendung von systemischen und inhalativen Chinolon-Antibiotika“. Zusätzlich müssen die Hersteller diesen Warnhinweis in jeder Packungsbeilage aufnehmen.

### Verordnungsrückgang bei den Fluorchinolonen

Mehr als jeder vierte GKV-Versicherte hat im Jahr 2018 mindestens einmal von seinem Arzt eine Antibiotikaverordnung erhalten.



**Abb. 1:** Ambulante Verordnungen von allen Antibiotika (ATC-Code J01, Balken) und Anteil Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA, Linie) an GKV-Versicherte von 1984 bis 2018. Hinweis: Ab 1990 alle Bundesländer. Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WiDo (2019). Legende: DDD in Millionen.

Von den insgesamt 310 Millionen verordneten Antibiotika-Tagesdosen des Jahres 2018 entfallen 8,2 Prozent (25,6 Millionen Tagesdosen) auf die Gruppe der Fluorchinolon-Antibiotika (Abb. 1, Tab. 1).

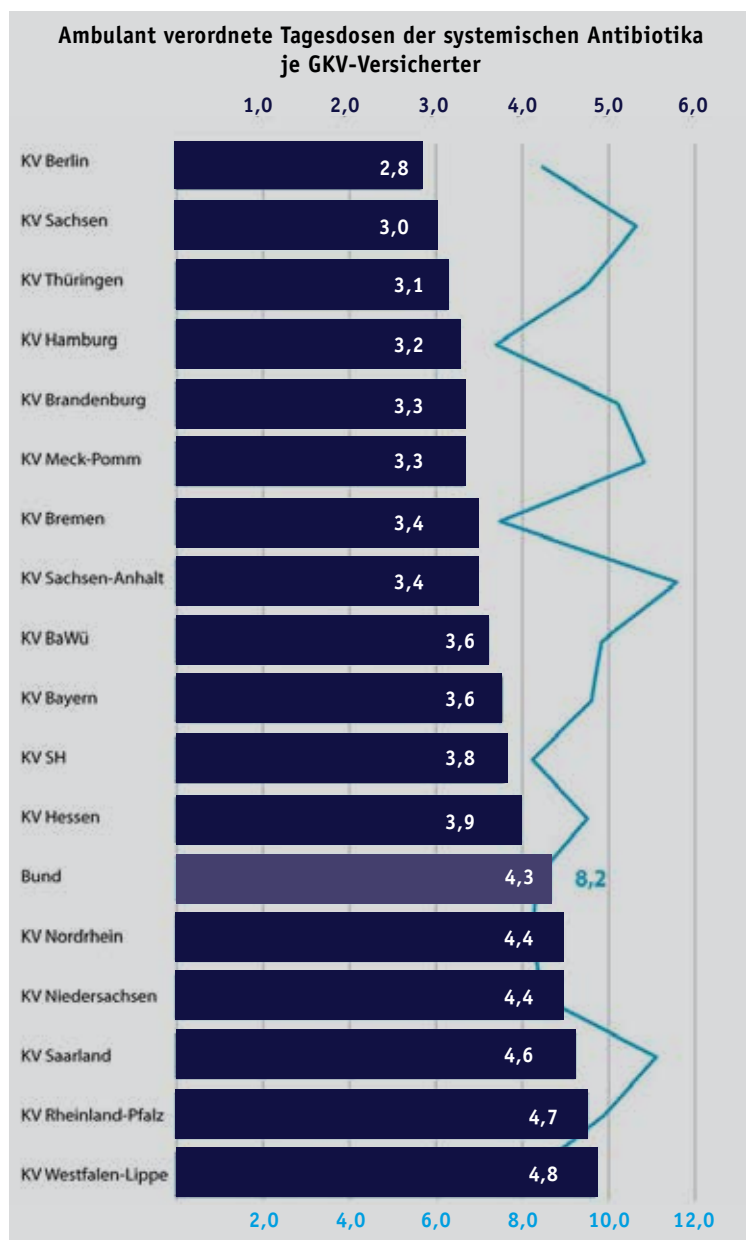
Im Durchschnitt hat damit jeder GKV-Versicherte im Jahr 2018 rein rechnerisch 4,3 verordnete Antibiotika-Tagesdosen erhalten, darunter 0,35 aus der Gruppe der Fluorchinolon-Antibiotika, was einem Anteil von 8,2 Prozent entspricht (Abb. 2). Im regionalen Vergleich zeigen sich deutliche Unterschiede bei der Anzahl der

Antibiotika-Verordnungen: Während die ambulant tätigen Kassenärzte in Berlin mit 2,8 Antibiotika-Tagesdosen für die dort wohnhaften GKV-Versicherten auskommen, liegt der Vergleichswert in Westfalen-Lippe mit 4,8 Tagesdosen je GKV-Versicherter im Jahr 2018 um mehr als 40 Prozent darüber. Doch ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Antibiotika-Verordnungen und dem Anteil der Fluorchinolone lässt sich nicht erkennen: Die wenigsten Fluorchinolon-Tagesdosen pro GKV-Versicherten wurden 2018 in Hamburg (0,24 Tagesdosen) und Bremen (0,25 Tagesdosen) verordnet. Den Spitzenplatz nimmt hier das Saarland mit 0,50 Tagesdosen ein, das mit vergleichsweise vielen Antibiotikaverordnungen den dritten Platz belegt.

Auch wenn seit 2016 die Verordnungen rückläufig sind, wurden seit dem Jahr 2017 nach einer Schätzung auf Basis von AOK-Daten immer noch etwa 7,1 Millionen Patienten (im Jahr 2017 3,8 Mio. Patienten und im Jahr 2018 3,3 Mio. Patienten) und damit jährlich ca. 5 Prozent der mehr als 72 Millionen GKV-Versicherten mit mindestens einer Fluorchinolon-Therapie behandelt (Tabelle 1). Und dies, obwohl diese Wirkstoffe weltweit als Reserve-Antibiotika gelten und erst nach Versagen anderer Alternativen zur Anwendung kommen sollten. Vor allem sollten sie nicht bei leichteren Erkrankungen wie einfachen Erkältungen oder Blasenentzündungen eingesetzt werden, die meist gar keiner Antibiotikabehandlung bedürfen. Damit könnte zusätzlich Resistenzentwicklungen entgegenwirkt werden und die Wirksamkeit der Reserve-Antibiotika bliebe erhalten. Das Ausmaß der Verordnungen in Deutschland lässt allerdings darauf schließen, dass Fluorchinolon-Antibiotika nicht nur als Mittel der Reserve und auch nicht ausschließlich bei schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Infektionen zum Einsatz kommen. Führend bei den Fluorchinolonen ist Ciprofloxacin mit fast zwei Dritteln der Verordnungen (64 Prozent).

### Risiko für die Fluorchinolon-Patienten

Das WiDo hat mit Unterstützung von Prof. Dr. Winfried V. Kern vom Zentrum Infektionsmedizin am Universitätsklinikum Freiburg eine Schätzung vorgenommen, wie viele Patienten in Deutschland einem Risiko für bestimmte Fluorchinolon-assoziierte Nebenwirkungen ausgesetzt waren. Basierend auf verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen kann ein zusätzliches Risiko im Vergleich zur Behandlung mit besser verträglichen Antibiotika für ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und schädigende Wirkungen ermittelt werden (Gorelik et al. 2018; Morales et al. 2019; Pasternak et al. 2018; Persson et al. 2019; Tandan et al. 2018). Aufgrund solcher Schätzungen und der Meldung möglicherweise anhaltender Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems und des Bewegungsapparates wurde die Anwendung der Fluorchinolone jetzt nochmals eingeschränkt. Die Schätzungen ergeben, dass unter einhunderttausend Fluorchinolon-Anwendern zusätzlich 1.161 Fälle mit Nebenwirkungen am Nervensystem (vor allem Verwirrtheit und Unruhe), 33 Sehnenrupturen (Sehnenrisse), 8,2 Aortenaneurysmen (Gefäßschädigungen der Hauptschlagader) sowie vier kardiovaskuläre Todesfälle auftreten können. Unterstellt man, dass eine oder sogar mehrere der oben aufgeführten Nebenwirkungen prinzipiell bei der Einnahme jeder Packung auftreten können, würde dies für 2018 einer Zahl von mehr als 40.000 solcher Nebenwirkungsfälle bei 3,5 Mio. Arzneimittelbehandlungen entsprechen, die beim Einsatz eines anderen Antibiotikums nicht aufgetreten wären. In diesen Berechnungen sind eine große Anzahl von weiteren Kom-



**Abb. 2:** Ambulant verordnete Tagesdosen von allen Antibiotika (ATC-Code J01, Balken) und Anteil Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA, Linie) je GKV-Versicherter im Jahr 2018 nach Kassenärztlichen Vereinigungen. Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO (2019).

plikationen nicht berücksichtigt, zum Beispiel Hyperglykämien bei Diabetikern, das zusätzlich erhöhte Risiko bei älteren Menschen oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden. Darüber hinaus kann nach diesen Studienergebnissen von 140 Todesfällen ausgegangen werden, die durch die Verwendung anderer Antibiotika oder durch einen Verzicht auf Antibiotika hätten vermieden werden können.

### Einsatzgebiete von Fluorchinolonen

Bei einer Analyse der Fluorchinolon-Verordnungen stellt sich die Frage, bei welchen Indikationen diese Wirkstoffe eingesetzt werden. Diese Frage kann nicht direkt beantwortet werden, weil derzeit in Deutschland auf der Arzneimittelverordnung (dem Rezeptblatt) keine Indikation bzw. verordnungsauslösenden Diagnosen angegeben sind. Allerdings liegen zu Abrechnungszwecken den ge-

setzlichen Krankenkassen die quartalsweise dokumentierten Diagnosen der Ärzte vor. Mit Hilfe dieser Informationen kann indirekt ermittelt werden, welche Diagnosen von dem Arzt dokumentiert wurden, der die Fluorchinolon-Verordnung ausgestellt hat. So lässt sich beantworten, ob sich im Laufe der Jahre die Anlässe der ärztlichen Verordnungen von Fluorchinolonen aufgrund der Erkenntnislage und entsprechender Empfehlungen oder Einschränkungen verändert haben. Im vorliegenden Beitrag werden die Anteilswerte der verschiedenen Diagnosen eines Quartals bei den fluorchinolonverordnenden Ärzten betrachtet. Es wird damit analysiert, bei welchen Erkrankungen Fluorchinolone zum Einsatz kommen: Da die Anwendung von Fluorchinolonen im Laufe der Jahre bei spezifischen Indikationen eingeschränkt wurde, sollten sich solche Diagnosen verringert haben. Für die Analysen wurden die im WIdO vorliegenden anonymisierten Verordnungsdaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 bis 2018 genutzt. Dabei wurden wegen der nur quartalsweise vorliegenden ärztlichen Diagnoseinformationen immer Versichertenquartale („Quartalspatienten“) als Betrachtungseinheit gewählt.

Doch bei welchen Indikationen wurden Einschränkungen beim Einsatz der Fluorchinolone ausgesprochen? Fluorchinolone haben im Laufe der Jahre für eine Vielzahl von Indikationen Zulassungen erhalten, darunter für schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, komplizierte Infektionen im Bauchraum und Weichteilgewebe oder Infektionen bei immungeschwächten Patienten. Für diese schweren Infektionen sind die Fluorchinolone auch weiter unerlässlich. Indikationseinschränkungen erfolgten insbesondere für Anwendungsgebiete wie unkomplizierte Harnwegsinfekte, Mittelohrentzündungen oder Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungsschnupfen, akute Nebenhöhlenentzündung, Rachenentzündung oder Kehlkopfentzündung etc.), ebenso wie für bakterielle Infektionen, für die Fluorchinolone erst nach Versagen besser verträglicher Alternativen (Last Line) zum Einsatz kommen sollen (bakterielle Infektionen der oberen Atemwege und Lungenentzündungen) (BfArM 2019, EMA 2019).

Für die folgenden Auswertungen wurden diejenigen AOK-Versicherten betrachtet, die in einem Quartal des jeweiligen Jahres mindestens eine Antibiotikaverordnung und/oder eine Fluorchinolon-Verordnung erhalten haben. In diesen Fällen wurden die gesicherten Diagnosen des verordnungsauslösenden Arztes betrachtet. Damit konnten insgesamt für die Jahre 2006 bis 2018 141,6 Millionen AOK-versicherte Antibiotika-Quartalspatienten, darunter 19,4 Millionen Fluorchinolon-Quartalspatienten in der Analyse berücksichtigt werden. Dabei wird deutlich, dass die AOK-versicherten Antibiotikapatienten im Laufe der Jahre zurückhaltender mit Fluorchinolonen behandelt wurden (siehe Abbildung 3). Die im Folgenden gewählte Betrachtung nach behandelten Patienten ergibt einen deutlich höheren Fluorchinolonanteil als in Abbildung 2 bei der Betrachtung nach Tagesdosen, da eine Behandlung mit Fluorchinolonen üblicherweise deutlich kürzer ist als mit anderen Antibiotika. Demnach zeigt sich, dass mehr als ein Sechstel der Patienten mit Antibiotikaverordnung im Jahr 2018 mit einem Fluorchinolon behandelt wurden (17,5 Prozent). Dies entspricht in etwa dem rechnerisch für die GKV ermittelten Anteil in Tabelle 1.

Werden die oben beschriebenen eingeschränkten Indikationsgebiete beim Einsatz von Fluorchinolonen fokussiert, wird deutlich,

## Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Antibiotika

Wirkstoffe (mit verordnungsstärksten Arzneimitteln)	Verordnungen 2018 in Millionen	Verordnete Tagesdosen 2018 in Millionen	Patienten/ Versicherte 2018 in Millionen/Anzahl
Ciprofloxacin (z. B. Cipro „BASICS“)	2,78	15,15	2,26
Levofloxacin (z. B. „Levofloxacin Aurobindo“)	0,89	6,2	0,7
Moxifloxacin (z. B. „Moxifloxacin Aurobindo“)	0,33	2,51	0,28
Ofloxacin (z. B. „Oflox BASICS“)	0,16	0,84	0,14
Norfloxacin (z. B. „Norfloxacin AL“)	0,15	0,88	0,13
<b>Alle Fluorchinolone (J01MA)</b>	<b>4,32</b>	<b>25,57</b>	<b>3,32*</b>
Anteil Fluorchinolone an allen Antibiotika	12,4 %	8,2 %	17,3 %
<b>Alle systemisch wirkenden Antibiotika (J01)</b>	<b>34,72</b>	<b>310,32</b>	<b>20,37</b>
Anteil Antibiotika an gesamt	5,3 %	0,7 %	28,0 %
<b>Alle Arzneimittel</b>	<b>661,17</b>	<b>41.385,60</b>	<b>72,80</b>

Tab. 1: Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Antibiotika zu Lasten der GKV im Jahr 2018 mit den am häufigsten verordneten Präparaten innerhalb der Wirkstoffgruppe. Legende: \*3,52 Mio. Patienten, wenn Patienten, die 2018 mit verschiedenen Wirkstoffen therapiert wurden, mehrfach gezählt werden.

dass bei allen AOK-Patienten mit einer dieser Diagnosen und Antibiotikaverordnung der Anteil der mit Fluorchinolonen behandelten Patienten im Jahr 2018 im Durchschnitt bei 8,5 Prozent lag. Im Jahr 2006 betrug der Anteil noch 11,3 Prozent. Somit hat sich der Anteil der mit Fluorchinolonen behandelten Patienten mit den diskutierten Diagnosen insgesamt um ein Viertel reduziert (-25,2 Prozent). Der Vergleich zwischen 2006 und 2018 zeigt bei nahezu allen diesen Diagnosegruppen einen Rückgang (Abbildung 4). In einzelnen Diagnosegruppen wie „Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“ (-47,4 Prozent), „Akute Bronchitis“ (-43,4 Prozent) und „Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis“ (-41,9 Prozent) sind die Verschiebungen weg von den Fluorchinolonen hin zu anderen Antibiotika überdurchschnittlich. Bei anderen Indikationen wie beispielsweise „Sonstige Krankheiten des Harnsystems“ (-24,8 Prozent) oder „Zystitis“ (-26,6 Prozent) wäre aufgrund der Erkenntnislage und der resultierenden Empfehlungen zu erwarten, dass Fluorchinolone deutlich zurückhaltender verordnet werden. Gleichzeitig haben sich die Verordnungsanteile gegenüber anderen Antibiotika bei Patienten mit den Diagnosen Erkältungsschnupfen und nichteitrige Mittelohrentzündung fast gar nicht verändert.

Die zahlreichen Berichte – sowohl in den Fachmedien als auch in der Laienpresse – scheinen schon vor dem Eingreifen des BfArM bei den verordnenden Ärzten Wirkung gezeigt zu haben. Mit den vorliegenden Daten kann jedoch nicht untersucht werden, ob Fluorchinolone wirklich nur als die inzwischen geforderte Last-Line-Option verordnet werden. Zukünftig sollte der Arzt bei jedem möglichen Fluorchinoloneinsatz noch besser abwägen können, ob dieser notwendig und sinnvoll ist.

## Was können wir daraus lernen?

Millionen Antibiotikapatienten in Deutschland wurden jahrelang zusätzlichen Risiken ausgesetzt, obwohl den pharmazeutischen Herstellern bereits die besonderen Gefahren von Fluorchinolonen und die daraus resultierenden Maßnahmen aus anderen Ländern bekannt waren. So belegt Deutschland im europäischen Vergleich

mit seinem Anteil an systemischen Chinolonen und Cephalosporinen an allen systemischen Antibiotika mit 30% einen Spitzenplatz. In Dänemark liegt der Anteil dieser beiden Antibiotikagruppen bei nur 3% oder in Großbritannien bei 4% aller ambulanten systemischen antibiotischen Verordnungen (OECD 2016). Nach der Schätzung des WIdO wurden allein in den beiden letzten Jahren – während das Risikobewertungsverfahren durchgeführt wurde – insgesamt 86.000 Patienten meist unnötigerweise mit diesen zusätzlichen Komplikationen belastet. Das Leid der betroffenen Patienten kann nicht rückgängig gemacht werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob mit einer Haftung der Hersteller und einer für die Patienten unkomplizierten Regelung der Versorgung und Rehabilitation im Schadensfall mehr erreicht werden könnte. Zwar besteht nach dem Arzneimittelgesetz eine Gefährdungshaftung

des Herstellers, doch für den einzelnen Patienten ist es momentan nahezu unmöglich, Schadensersatz für eine Fluorchinolone-assoziierte Schädigung vom Pharmaunternehmen einzufordern. Zum Teil liegen Monate zwischen Einnahme des Arzneimittels und Auftreten einer Nebenwirkung, sodass ein medizinischer Zusammenhang im Einzelfall nur schwer zu beweisen ist. Gleichzeitig ist aber eindeutig belegt, dass Fluorchinolone genau definierte Schädigungen hervorrufen. Hier muss eine gesetzliche Umkehr hin zur Stärkung

## Anteil der AOK-versicherten Quartalspatienten mit Fluorchinolone-Antibiotika

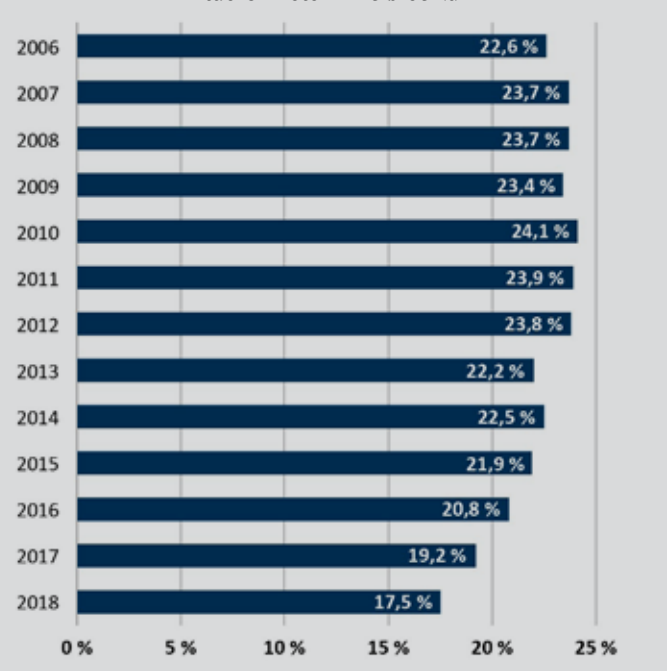
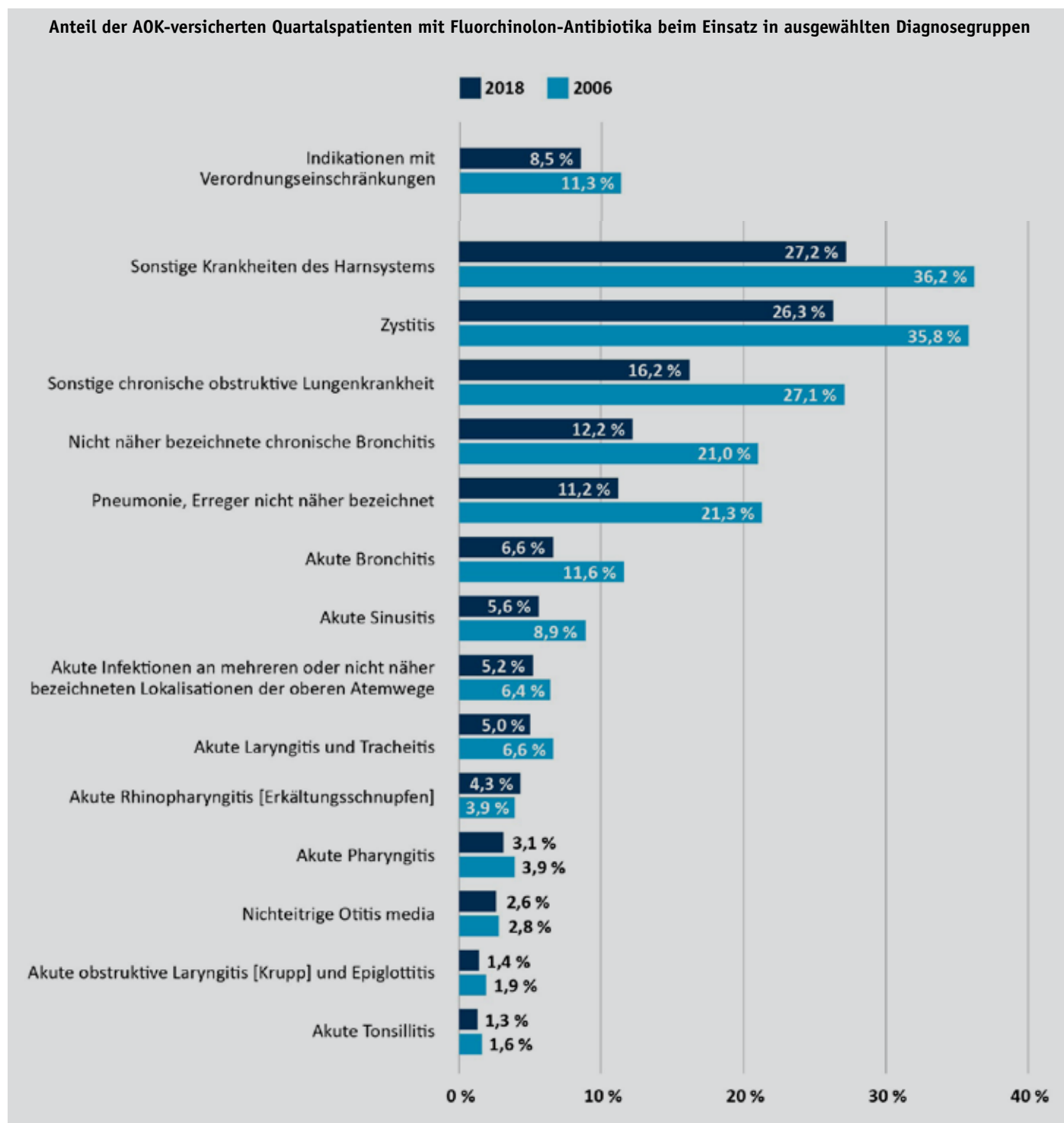


Abb. 3: Anteil der AOK-versicherten Quartalspatienten mit Fluorchinolone-Antibiotika (ATC-Code J01MA) an allen AOK-versicherten Quartalspatienten mit Antibiotika (ATC-Code J01) in den Jahren 2006 bis 2018. Quelle: Routinedaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 bis 2018 im WIdO



**Abb. 4:** Anteil der AOK-versicherten Quartalspatienten mit Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA) an allen AOK-versicherten Quartalspatienten mit Antibiotika (ATC-Code J01) beim Einsatz in ausgewählten Diagnosegruppen in den Jahren 2006 und 2018. Quelle: Routinedaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 und 2018 im WiDo.

von Patientenrechten stattfinden, auch um zu erreichen, dass die pharmazeutischen Hersteller eine vorausschauende Risikoeinschätzung vornehmen. Diese würden bei Hinweisen auf toxische Nebenwirkungen dann frühzeitiger mit einem Marktrückruf oder einer Anpassung in den Fachinformationen reagieren. Ansonsten müssten sie Klagen mit hohen finanziellen Schadenersatzansprüchen befürchten. So könnten erste Verdachtsmomente über Risiken von Arzneimitteln deutlich schneller in der Praxis ankommen und die Patientensicherheit erhöhen.

Es bleibt nunmehr abzuwarten, wie sich der zuletzt noch immer hohe Anteil der umstrittenen Fluorchinolone nach dem Warnhinweis des BfArM in der Ordnungspraxis entwickeln wird. Angesichts der zahlreichen Informationen, wie beispielsweise auch der mehr als 40 Rote-Hand-Briefe zu verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2018, besteht die Gefahr, dass einzelne Informationen bei der individuellen Verordnung unberücksichtigt bleiben. So könnte es dazu kommen, dass Fluorchinolone weiter bei Indikationen eingesetzt werden, die sich angesichts des aktuellen Erkenntnisstandes

inzwischen verbieten. In Zeiten der Digitalisierung sollten die verordnenden Ärzte noch besser unterstützt werden. Ein Lösungsansatz ist die verbindliche Dokumentation einer verordnungsauslösenden Diagnose auf dem Rezeptblatt. Konkret kann dann die Praxissoftware dem Arzt helfen, Arzneimittel ausschließlich bei Indikationen mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis einzusetzen. Werden zusätzlich den einzelnen Arzneimitteln Rote-Hand-Briefe direkt passend zugeordnet, könnten digitale Systeme zielgenau für eine noch bessere Arzneimittelversorgung der Patienten genutzt werden. <<

## Literatur

- arznei-telegramm (2019) Gyrasehemmer: Risikoreiche Verordnungen. *arznei-telegramm* 50 (6): 56.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2017) Information über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone. 10. Februar 2017.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2019): Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. 8. April 2019.
- European Medicine Agency (EMA) (2019): Aussetzung bzw. Einschränkungen in der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika aufgrund von die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise dauerhaften Nebenwirkungen, EMA/175398/2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_de.pdf)
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (Hrsg.) (2019) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand: Mai 2019. <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation>
- Gorelik E, Masarva R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, Matok I (2018) Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis und Network Metaanalysis. *Drug Saf* 42: 529–538.
- Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X (2019) Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 39: 205–213.
- Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) (2016) Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle: Second-line antibiotics (quinolones and cephalosporins) as a proportion of all antibiotics prescribed in primary care, 2014 DOI:[https://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance\\_eur-2016-graph24-en](https://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2016-graph24-en).
- Pasternak B, Inghammar M, Svanström H (2018) Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 360: k678.
- Persson R, Jick S (2019) Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 85: 949–959.
- Tandan M, Cormican M, Vellinga A (2018) Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 52: 529–540

## Fluoroquinolone Antibiotics: High-Risk Prescriptions in Germany

In 2018, about five percent of SHI insurees were prescribed a fluoroquinolone antibiotic. This makes them one of the most frequently prescribed antibiotics in Germany, although there is an increased risk of unusually serious side effects, which sometimes are irreversible. Some of the additional risks of these drugs, which are classified as reserve antibiotics, can be extrapolated on the basis of study results. An estimated 3.3 million patients were treated with fluoroquinolones in Germany in 2018 within the scope of 3.5 million therapies. It can be assumed that more than 40,000 of these patients were affected by side effects such as damage to the nervous system or the aorta or a tendon rupture and that 140 deaths occurred. These figures are particularly alarming because for many diseases effective and less risky antibiotics are available or the use of antibiotics can be completely avoided. Moreover, pharmaceutical manufacturers have been aware of the dangers for years. A special evaluation of the current data of all AOK patients treated with fluorquinolones shows that in the year 2018 8.5 percent of them have one of the now officially restricted diagnoses. Compared to the evaluations for the year 2006, this is a significant decrease. Nevertheless, in view of the current state of knowledge and resulting recommendations, it is desirable that fluoroquinolones be prescribed as the last therapeutic option for these diagnoses.

### Keywords

Antibiotics, fluoroquinolones, side effects, drug prescriptions

### Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Zitationshinweis

Schröder et al.: „Fluorochinolon-Antibiotika: Risikoreiche Verordnungen in Deutschland“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 49-55, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2013

#### Dipl.-Soz. Helmut Schröder

ist stellvertretender Geschäftsführer des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und dort insbesondere mit den Forschungsthemen Arzneimittel, Heilmittel und Betriebliche Gesundheitsförderung beschäftigt.

Kontakt: Helmut.Schroeder@wido.bv.aok.de



#### Dr. rer. nat. Anette Zawinell

ist wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Arzneimittelklassifikationen sowie Arzneimittelverordnungsanalysen gehören zu ihren Schwerpunkten.

Kontakt: Anette.Zawinell@wido.bv.aok.de



#### Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen

ist wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und befasst sich mit Arzneimittelklassifikationen sowie der Analyse von Arzneimittelverordnungen.

Kontakt: Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de



#### Dr. rer. nat. Carsten Telschow

leitet im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) den Forschungsbereich Arzneimittel und beschäftigt sich hauptsächlich mit Einflüssen auf und Entwicklungen im Verordnungsgeschehen im GKV-Markt.

Kontakt: Carsten.Telschow@wido.bv.aok.de



#### Jonas Lohmüller MA

ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und befasst sich mit Markt- und Verordnungsanalysen im GKV-Arzneimittelmarkt.

Kontakt: Jonas.Lohmueller@wido.bv.aok.de



Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher  
 Dipl.-Päd. Birgit Fischer  
 Dr. jur. Rainer Hess  
 Prof. Dr. med. habil. Volker Wahn

## Biotherapeutika in der Behandlung „Seltener Erkrankungen“

### Stellenwert und Herausforderungen einer rationalen und nachhaltigen Therapie mit Immunglobulinen

„Seltene Erkrankungen“ treten gar nicht „selten“, sondern überaus häufig auf. Immerhin rund vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer chronischen „Seltene Erkrankung“ (SE). In Europa ist eine Erkrankung als selten definiert, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Von den derzeit 30.000 bekannten Krankheiten werden etwa 7.000 bis 8.000 als „Selten“ eingestuft. Trotz der kleinen Patientenzahlen pro Erkrankung können die Auswirkungen von SE nicht nur für Patienten und deren Familien, sondern auch für die Gesellschaft tiefgreifend sein. Seltene Erkrankungen stellen daher besondere Herausforderungen an alle Akteure im Gesundheitswesen. Ein Sonderfall unter den „Seltene Erkrankungen“ sind solche, die mit Biotherapeutika behandelt werden. Dazu zählen unter anderem Defekte des Immunsystems, Autoimmunstörungen oder chronisch entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Für die Therapie dieser Erkrankungen sind aus Plasma gewonnene Präparate lebensnotwendig. Der Einzigartigkeit des Rohstoffs Plasma als Ausgangsstoff zur Herstellung lebenswichtiger Arzneimittel ist daher besonders Rechnung zu tragen. Bei der Behandlung von Immundefekten kommt aus menschlichem Plasma gewonnenen Immunglobulinen (IG) ein besonderer Stellenwert zu. IG-Präparate sind hochkomplexe biologische Arzneimittel, die nicht synthetisch hergestellt werden können, sondern ausschließlich aus freiwilligen Blut-/Plasmaspenden gewonnen werden. Sensibilisierung für und verbesserte Diagnose von Immundefekten sowie eine Verbreiterung der immunmodulatorischen Indikationen lassen den Bedarf an Plasma weiter steigen. Parallel dazu sinkt allerdings aufgrund der demographischen Entwicklung, aber auch aufgrund mangelnder Spendebereitschaft, der Kreis der potenziellen Spender. Diese Entwicklung kann auf längere Sicht zu Engpässen bei der Plasma-Versorgung führen.

>> Der spezifische Versorgungsalltag der Patienten und ihrer handelnden Ärzte, die dauerhafte Versorgungssicherheit und produktbezogene Qualität der Versorgung, der wachsende Bedarf an Plasmaprodukten und die internationalen Verflechtungen und Abhängigkeiten, sowie das nationale regulatorische und ökonomische Setting sind wichtige Handlungsfelder. Es gehört zu den besonderen

### Zusammenfassung

In Europa ist eine Erkrankung als selten definiert, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Von den derzeit 30.000 bekannten Krankheiten werden etwa 7.000 bis 8.000 als „Selten“ eingestuft. Ein Sonderfall unter den „Seltene Erkrankungen“ sind solche, die mit Biotherapeutika behandelt werden. Dazu zählen unter anderem Defekte des Immunsystems. Bei der Behandlung von Immundefekten kommt aus menschlichem Plasma gewonnenen Immunglobulinen (IG) ein besonderer Stellenwert zu. IG-Präparate sind hochkomplexe biologische Arzneimittel, die nicht synthetisch hergestellt werden können, sondern ausschließlich aus freiwilligen Blut-/Plasmaspenden gewonnen werden. Es sollte beachtet werden, dass sich eine von ökonomischen Aspekten beeinflusste Therapie bei Biotherapeutika nachteilig auf die Versorgungsqualität und -sicherheit auswirkt. Deshalb ist ein Handlungsrahmen für die Akteure zu schaffen, der diese Besonderheiten berücksichtigt.

### Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen, Blutplasma, Immunglobuline, Versorgungssicherheit, Plasmafraktionierung, Regulatorik

### Crossref/doi

<http://doi.org/10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2014>

Herausforderungen „Seltene Erkrankungen“, das über sie wenige Erfahrungen vorliegen, die Kompetenzen sich auf wenige Zentren konzentrieren, die Markt- und Liefersystematik zu den Produkten kaum analysiert ist und das regulatorische und ökonomische (Vertragssystematik) Umfeld wenig angepasst scheint. Plasmaproteintherapeutika, wie z. B. Immunglobuline (IG), sind hochkomplexe biologische Arzneimittel, die aus dem Rohstoff Blutplasma hergestellt werden. IG können – auch auf längere Sicht – nicht biotechnologisch hergestellt werden. Die Aufreinigung von IG im Produktionsprozess ist kein biotechnologisches Verfahren. Die in Deutschland verfügbaren IG-Präparate sind keine Generika (erst recht keine Biosimilars), denn sie weisen jeweils ein einzigartiges biochemisches Profil auf und haben unterschiedliche therapeutische Wirkungen, basierend auf den individuellen Charakteristika eines jeden Patienten. Sie sollten daher schon aus medizinisch-therapeutischer Sicht nicht untereinander ausgetauscht werden. Davon losgelöst sind regulatorische Rahmenbedingungen einer Austauschbarkeit nach SGB V zu betrachten. Hier hat der Gesetzgeber mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) klargestellt, dass in Arzneimittelvereinbarungen auf Landesebene die Festlegung von Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitszielen für biologische Arzneimittel nur die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel betrifft, nicht die Gesamtheit aller biologischen Arzneimittel. Denklogisch sind dann auch Rabattverträge für nicht biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel wie Immunglobuline auszuschließen. Der Zugang zu Immunglobulin (IG)-Therapien, einschließlich der Auswahl des für den individuellen Patienten am besten geeigneten Arzneimittels, sollte immer durch einen gemeinsamen Entscheidungsprozess von Arzt und Patient erfolgen und nicht durch ökonomische Überlegungen bestimmt werden. Verschreibende Ärzte sollten stets die Flexibilität/Entscheidungshoheit haben, die für ihre Patienten am besten geeignete Therapie zu wählen.

Viel zu viele von einer Seltene Erkrankung des Immunsystems Betroffene haben angesichts einer erst späten Diagnose bereits einen langen Leidensweg hinter sich, bis eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann. Die Latenz zwischen einer ersten Infekti-



onsauffälligkeit beim Hausarzt und der korrekten Diagnosestellung einer Immundefekterkrankung liegt zwischen fünf und sieben Jahren. Diese Frist kann deutlich verkürzt werden, wenn bereits eine gemäß Anamnese pathologisch auffällige Infektanfälligkeit regelhaft durch eine Messung des Immunglobulin-Status kontrolliert wird, um irreversible Organschäden – mit hohen Folgekosten – zu vermeiden

Der Grundgedanke einer verbesserten Risikoversorge bei „Seltenen Erkrankungen“ sollte in Leit- und Richtlinien stärker implementiert werden. Empfehlungen dazu liefert z. B. das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (ZI). Der Parameter „Infektanfälligkeit“ sollte zukünftig nur dann mit einem ICD-Schlüssel kodiert werden können, wenn auch eine orientierende abklärende Diagnostik in die Wege geleitet wurde.

Eine dergestalt standardisierte Untersuchung dient der Risikoversorge. Sie liefert zwar noch keine gesicherte Diagnose, identifiziert aber potenzielle Risikopatienten. Eine solche Risikoversorge ist bereits heute grundsätzlich möglich, sie wird nicht durch Richtlinien des G-BA ausgeschlossen. Eine verbesserte Risikoversorge bei Seltenen Erkrankungen sollte aber sowohl in Leit- als auch Richtlinien stärker implementiert werden.

Insbesondere bei lebenslangen Erkrankungen ist ein kritischer Umgang mit Therapiealternativen erforderlich, denn eine Therapieentscheidung hängt von vielen Faktoren ab: Verfügbarkeit/Erstattung im jeweiligen Gesundheitssystem, ärztliche Entscheidung, Patientenpräferenzen, etc.

Es ist wichtig, dass Patienten, entsprechend ihrer individuellen Bedürfnisse und ihres Verträglichkeitsprofils, die für sie geeignete Therapie erhalten. Eine damit nicht vereinbare, rein von ökonomischen Aspekten beeinflusste Auswahl der IG-Therapie kann nicht nur die Gesundheit des Patienten gefährden. Sie kann auch erhebliche unnötige finanzielle Aufwendungen auslösen, da der Patient mit größerer Wahrscheinlichkeit zusätzliche Behandlungen benötigen wird.

### Versorgungssicherheit und spezifische Produktqualität

Plasmaproteintherapeutika sind hochkomplex. Jedes IG-Präparat ist ein einzigartiges biologisches Arzneimittel. Es gibt zu Arzneimitteln aus Blutplasma oftmals keine Alternativen.

Im Gegensatz zu chemisch basierten Pharmazeutika stammen IG-Präparate von einem biologischen Ausgangsmaterial (Humanplasma). Die in Deutschland von nur wenigen spezialisierten Herstellern angebotenen Immunglobuline weisen jeweils ein einzigartiges biochemisches Profil auf und haben unterschiedliche therapeutische Wirkungen, basierend auf den individuellen Charakteristika eines jeden Patienten. Bei Immunglobulinen kann es daher keine Generika oder Biosimilars geben. Diesen Besonderheiten muss das regulatorische Umfeld im Arzneimittelbereich Rechnung tragen.

Die Produktion von Medikamenten aus Plasmaproteinen unterscheidet sich

von chemischen Pharmazeutika und anderen Biologika durch wesentlich längere, aufwändige Herstellungsprozesse und deutlich höhere direkte Herstellungskosten. Die Wirkstoffe werden durch komplexe Prozesse isoliert, die sich auf die Eigenschaften des Endprodukts auswirken. Unterschiede in den Verfahren zur Herstellung der Produkte haben Einfluss auf die Verträglichkeit bei einzelnen Patienten und das Risiko von unerwünschten Ereignissen.

Patientenindividuelle Parameter sprechen gegen die grundsätzliche Austauschbarkeit der in Zusammensetzung und Nebenwirkungsprofil einzigartigen Präparate. Die behandelnden Ärzte benötigen vielmehr das gesamte Produktspektrum, um aus den für sie verfügbaren Präparaten das den klinischen Bedürfnissen ihrer jeweiligen Patienten am besten geeignete auswählen zu können.

### Bedarf und internationale Lieferverflechtungen

Auf nationaler Ebene müssen Maßnahmen ergriffen werden, die sicherstellen, dass alle Patienten einen kontinuierlichen und gleichberechtigten Zugang zu der für sie jeweils am besten geeigneten IG-Therapie erhalten. Insbesondere muss das Gesundheitssystem ein möglichst breites Spektrum sicherer und wirksamer IG-Therapien sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Verabreichung bereitstellen.

IG gehören laut WHO zu den „Essential Medicines“ – Arzneimittel, die dringlichste Bedürfnisse der Bevölkerung zur medizinischen Versorgung befriedigen. Diese sollen in einem Gesundheitssystem in adäquater Menge, richtiger Dosierungsform und guter Qualität zur Verfügung stehen. Entsprechend konkurrieren die Länder untereinander um diese Güter.

Plasma ist ein knapper Rohstoff und Plasmaproteintherapeutika sind knappe Güter, die international gehandelt und zunehmend auch mit immunmodulatorischer Zielsetzung z.B. in der Neurologie eingesetzt werden. Aus dieser Knappheitssituation ergibt sich zum einen ein Spannungsverhältnis zwischen nationaler Versorgung und internationalen Absatzmärkten, zum anderen eine Konkurrenz von Produkten, Therapien und Indikationen um denselben Rohstoff.

Plasmagewinnung hängt von freiwilliger Spendenbereitschaft ab. Dabei trifft ein demografiebedingt rückläufiges Spendenaufkommen auf eine deutlich und ständig wachsende Nachfrage durch besse-

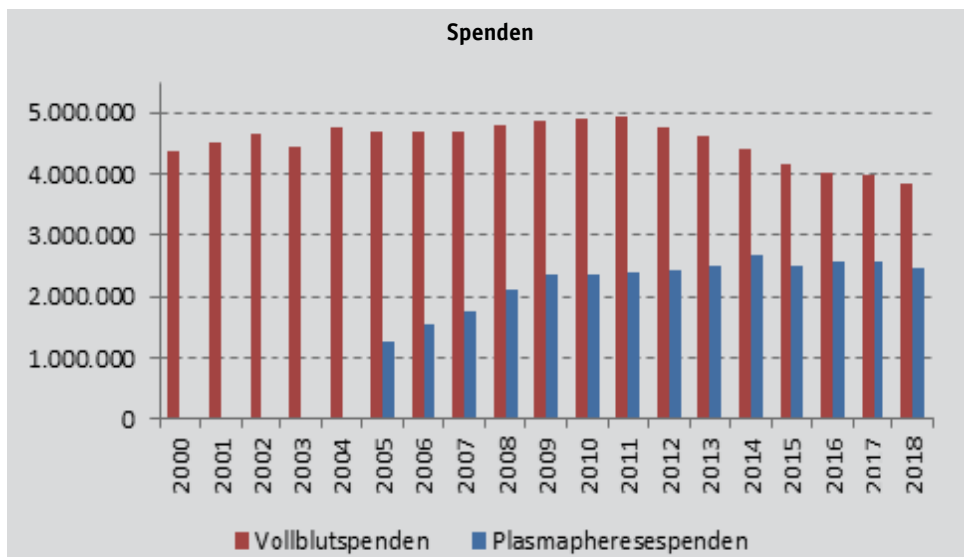


Abb. 1: Spenden, Quelle: Bt-Drucksache 19/15971 vom 13.12.2019 (Spenden pro Jahr, Meldungen gemäß §21 Transfusionsgesetz.

### Wo stehen wir? Flächendeckende Versorgung

#### Versorgung Immunglobuline / Patientenstudie IPOPI (International Patient

Organisation for Primary Immunodeficiencies)

406 Teilnehmer weltweit, v.a. Europa und Nordamerika

#### Ergebnisse:

- 53% machen Immunglobulin-Knappheit oder Lieferprobleme dafür verantwortlich, wenn die Abstände zwischen den Infusionen länger sind als vom Arzt verschrieben/vorgegeben
- 85% sind der Meinung, dass Immunglobuline keine Generika sind und dass sie nicht nach Belieben ausgetauscht/gewechselt werden können
- 87% sagen, dass der Wechsel des Immunglobulins immer auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt beruhen sollte

Quelle: Solis, L./Pergent, M./Prevot, J. (2019): *Switching of Immunoglobulin Therapies: An international Survey on Patients with Primary Immunodeficiencies*

Abb. 2: Wo stehen wir?

re Diagnostik und neue Indikationen. Der Erhalt einer pauschalen Aufwandsentschädigung, wie in Deutschland praktiziert, ist von zentraler Bedeutung, um auch künftig ein ausreichendes Spendenaufkommen zu sichern.

Es wird erwartet, dass der therapeutische Bedarf an Immunglobulinen in den nächsten Jahren weiterhin wächst. Maßgeblich hierfür sind vor allem eine zunehmende Nachfrage in immer mehr Ländern, eine bessere und schnellere Diagnose von Immundefekten und eine Erweiterung des Indikationsspektrums.

Während in Deutschland derzeit noch eine Selbstversorgung rechnerisch möglich ist, fehlen in Europa etwa 35 Prozent des für die Herstellung von Plasmaproteintherapeutika notwendigen Bedarfs; diese Versorgungslücke wird durch Plasma aus den USA kompensiert.

Um dauerhaft Lieferengpässe zu vermeiden und um den weiter steigenden Bedarf zu decken, müsste es daher künftig auch mehr Plasma aus Europa geben. Deswegen muss das gesellschaftliche Bewusstsein gefördert werden, damit sich die Spendenbereitschaft nachhaltig erhöht. Träger einer entsprechenden Kampagne könnte die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) sein. Hierfür stehen dort bereits Mittel des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) von 300.000 Euro zur Verfügung.

### Das regulatorische und ökonomische Setting

Grundsätzlich ist spätestens mit dem „Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)“ der Wille aller Beteiligten erkennbar, „Seltene Erkrankungen“ und deren wirksame Behandlung

als ein prioritäres Gesundheitsziel anzusehen. Die Gesundheitspolitik sollte die besonderen Bedingungen und Bedürfnisse von Menschen mit SE konsequent berücksichtigen. Entsprechende politische Vorgaben sollten dann auch in den Regelungen der Gemeinsamen Selbstverwaltung angemessen umgesetzt werden.

Da IG aus medizinisch-therapeutischer Sicht nicht untereinander austauschbar sind, sollten sie auch in den Richtlinien des G-BA als grundsätzlich nicht austauschbare Arzneimittel aufgenommen werden. Das derzeitige Vertragssystem kann die Therapie- und Versorgungssicherheit durch eingeschränkte Marktzugänge gefährden und muss überprüft werden.

Mit dem GSAV hat der Gesetzgeber klargestellt, dass in Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 Abs. 1 SGB V die Festlegung von Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitszielen für biologische Arzneimittel nur die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel betrifft, nicht die Gesamtheit aller biologischen Arzneimittel. Biologische Arzneimittel menschlicher, pflanzlicher oder tierischer Herkunft können nicht Gegenstand derartiger Arzneimittelvereinbarungen sein, damit sind dann auch Ausschreibungen für nicht biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel auszuschließen. Die im Zuge der aktuellen Diskussion um Lieferengpässe aus der Politik gemachten Vorschläge, Rabattverträge nur dann

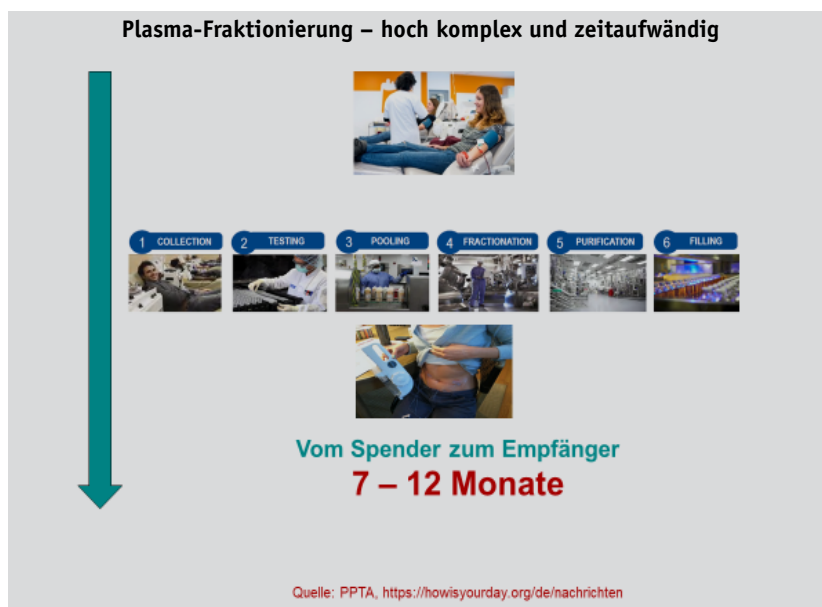


Abb. 3: Plasma-Fraktionierung – hoch komplex und zeitaufwändig,

### Literatur

- 1 Wahn, V./Orange J.S. (Hrsg.) (2013): Clinical Use of Immunoglobulins. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG
- 2 Gernez, Y./Baker, M. G./Maglione P. J. (2019): Humoral Immunodeficiencies: Conferred Risk of Infections and Benefits of Immunoglobulin Replacement Therapy in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379802-the-german-national-registry-of-primary-immunodeficiencies-2012-2017/>
- 3 Perez, E. E./Orange, J. S./Bonilla, F. u.a. (2017): Update on the Use of Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041678-update-on-the-use-of-immunoglobulin-in-human-disease-a-review-of-evidence/>
- 4 van Kessel, D. A./Hoffman, T. W./van Velzen-Blad, H. u.a. (2017): Long-term Clinical Outcome of Antibody Replacement Therapy in Humoral Immunodeficient Adults With Respiratory Tract Infections, in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347655-long-term-clinical-outcome-of-antibody-replacement-therapy-in-humoral-immunodeficient-adults-with-respiratory-tract-infections/>

auszuschreiben, wenn mindestens drei Anbieter und zwei Wirkstoffhersteller vorhanden sind (zudem soll die Vergabe grundsätzlich auf mindestens zwei unterschiedliche Anbieter verteilt werden) können deshalb bei Immunglobulinpräparaten keine Anwendung finden.

Der Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V enthält jedoch Bestimmungen zur Reihenfolge abzugebender Arzneimittel und dem Vorrang der Rabattverträge, die auch für Immunglobuline als biologische Arzneimittel gelten sollen. Auch dieser Passus entbehrt der fachlichen Grundlage.

Aufgrund unterschiedlicher nationaler Erstattungsregelungen führen die gesetzlichen Vorgaben des SGB V zur Förderung von (Re-)Importen und ihre Umsetzung in Rahmenverträgen dazu, dass (zwangs-) rabattierte Produkte aus dem Ausland trotz dort bestehender Knappheit nach Deutschland importiert werden und dadurch die für den hiesigen Markt bestimmte Arzneimittel benachteiligt werden.

## Handlungsempfehlungen

Der Grundgedanke einer verbesserten Risikoversorge bei „Seltenen Erkrankungen“, hier erläutert am Beispiel angeborener Immundefekte, sollte in Leit- und Richtlinien stärker implementiert werden. Empfehlungen dazu liefert z. B. das ZI. Der Parameter „Infektanfäll-

igkeit“ sollte zukünftig nur dann kodiert werden können, wenn auch eine orientierende abklärende Diagnostik in die Wege geleitet wurde.

Ärzte benötigen das gesamte Produktspektrum, weil Patienten jeweils das ihren klinischen Bedürfnissen am besten entsprechende Präparat benötigen. IG sollten daher aus medizinisch-therapeutischer Sicht nicht grundsätzlich untereinander ausgetauscht werden dürfen.

Blut und Blutplasma sind knappe und wertvolle Ressourcen. Um den weiter steigenden Bedarf zu decken, bedarf es künftig auch mehr Plasma aus Europa. Es muss ein gesellschaftliches Bewusstsein gefördert werden, damit sich die Spendenbereitschaft nachhaltig erhöht. Träger einer entsprechenden Kampagne könnte die BZgA sein. Die Kampagne sollte begleitend evaluiert werden.

Die Regulierungen des GKV-Arzneimittelmarktes sollten daraufhin überprüft werden, dass die Therapie- und Versorgungssicherheit bei der Behandlung von „Seltenen Erkrankungen“ nicht durch eingeschränkte Marktzugänge gefährdet werden.

Es ist wichtig, dass Patienten, entsprechend ihrer individuellen Bedürfnisse und ihres Verträglichkeitsprofils, die für sie beste Therapie erhalten. Darum sollte auch beachtet werden, dass sich eine von ökonomischen Aspekten beeinflusste Therapie bei Biotherapeutika nachteilig auf die Versorgungsqualität und -sicherheit auswirkt. Deshalb sind auch Ausschreibungen für nicht biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel auszuschließen. <<

## Exkurs: Arzneimittelrechtliche Besonderheiten

Zuständig für die Zulassung aller Blutzubereitungen (§ 4 Abs. 2 AMG) ist seit 1993 (Blut Aids Skandal) das Paul Ehrlich Institut (PEI) (§ 13 Abs. 4 AMG). Die Herstellung von Blutzubereitungen muss – wie die Herstellung aller Arzneimittel – nach den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis (GMP) erfolgen. § 31 AMWHV (Arzneimittel- und WirkstoffherstellungsvO) enthält ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen (Standardisierung der Arbeitsabläufe, Rückverfolgungsverfahren).

§ 25 Abs. 8 AMG sieht für Blutzubereitungen eine gegenüber chemischen AM (§ 22 AMG) weitergehende Vorlagepflicht des pharmazeutischen Unternehmens vor. Sie umfasst den gesamten Herstellungsprozess der Blutzubereitung. Dabei können für identisch ablaufende Prozesse die Plasma-Stammdokumentation (Plasma Master File (PMF)) und im Rahmen einer Chargenprüfung nach § 32 AMG Plasma-Pool-Zertifikat genutzt werden, die bei länderübergreifender Zulassung bei der EMA geführt wird. § 28 Abs. 3c AMG sieht insbes. für Blutkomponenten zur Transfusion Sicherheitsauflagen zur Minderung des Risikos übertragbarer Krankheiten vor.

Der aufgrund von Art. 47 RL 2001/83/EU ergangene EU-GMP-Leitfaden enthält in Anhang 14 Sonderregelungen für die Gewinnung und Herstellung von Plasmaderivaten, die für Hersteller und PEI im Zulassungsverfahren zu beachten sind. Ergänzend bestehen zahlreiche Leitlinien der EMA zur Zulassung von Plasmaderivaten (Qualitätsmanagement, Rückverfolgbarkeit, Zertifizierung/Freigabe von Plasma zur Fraktionierung, Qualitätskontrolle, Freigabe von Chargen aus einem Plasma-Pool).

## Biotherapeutics in the treatment of „rare diseases“ – Importance and challenges of a rational and sustainable therapy with immunoglobulins

A disease is defined as rare in Europe if it affects less than 5 in 10,000 people. Of the currently 30,000 known diseases, around 7,000 to 8,000 are classified as „rare“. A special case among the „rare diseases“ are those that are treated with biotherapeutics. These include defects in the immune system. Immunoglobulins (IG) obtained from human plasma are of particular importance in the treatment of immunodeficiencies. IG preparations are highly complex biological medicines that cannot be produced synthetically, but are obtained exclusively from voluntary blood/plasma donations. It should be noted that therapy with biotherapeutics which is influenced by economic aspects has an adverse effect on the quality and security of care. For this reason, a framework for the actors in the healthcare system must be created that takes these special features into account.

### Keywords

rare diseases, blood plasma, immunoglobulins, security of care, plasma fractionation, regulation

### Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Zitationshinweis

Rebscher et al.: „Biotherapeutika in der Behandlung Seltener Erkrankungen – Stellenwert und Herausforderungen einer rationalen und nachhaltigen Therapie mit Immunoglobulinen“ in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 56-60, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2014

### Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher

leitet das Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung. Er ist Professor für Gesundheitsökonomie und -politik an der Rechts- und wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der Universität Bayreuth. Von 1996 bis 2003 war er Vorsitzender des Vorstandes des Verbandes der Angestellten Krankenkassen. Von 2004 bis Ende 2016 war er Vorstandsvorsitzender der DAK-Gesundheit. Er ist Präsident der Deutsch-Schweizerischen Gesellschaft für Gesundheitspolitik. Kontakt: herbert.rebscher@igv-research.com



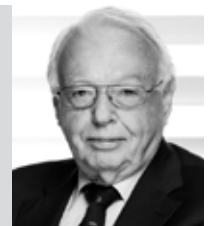
### Dipl.-Päd. Birgit Fischer, Staatsministerin a. D.

war von 2011 bis April 2019 Hauptgeschäftsführerin des vfa, Verband der forschenden Pharma-Unternehmen, Berlin. Vorher war sie Vorstandsvorsitzende der BARMER GEK, Stv. Vorstandsvorsitzende der BARMER und Gesundheits- und Sozialministerin in Nordrhein-Westfalen, Parlamentarische Geschäftsführerin der SPD-Landtagsfraktion sowie Gleichstellungsbeauftragte, VHS-Fachbereichsleiterin und Mitarbeiterin in einem Ev. Bildungswerk. Kontakt: info@birgit-fischer.com



### Dr. jur. Reiner Hess

war von 1971 bis 1987 als Justitiar der gemeinsamen Rechtsabteilung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung tätig. Anschließend war er bis 2003 Hauptgeschäftsführer der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Von 2004 bis 2012 war er unparteiischer Vorsitzender des G-BA. Nach dieser Tätigkeit wurde er vom Stiftungsrat der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) für ein Jahr zu deren Interimsvorstand berufen. Kontakt: r.hess@hess-anwaelte.de



### Prof. Dr. med. habil. Volker Wahn

leitet die Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin des Virchow-Klinikums der Charité klinischer Immunologe und war bis 2014 Leiter der Sektion Infektionsimmunologie der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin. Derzeit arbeitet er als Senior Consultant in der Ambulanz dieser Abteilung. Kontakt: volker.wahn@charite.de



Dr. rer. nat. Luis Möckel  
Prof. Dr. phil. Yvonne Treusch

# Osteoporotische Frakturen bei den 50-64-Jährigen in Deutschland: Eine Analyse von Frakturfallzahlen aus der GBE-Datenbank

Die Gruppe der unter 60-Jährigen kann bereits osteoporotische Frakturen aufweisen. Die Veränderungen in der Knochendichte und -struktur können hier ideopathisch sein, postmenopausal bedingt oder durch schädigenden Medikamenteneinfluss sowie durch andere sekundäre Ursachen, wie hormonelle Störungen (Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus, Diabetes) ausgelöst werden (Torner 2015). Zur Häufigkeit osteoporotischer Frakturen, explizit im mittleren Lebensalter (zwischen 50 und 64 Jahren), existieren bislang wenige gesonderte Untersuchungen. Bisherige und aktuelle Arbeiten fokussieren vor dem Hintergrund epidemiologischer Informationen vornehmlich auf geriatrisches Klientel in der Ableitung präventiver Interventionen beispielsweise in der Sekundärprophylaxe (Conley et al. 2019). Wenig Literatur findet sich dagegen zur Relevanz von Gesundheitsförderung und Prävention bei Patienten im erwerbstätigen Alter. Dabei könnten insbesondere die für Osteoporose bekannten Risikofaktoren Konsummittelgebrauch, Vitamin D- und Kalziummangel oder psychosozialer Stress und Bewegungsmangel (DVO; DiPietro et al. 2019; Follis et al. 2019) eine Rolle in dieser Population spielen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Häufigkeit Krankenhaus diagnostizierter osteoporotischer Frakturen innerhalb des mittleren Lebensalters zwischen 50 bis 64 Jahren in Deutschland darzustellen. Des Weiteren sollen die Relevanz und Art möglicher präventiver Maßnahmen in dieser Lebensphase diskutiert werden.

>> Um die Anzahl der osteoporotischen Frakturen innerhalb der Bevölkerung der 50-64-Jährigen zu berechnen, wurde auf die Daten zu Krankenhaus-Frakturfallzahlen der GBE-Datenbank ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) zurückgegriffen. Die Frakturfallzahlen wurde mit Hilfe der ICD-10 Codes S22.\*, S32.\*, S42.\*, S52.\* S72.\* und S82.\* gesucht und die entsprechende Anzahl der Frakturen innerhalb der Bevölkerung der 50-64-Jährigen für die Jahre 2013 bis 2017 für weitere Berechnungen genutzt. Es wurde nur die Anzahl der jeweiligen Frakturen verwendet, welche bei Personen mit Wohnsitz in Deutschland aufgetreten sind (GBE a). Da Frakturen auch eine andere Ursache als Osteoporose haben können, erfolgte die Berechnung der Anzahl Krankenhaus diagnostizierter osteoporotischer Frakturen aus den Frakturdaten der GBE-Datenbank mit Hilfe der alters- und geschlechtsspezifischen Gewichtungen (Tab. 1) in Anlehnung an Brecht & Schädlich (2000).

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Da Osteoporose häufig als Erkrankung der älteren Bevölkerung wahrgenommen wird, existieren zur Häufigkeit osteoporotischer Frakturen, explizit im mittleren Lebensalter zwischen 50 und 64 Jahren, bislang wenige gesonderte Untersuchungen.

**Methodik:** Die Daten zu Krankenhaus diagnostizierten Frakturen wurden mit Hilfe des jeweiligen ICD-10 Codes (S22.\*, S32.\*, S42.\*, S52.\* S72.\*; S82.\*) der Datenbank zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) entnommen. Diese Frakturen wurden anschließend verwendet, um die Anzahl der osteoporotischen Frakturen innerhalb der Bevölkerung der 50-64-Jährigen für die Jahre 2013 bis 2017 zu berechnen.

**Ergebnisse:** Im Jahr 2017 wurden insgesamt 37.422 osteoporotische Frakturen bei Frauen und 24.280 bei Männern im Alter von 50-64 Jahren in Krankenhäusern in Deutschland diagnostiziert. Die häufigste Fraktur über die Zeitspanne der fünf betrachteten Kalenderjahre war bei Frauen die Radiusfraktur (S52.\*) und bei Männern die Fraktur der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule (S22.\*). Die Häufigkeit osteoporotischer Frakturen des Femurs (S72.\*) ist seit 2013 bei beiden Geschlechtern in der fokussierten Altersgruppe um 10,0% (Frauen: 8,3% / Männer 12,1%) gestiegen. Aufgrund von osteoporotischen Frakturen bei den 50-64-Jährigen kam es in 2017 zu insgesamt 489.805 Krankenhausaufenthalten.

**Schlussfolgerung:** Die Zahl osteoporotischer Frakturen steigt in der Altersgruppe der 50-64-Jährigen unter anderem aufgrund des demografischen Wandels an. Somit werden für diese Population geeignete Maßnahmen zur Folgefrakturprophylaxe sowie zur frühen Prävention von Erst-Frakturen benötigt, die sich möglicherweise in den Berufsalltag eingliedern lassen.

## Schlüsselwörter

Osteoporose, Frakturen, Frakturprävention, mittleres Lebensalter

## Crossref/doi

doi: 10.24945/MVF.02.29.1866-0533.2015

Diese Methodik wurde zuvor bereits in zwei bedeutenden Studien zur Epidemiologie der Osteoporose in Deutschland von Häussler et al. (2006) sowie Hadji et al. (2013) angewendet.

Auf Grundlage der berechneten Anzahl osteoporotischer Frakturen wurde für jeden Frakturtyp die alters- und geschlechtsspezifische Frakturrate pro 100.000 Personen berechnet. Zur Berechnung dieser alters- und geschlechtsspezifischen Frakturrate wurde der Bevölkerungsstand der 50-64-Jährigen für die Jahre 2013 bis 2017 aus der GENESIS-Datenbank mit Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres verwendet (GENESIS).

## Prävalenz der Osteoporose

Nach Angaben der International Osteoporosis Foundation liegt die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland bei 5,3 Mio. Patienten (IOF). Allerdings lag im Jahr 2016 nur bei 3,63 Mio. Versicherten eine Osteoporose Diagnose (M80.\* / M81.\*) vor, von denen etwa 1,16 Mio. Frauen im Alter von 55+ Jahren und 0,16 Mio. Männern von 60+ Jahren zusätzlich ein erhöhtes Frakturrisiko aufwiesen (Hadji et al. 2019a).

Nach einer ersten osteoporotischen Fraktur steigt das Risiko für Folgefrakturen an (Kanis et al. 2004). So zeigen Zahlen aus Deutschland, dass 18,9% der Frauen mit einer vertebrale Fraktur eine Folgefraktur innerhalb eines Jahres erleiden (Hadji et al. 2019b). Die mit osteoporotischen Frakturen assoziierten Kosten für das Gesundheitssystem beliefen sich in Deutschland allein im Jahr 2017 auf etwa 11,3 Mrd. EUR (IOF). Die Osteoporose gehört somit zu denjenigen chronischen Erkrankungen, welche auf individueller Ebene für die Betroffenen mit einem hohen Maß an physischen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen einhergehen und gesamtgesellschaftlich zu den ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten gehören (DVO; IOF). Da die Erkrankung anfangs symptomfrei verläuft (IOF), kann sich eine frühe Diagnose oft als schwierig erweisen. Die Häufigkeit von osteoporotischen Frakturen steigt mit zunehmendem Alter für beide Geschlechter allerdings an, wobei Frauen erheblich häufiger betroffen sind als Männer (Hadji et al. 2013; Amin et al. 2014). So treten 75% aller vertebrale und peripheren Frakturen laut Gosch et al. (2019) bei Patienten über 65 Jahre auf.

Anteil osteoporotischer Frakturen an allen Frakturen			
ICD-10 Code	Frakturlokalisation: Fraktur	Frauen	Männer
S22.*	der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule	73%	63%
S32.*	der Lendenwirbelsäule und des Beckens	72%	62%
S42.*	im Bereich der Schulter und des Oberarms	44%	34%
S52.*	des Unterarms	73%	63%
S72.*	des Femurs	57%	47%
S82.*	des Unterschenkels, einschliesslich des oberen Sprunggelenks	12%	10%

**Tab. 1:** Anteil osteoporotischer Frakturen an allen Frakturen des jeweiligen ICD-10-Codes bei den 50-64-Jährigen nach Geschlecht. Aus Häussler et al. (2006) und Hadji et al. (2013), in Anlehnung an Brecht & Schädlich (2000).

Die Berechnung der Krankenhaustage aufgrund von osteoporotischen Frakturen bei den 50-64-Jährigen erfolgte mit Hilfe der Anzahl an osteoporotischer Frakturen sowie der durchschnittlichen Verweildauer im Krankenhaus bei den entsprechenden ICD-10 Fraktur-Codes. Die ICD-10 Code spezifische, durchschnittliche Verweildauer wurde der GBE-Datenbank entnommen (GBE b).

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse veröffentlichter Frakturdaten handelte, war eine Zustimmung zur Durchführung dieser Studie durch die Ethikkommission der HSD Hochschule Döpfer nicht notwendig.

## Ergebnisse

Im Jahr 2017 kam es in Deutschland bei den 50-64-Jährigen Frauen zu insgesamt (alle ICD-10 Codes) 37.422 Krankenhaus diagnostizierten osteoporotischen Frakturen (Abb. 1). In den Jahren zuvor war die Anzahl vergleichbar mit der niedrigsten Fallzahl in 2014 (33.746) und der zweithöchsten nach 2017 im Jahr 2016 (35.596). Über den Gesamtzeitraum 2013 bis 2017 betrachtet wurden 177.117 osteoporotische Frakturen (alle ICD-10 Codes) bei Frauen der Altersgruppe 50-64 Jahre in Krankenhäusern in Deutschland diagnostiziert, wobei die Unterarmfraktur (S52.\*) in jedem Jahr am häufigsten auftrat. So kam es alleine im Jahr 2017 zu 16.832 osteoporotischen Unterarmfrakturen und somit zu einem Anstieg von 4,7% seit 2013 (16.076 Fälle). Die osteoporotische Fraktur des Femurs (S72.\*) wurde in 2017 insgesamt 4.609 mal in Krankenhäusern bei 50-64 jährigen Frauen diagnostiziert, was einem Anstieg von 8,3% (4.254 Fälle) seit 2013 entspricht.

Osteoporotische Frakturen bei Männern im Alter von 50-64 Jahren wurden in Krankenhäusern im Jahr 2017 bezogen auf alle ICD-10 Codes insgesamt 24.280 diagnostiziert (Abb. 1). Des Weiteren zeigten die Daten, dass es seit 2013 zu einem kontinuierlichen Anstieg (+10,0% bis 2017) kam, mit 22.070 Fällen in 2013, 22.330 in 2014, 23.036 in 2015 und 23.639 in 2016. Bei Männern war in allen fünf betrachteten Kalenderjahren die häufigste im Krankenhaus diagnostizierte osteoporotische Fraktur, die S22.\* kodierte Fraktur der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule (5.651 Fälle in 2017). Die absolute Anzahl osteoporotischer Frakturen des Femurs (S72.\*) stieg bei den 50-64 jährigen Männern zwischen 2013 (3.504 Fälle) und 2017 (3.927 Fälle) um 12,1% an.

In dem Zeitraum von 2013 bis 2017 stieg die Gesamtzahl osteo-

porotischer Frakturen bei beiden Geschlechtern zusammen um 7,2% an. Insgesamt wurden über den Zeitraum der fünf betrachteten Kalenderjahre 2013 bis 2017, bei beiden Geschlechtern und unter Einbeziehung aller ICD-10 Codes 292.471 osteoporotische Frakturen bei den 50-64-Jährigen in Krankenhäusern in Deutschland diagnostiziert.

Osteoporotische Frakturen (alle ICD-10 Codes) bei den 50-64-Jährigen führten in 2017 zu insgesamt 489.805 Krankenhaustagen (Abb. 2). Insgesamt war die Anzahl der Krankenhaustage relativ vergleichbar über die fünf Kalenderjahre 2013 bis 2017. Wobei die geringste Anzahl in 2014 mit 463.912 Tagen auftrat und bis 2017 ein kontinuierlicher Anstieg ersichtlich war.

Die alters- und geschlechtsspezifischen Raten osteoporotischer Frakturen pro 100.000 Personen waren sowohl bei Frauen als auch bei Männern über den Zeitraum 2013 bis 2017 relativ konstant (Tab. 2). Die größten Schwankungen waren bei den osteoporotischen Unterarmfrakturen (S52.\*) bei Frauen ersichtlich (Tab. 2).

## Diskussion

Die Daten dieser Analyse zeigen, dass die absolute Anzahl osteoporotischer Frakturen in der Population der 50-64-Jährigen in Deutschland zwischen 2013 und 2017 anstieg. Die geschlechtsspezifischen Raten osteoporotischer Frakturen waren bei beiden Geschlechtern über den Zeitraum 2013 bis 2017 hingegen vergleichsweise konstant, wobei die Unterarmfraktur (S52.\*) in allen Jahren bei Frauen und die S22.\* kodierte Fraktur der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule bei Männern am häufigsten diagnostiziert wurde. Dies deutet darauf hin, dass der Anstieg der osteoporotischen Frakturen zwischen 2013 und 2017 in erster Linie auf den demografischen Wandel zurück zu führen ist. So stieg sowohl die Anzahl der Frakturen als auch die Bevölkerung zwischen 2013 und 2017 um jeweils 7,2% an (GENESIS). Auffällig und aus Patientensicht als auch ökonomischer Betrachtungsweise bedenklich ist die um etwa 10,0% gestiegene Häufigkeit von osteoporotischen Frakturen des Femurs (S72.\*) bei beiden Geschlechtern in der fokussierten Altersgruppe seit 2013.

Auch wenn der Anstieg der Krankenhaus diagnostizierten osteoporotischen Frakturen in erster Linie auf die demografische Entwicklung zurückzuführen ist, zeigt dies doch eine nicht zu vernachlässigende Mehrbelastung für das Gesundheitssystem auf. So steigen mit der absoluten Anzahl der Frakturen auch die Krankenhaustage, was einen enormen Kostenfaktor darstellen kann, wobei hier insbesondere die S72.\* kodierte Fraktur des Femurs hervorzuheben ist. So nahm die Anzahl der Krankenhaustage aufgrund von osteoporotischen Frakturen alleine bei den 50-64-Jährigen leicht um durchschnittlich 8.600 Tage pro Jahr zu.

Des Weiteren ist anzumerken, dass in 2017 insgesamt 67.701 Krankenhaus diagnostizierte osteoporotische Frakturen bei den 50-64-Jährigen auftraten, aber im selben Jahr nur 3.021 Fälle des ICD-10 Codes M80.\* (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) bei den 50-64-Jährigen in Krankenhäusern kodiert wurden (GBE a). Diese Zahlen lassen vermuten, dass die Osteoporose bei dieser Population unterdiagnostiziert ist. Nicht prüfen lässt sich mit den zur Verfügung stehenden Daten allerdings, ob immer eine Empfehlung der weiteren Osteoporose-Abklärung in den Entlassbrief aufgenommen wurde. Da Osteoporose aber in erster Linie Patienten im Alter von 65-74 Jahren und vor allem 75+ Jahre betrifft (Hadji et al. 2013), verstärkt dies die Annahme, dass osteoporotische Frakturen

Raten Krankenhaus diagnostizierter osteoporotischer Frakturen pro 100.000 Personen											
im Jahr		2013		2014		2015		2016		2017	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
ICD-10 Code	Frakturlokalisierung: Fraktur										
S22.*	der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule	37,0	59,9	35,4	59,2	36,7	59,6	36,2	61,4	36,8	60,5
S32.*	der Lendenwirbelsäule und des Beckens	43,7	40,8	44,2	40,8	43,5	39,7	44,8	40,5	44,9	40,6
S42.*	im Bereich der Schulter und des Oberarms	61,5	37,2	58,4	37,8	58,5	38,0	58,8	38,7	60,5	40,8
S52.*	des Unterarms	182,4	58,3	163,5	57,4	166,8	59,0	167,2	58,1	179,0	59,9
S72.*	des Femurs	48,3	40,4	46,9	40,5	49,1	42,0	49,5	42,1	49,0	42,0
S82.*	des Unterschenkels, einschliesslich des oberen Sprunggelenks	29,9	17,7	26,9	16,1	26,6	16,1	26,9	16,0	27,7	16,1

Tab. 2: Berechnete Raten Krankenhaus diagnostizierter osteoporotischer Frakturen pro 100.000 Personen nach Geschlecht.

bei den 50-64-Jährigen in Deutschland oft nicht als solche wahrgenommen werden.

In diesem Kontext lässt die Zunahme an Krankenhaus diagnostizierten osteoporotischen Frakturen über die Jahre Handlungsbedarf bereits ab dem Alter von 50 Jahren schlussfolgern. Die „jungen Alten“ von 50-64 Jahren spielen sozioökonomisch und in der Arbeitswelt auch aufgrund ihrer Erfahrung eine immer wichtigere

Rolle, deren Arbeitsfähigkeit es zu erhalten gilt. Altenrelevante Belastungen, Ressourcen und Folgen rücken zunehmend in den Fokus von Arbeitgebern (Uhle & Treier 2015). Vor dem Hintergrund der signifikant erhöhten Mortalität bei Femurfrakturen (Abrahamsen et al. 2009) sowie dem Verlust an Lebensqualität und funktionelle Einschränkungen (DVO) regen die gefundenen Ergebnisse zu verstärkten Überlegungen in Bezug auf präventive Interventionen an.

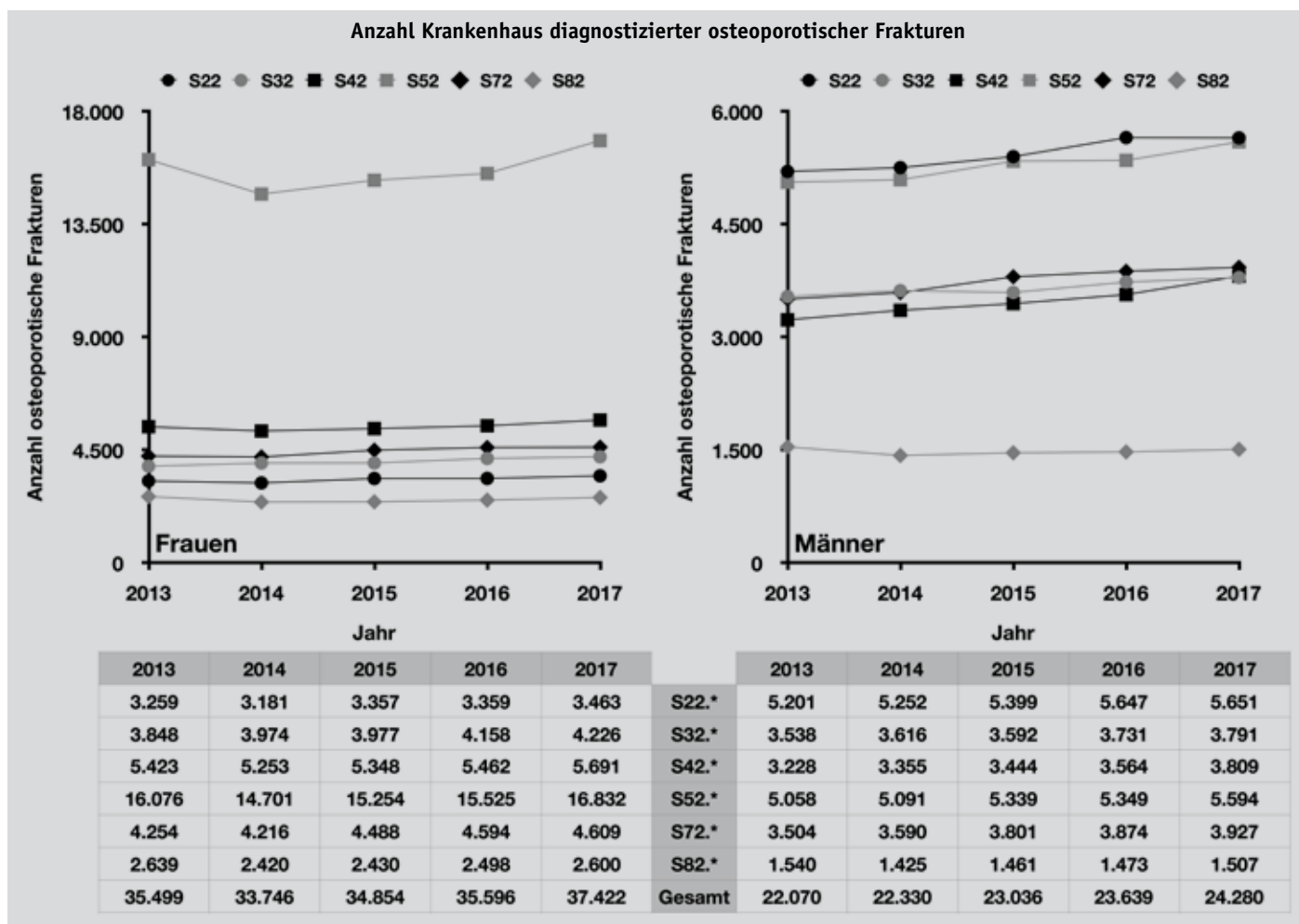


Abb. 1: Anzahl Krankenhaus diagnostizierter osteoporotischer Frakturen nach Geschlecht und ICD-10 Code bei den 50-64-Jährigen in Deutschland.

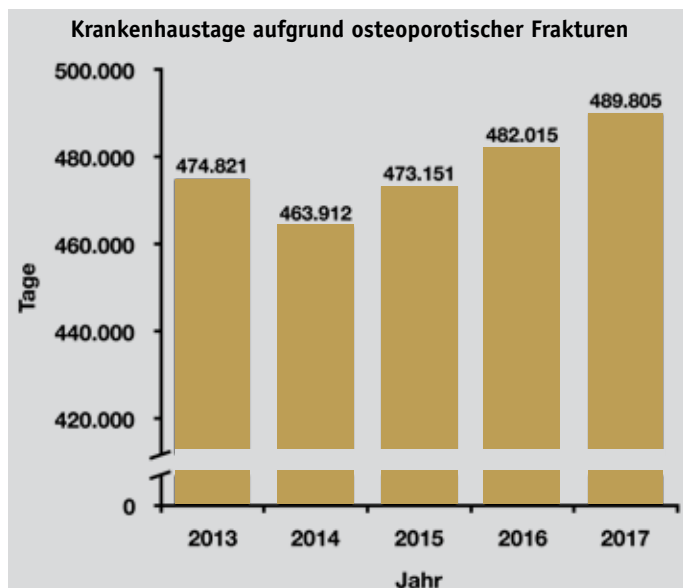


Abb. 2: Krankenhaustage aufgrund von osteoporotischen Frakturen (alle ICD-10 Codes) bei den 50-64-Jährigen in Deutschland.

Nicht-vertebrale Frakturen wie Femurfrakturen als auch Radiusfrakturen sind in der Mehrzahl der Fälle kausal auf ein vorausgegangenes Sturzereignis zurück zu führen. Das Sturz- und Frakturrisiko steigt mit dem Alter an und die Erhebung des Sturzrisikos als Prä-

vention durch geeignete Assessments wird ab dem 70. Lebensjahr empfohlen (DVO). Da Stürze aber ebenfalls in der Altersgruppe der 50-64-Jährigen Auslöser für Frakturen sein können und die absolute Anzahl osteoporotischer Frakturen in dieser Population von 2013 bis 2017 anstieg, ist zu vermuten, dass das Frakturprophylaxesystem in Deutschland ausbaufähig ist. Dies betrifft die Prävention von Erst-Frakturen im späten Erwerbsalter und die Implementierung einer effektiven Folgefrakturprophylaxe in den Versorgungsalltag.

Hierzu ist eine Vernetzung aller Akteure auf den Ebenen der Prävention, Kuration und Rehabilitation mit ihren unterschiedlichen Aufgaben im Versorgungsalltag unabdingbar. Im Rahmen der Prävention könnte eine erste Risikoabschätzung in Form eines Check-ups bereits ab 50 Jahren relativ ressourcenschonend in der hausärztlichen Praxis implementiert werden. Denkbar wäre weiterhin, dass im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung bei älteren Arbeitnehmer/innen selektiv bzw. induziert die Relevanz von osteoporotischen Frakturen mitbedacht wird. Möglich wäre beispielsweise die Erstellung eines individuellen Fraktur-Risikoprofils für Arbeitnehmer/innen ab 50 Jahren. Betriebsärzte fungieren hierbei als Gatekeeper und koordinieren Maßnahmen abhängig vom Bedarf der jeweiligen Belegschaft, der ökonomischen Situation und der Zielsetzung eines Unternehmens. Programme zur Sturzprävention wurden bereits in Bezug zu Kosten-Nutzen-Abwägungen evaluiert (Frick et al. 2010) und lassen sich in den Arbeitsalltag integrieren.

In der Leitlinie der DVO empfohlene Maßnahmen wie die Minimierung von Risikofaktoren, bspw. Rauchstopp und Reduktion des

## Literatur

- Abrahamsen B, van Staa T, Arieli R et al. Excess mortality following hip fracture; a systematic epidemiological review. In: *Osteoporos Int* 2009; 20(10): 1633-50.
- Amin, S., Achenbach MS, Atkinson EJ et al. Trends in Fracture Incidence: A Population-Based Study over 20 Years. In: *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 581-589.
- Brecht JG, Schädlich PK. Burden of illness imposed by osteoporosis in Germany. In: *Eur J Health Econom* 2000; 1: 26-32.
- Conley RB, Adib G, Adler RA et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. In: *J Bone Miner Res* 2019; doi: 10.1002/jbmr.3877.
- DVO, Dachverband der deutschsprachigen, wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e.V. Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. S3-Leitlinie. AWMF, 2017. AWMF-Register-Nr.: 183/001.
- DiePietro L, Campbell W, Buchner K et al. Physical Activity, Injurious Falls, and Physical Function in aging: An Umbrella Review. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2019; 51(6): 1303-13.
- Frick KD, Kung JY, Parrish JM et al. Evaluating the cost-effectiveness of fall prevention programs that reduce fall-related hip fractures in older adults. In: *J Am Ger Soc* 2010; 58(1): 136-141.
- Follis SL, Bea J, Klimentidis Y et al. Psychosocial stress and bone loss among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. In: *J Epidemiol Community Health* 2019; 73:888-892.
- GBE a, Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Fälle je 100.000 Einwohner). Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD-4-Steller, Art der Standardisierung. (Primärquelle: Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt). In: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Suche mittels des jeweiligen ICD-10 Codes: S22 / S32 / S42 / S52 / S72 / S82 / M80; Tabelle: Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Wohnsitz (ICD10-4-Steller, ab 2000).
- GBE b, Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. (Primärquelle: Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt). In: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Suche mittels des jeweiligen ICD-10 Codes: S22 / S32 / S42 / S52 / S72 / S82; Tabelle: Diagnosedaten der Krankenhäuser (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen)). Abrufdatum: 11.09.2019
- GENESIS-Online Datenbank. Tabelle 12411-0006: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes – Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. In: [www.genesis.destatis.de](http://www.genesis.destatis.de). Abrufdatum 11.09.2019
- Gosch M, Kammerlander C, Neuerburg C. Osteoporose – Epidemiologie und Versorgungsqualität. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2019; 5.
- Hadji P, Klein S, Gothe H et al. Epidemiologie der Osteoporose: Bone Evaluation Study: Eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten. In: *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(4): 52-7.
- Hadji P, Gottschalk F, Wilke T et al. Prevalence and incidence of patients with an osteoporosis diagnosis and high fracture risk. In: *Osteologie* 2019a; 28(01): 74-75.
- Hadji P, Schweickert B, Kloppmann E et al. Osteoporotic Fractures and Subsequent Fractures: Imminent Fracture Risk from an Analysis of German Real-World Data. In: *Osteologie* 2019b; 28(01): 75-76.
- Häussler B, Grothe H, Mangiapane S et al. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. In: *Dtsch Arztebl* 2006; 103(39): A 2542-8.
- Icks A, Haastert B, Wildner M et al. Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland – Auswertung der Krankenhausdiagnosestatistik 2004. In: *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 125-128.
- IOF, International Osteoporosis Foundation. RUINIERTES KNOCHEN, RUINIERTES LEBEN: Ein strategischer Plan zur Lösung der Fragilitätsfrakturkrise in Deutschland; Link: [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_GERMAN\\_DIGITAL\\_DE.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_GERMAN_DIGITAL_DE.pdf); Abrufdatum: 26.09.2019
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A metaanalysis of previous fracture and subsequent fracture risk. In: *Bone* 2004; 35: 375.
- Randerath O, Noetel A, Möckel L et al. Innerbetriebliche Blutdruckmessung – eine sinnvolle präventive Maßnahme? Ergebnisse einer Blutdruckmessaktion in einem mittelständischen Unternehmen. In: *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2019; 54: 600-603.
- Torner J. Einschätzung des Frakturrisikos von Osteoporose-Patienten Ergebnisse von klinischen Tests, Laboruntersuchungen und der Medikamentenanamnese in Abhängigkeit von Frakturlokalisation und Patientenalter. Dissertation an der Universität Rostock, 2015.
- Uhle T, Treier M. Betriebliches Gesundheitsmanagement. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015.
- Wildner M, Clark DE. Hip fracture incidence in East and West Germany. Reassessment 10 years after unification. In: *Osteoporos Int* 2001; 12: 136-139.)



Alkoholkonsums, sowie die ausreichende Einnahme von Calcium und Vitamin D (DVO) sind in der untersuchten Population umsetzbar. So könnte Aufklärung zu Risikofaktoren der Osteoporose sowie Hinweise zur Calcium- und Vitamin D-Supplementierung in betriebsinterne Aufklärungskampagnen bspw. im Rahmen des Weltosteoporosetages integriert werden. In der Indikation Hypertonie wurden solche Kampagnen am Welthypertonietag in Verbindung mit einer Blutdruckmessaktion bereits in einem mittelständischen Pharmaunternehmen durchgeführt. Neben der Steigerung der Aufmerksamkeit für die Indikation Hypertonie, konnte auch bei 15,8% der Teilnehmer in 2017 und 13,4% in 2018 ein bis dahin nicht bekannter erhöhter Wert gemessen werden (Randerath et al. 2019).

Diese Studie hat zwei große Limitationen, welche im Folgenden diskutiert werden. Die Anzahl der osteoporotischen Frakturen basiert auf Berechnungen mittels Gewichtungsfaktoren und stellt somit keine direkte Erhebung dar. Es ist aber anzumerken, dass diese Vorgehensweise bereits mehrfach angewendet wurde und in zwei bedeutenden Studien zur Epidemiologie der Osteoporose in Deutschland Anwendung fand (Häussler et al. 2006; Hadji et al. 2013).

Die Berechnung der Anzahl osteoporotischer Frakturen wurde nur mit Hilfe von Fallzahlen aus deutschen Krankenhäusern durchgeführt. Somit ist davon auszugehen, dass die eigentliche Anzahl an osteoporotischen Frakturen bei den 50-64-Jährigen höher ist, da gerade Wirbelkörper- und sicherlich auch Radius- oder Oberarmfrakturen im ambulanten Umfeld diagnostiziert werden könnten. Da hüftgelenksnahe Frakturen fast vollständig stationär versorgt werden (Wildner & Clark 2001; Icks et al. 2008), ist anzunehmen, dass die Anzahl der berechneten osteoporotischen S72.\* bei den 50-64-Jährigen vollständig ist.

## Schlussfolgerung

Osteoporose-bedingte Frakturen werden vorwiegend dem geriatrischen Patientenkollektiv zugeordnet, treten aber mit zunehmender Anzahl bereits im Alter zwischen 50 und 64 Jahren auf. Vergleichsweise häufig sind auch Radius- und Femurfrakturen, die auf ein vorausgegangenes Sturzereignis schließen lassen. Geeignete Maßnahmen zur Folgefrakturprophylaxe nach Rehabilitation erscheinen vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse ebenso bedeutsam wie die frühe Prävention von Erst-Frakturen der über 50-Jährigen bereits während der Erwerbstätigkeit. <<

### Dr. rer. nat. Luis Möckel

hat Biologie studiert und mehrere Jahre in der pharmazeutischen Industrie gearbeitet. Er lehrt an der HSD Hochschule Döpper epidemiologische und naturwissenschaftliche Fächer. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Epidemiologie von chronischen Erkrankungen, mit großem Interesse an der Osteologie.

Kontakt: l.moeckel@hs-doepper.de



### Prof. Dr. phil. Yvonne Treusch

ist Ergotherapeutin und Professorin im Studiengang „Angewandte Therapiewissenschaften“ der HSD Hochschule Döpper in Köln. Sie hat Management und Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen in Berlin studiert und an der Universität Potsdam im Bereich der Sozial- und Präventivmedizin promoviert. Sie lehrt vorwiegend evidenzbasiert-therapeutische Inhalte und Themen der Gesundheitsförderung und Prävention. Kontakt: y.treusch@hs-doepper.de



## Osteoporotic fractures among persons aged 50-64 years in Germany: An analysis of fracture numbers from the GBE database

**Introduction:** Since osteoporosis is seen as a disease of the elder population, the amount of data on frequencies of osteoporotic fractures in the population of the middle agers of 50 to 64 years is low.

**Methodology:** Numbers of hospital diagnosed fractures, based on the respective ICD-10 codes (S22.\*; S32.\*; S42.\*; S52.\*; S72.\*; S82.\*), was taken from the Information System of the Federal Health Monitoring in Germany (www.gbe-bund). These fracture data was then used to calculate the number of osteoporotic fractures within the population of 50-64 years of age for the years 2013 to 2017.

**Results:** In 2017, a total of 37,422 osteoporotic fractures were diagnosed in women and 24,280 in men aged 50 to 64 years in German hospitals, respectively. The most frequent fracture in each year in women were fractures of the forearm (S52.\*) and in men fractures of rib(s), sternum and thoracic spine (S22.\*). Femoral fractures (S72.\*) increased since 2013 in both genders in the focused age group by 10.0% (women: 8.3% / men: 12.1%). Osteoporotic fractures in the population aged 50-64 years resulted in a total of 489,805 hospital days in 2017.

**Conclusions:** Due to the demographic shift in Germany, number of osteoporotic fractures is increasing within the population of women and men aged 50 to 64 years, respectively. Therefore, appropriate steps for prevention of subsequent fractures as well as primary fracture prevention are needed, ideally integrated into the daily working life.

### Keywords

Osteoporosis, Fractures, Fracture prevention, middle age

## Autorenerklärung

Dr. Luis Möckel ist ehemaliger Mitarbeiter der Firma UCB Pharma GmbH und hat Berater- und Vortragshonorare von der UCB Pharma GmbH erhalten. Prof. Dr. Yvonne Treusch erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

## Zitationshinweis

Möckel, L., Treusch, Y.: „Osteoporotische Frakturen bei den 50-64-Jährigen in Deutschland: Eine Analyse von Frakturfallzahlen aus der GBE-Datenbank“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 61-65, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2015

Hans-Holger Bleß  
Manuel Recker MSc.  
Sarah Wetzel MSc.

# Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars

## Eine Aktualisierung der verfügbaren Evidenz zu Biosimilar Switch-Studien

Anhand der Stellungnahmen zum GSAV wird erkennbar, dass neben anderen Akteuren insbesondere die Ärzteschaft erhebliche Kritik an der geplanten Regelung zur Austauschbarkeit von Biosimilars formuliert. So verweist die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) darauf, dass Biosimilars nicht „durch den Apotheker ohne engmaschige Kontrolle durch den Arzt automatisch substituierbar sind“ [2]. Auch der Bundesrat hat deutliche Vorbehalte gegenüber der Gesetzesänderung formuliert und festgestellt, dass derzeit „valide Daten zur Beurteilung der Auswirkungen der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnisse fehlen“. Zugleich warnt der Bundesrat vor „einem erheblichen Risiko für den Erfolg einer Therapie und die Patientensicherheit“, das mit einer aut-idem-Substitution von Biosimilars einhergehen kann [3]. Der GKV-Spitzenverband begrüßt hingegen die vorgesehene Regelung ausdrücklich und bedauert das verzögerte Inkrafttreten, das für den Verband „auch inhaltlich nicht nachvollziehbar“ ist [4]. Der vorliegende Bericht soll einen Beitrag zur gesundheitspolitischen Diskussion um die Anforderungen an die zugrunde liegende Evidenz für eine etwaige Austauschbarkeit von Biosimilars leisten.

>> Innerhalb der Europäischen Union (EU) erfolgt die Zulassung von Biosimilars durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). Hierbei wird die Biosimilarität mit dem Referenzarzneimittel auf Basis von Vergleichbarkeitsstudien überprüft. Im Zulassungsprozess erfolgt allerdings keine Überprüfung und Bestätigung einer etwaigen Austauschbarkeit von Biosimilars mit dem Referenzprodukt. In dem gemeinsam von der EMA und der Europäischen Kommission erstellten Leitfaden für medizinische Fachkräfte zu Biosimilars wird unter dem Begriff „Austauschbarkeit“ zwischen dem unter ärztlicher Aufsicht erfolgtem Wechsel und der Substitution unterschieden, die auf Apotheken-Ebene ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt erfolgt [5]. Der Leitfaden verweist darauf, dass „die Entscheidung darüber, ob ein Austausch oder eine Substitution des Referenzarzneimittels mit dem Biosimilar erlaubt ist, [...] auf nationaler Ebene getroffen“ wird, da die „Verantwortlichkeit für die Verschreibungspraktiken [...] im Zuständigkeitsbereich der Mitgliedstaaten“ liegt [5].

Das in Deutschland als nationale Zulassungsbehörde für biologisch hergestellte Arzneimittel zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verweist darauf, dass es in dieser Frage nicht zuständig sei und dass eine Entscheidung durch das nationale Gesundheitssystem getroffen werden müsse. Mit Ausnahme der in Deutschland erlaubten Substitution von Bioidenticals ist die (nicht-ärztliche)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der vorliegende Bericht soll einen Beitrag zur gesundheitspolitischen Diskussion um die Anforderungen an die zugrunde zu legende Evidenz für eine etwaige Austauschbarkeit von Biosimilars auf Apothekenebene leisten.

**Methodik:** Basierend auf dem Biosimilar-Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde eine Aktualisierung und Neubewertung dieser Arbeit vorgenommen. Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurde untersucht, wie sich die Biosimilar-Substitution auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimitteltherapiesicherheit, Pharmakokinetik/-dynamik auswirkt.

**Ergebnisse:** Drei der 35 eingeschlossenen, neu identifizierten Studien verwendeten Studiendesigns mit mehrmaligem Medikationswechsel, welche den methodischen FDA-Standards zur Biosimilar-Austauschbarkeit entsprechen. Der Leitfaden der AkdÄ enthielt keine Switch-Studien, die den von der FDA geforderten Evidenzanforderungen vollständig entsprachen.

**Konklusion:** Die FDA-Anforderungen an die beizubringende Evidenz sind im Wesentlichen auch für die in Deutschland zu untersuchende Fragestellung geeignet. Um die Auswirkungen einer möglichen Substitution auf Apothekenebene zu prüfen, sollten Studien die Biosimilar-Substitution unter realen Versorgungsbedingungen begleitend beforschen.

## Schlüsselwörter

Biosimilars, aut-idem-Substitution, Austauschbarkeit, Evidenzanforderungen, Evidenzbewertung

## Crossref/doi

doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2016

Substitution in keinem der EU-Mitgliedstaaten erlaubt. Der (ärztlich vorgenommene) Wechsel wird jedoch vom PEI als unproblematisch angesehen [6].

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat in ihrem Leitfaden zu Biosimilars auf Basis einer Literaturrecherche die mit Stand vom 15.08.2017 vorliegende Evidenz zum Austausch von Biosimilars dargestellt und bewertet. Während der Wechsel auf Basis der vorliegenden Daten als unproblematisch bewertet wird, lehnt die AkdÄ die automatische Substitution eines Referenzarzneimittels durch Biosimilars ab [7].

Der ärztlich vorgenommene Wechsel ist nach Auffassung der AkdÄ mit dem Zulassungsverfahren hinreichend evidenzbasiert, da er auf dem Nachweis der gleichen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur Referenzarznei basiert. Zur automatischen Substitution folgert die AkdÄ, dass „valide Daten zur Beurteilung der Effekte der Substitution auf Adhärenz und Therapieergebnis [fehlen]“ [7]. Hinsichtlich der Frage der Substituierbarkeit wurde im Rahmen dieses Reviews eine Aktualisierung und Neubewertung des AkdÄ-Leitfadens vorgenommen.

## Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Regelungsauftrag für die Austauschbarkeit von Biosimilars erteilt. Der G-BA soll nach den Regelungen des GSAV in der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) nach § 92 SGB V innerhalb eines Jahres nach Inkrafttreten des Gesetzes Feststellungen zur Austauschbarkeit von Biosimilars unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit beschließen. Nach Ablauf von drei Jahren soll der G-BA in der AM-RL Regelungen zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken treffen. Der Gesetzgeber stellt in der Gesetzesbegründung klar, „dass es um die Beurteilung der Austauschbarkeit von Biosimilars zum jeweiligen Referenzarzneimittel geht“ [1]. Die Überprüfung der Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander ist demnach nicht Gegenstand des Auftrages an den G-BA. Sobald der G-BA die Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat, greift die Verpflichtung der Apotheker zu einer Substitution (aut-idem) nach § 129 SGB V, die bislang nur für wirkstoffidentische Generika sowie Bioidenticals galt. Innerhalb der drei Jahre sollen nach Willen des Gesetzgebers „wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden“.

## Das Konzept der FDA

Anders als bei der EMA ist bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) ein unabhängiges zweistufiges Zulassungsverfahren für Biosimilars verankert. Die eigentliche Zulassung erfolgt über den Nachweis der Biosimilarität. In einem zweiten unabhängigen Schritt kann jedoch auch der Status der „Interchangeability“ verliehen werden, was bei entsprechender Regelung der einzelnen Bundesstaaten die Erlaubnis der Substitution auf Apotheken-Ebene beinhaltet.

Zu den Anforderungen an die vorzulegende Evidenz für die automatische Substitution von Biologicals hat die FDA im Mai 2019 eine Richtlinie verabschiedet [8]. Mit Stand Oktober 2019 ist der Status der Austauschbarkeit jedoch noch keinem Biosimilar zuerkannt worden.

Die methodischen Anforderungen an die vorzulegende Evidenz richten sich dabei an drei Punkten aus, von denen die ersten beiden über die Zulassung als Biosimilar bereits beantwortet wurden:

- Das biologische Produkt ist dem Referenzprodukt biosimilar
- Es ist zu erwarten, dass bei jedem Patienten das gleiche klinische Ergebnis wie beim Referenzprodukt erzielt wird
- Bei einem Produkt, das mehrmals an eine Person verabreicht wird, erhöht sich das Risiko in Bezug auf die Sicherheit oder verminderte Wirksamkeit durch den Wechsel des Produkts und des Referenzprodukts nicht

Als Studiendesign fordert die Food and Drug Administration, nach einer Einführungsphase, in der die Behandlung mit dem Referenzprodukt stattfindet, eine Randomisierung in zwei Studienarme vorzunehmen. Hierbei ist die Weiterbehandlung mit dem Referenzprodukt mit dem mehrmaligen Wechsel zu vergleichen. Dabei ist zu beachten, dass eine ausreichende Dauer der Einführungsphase in Hinblick auf eine solide Baseline in Abhängigkeit von den Studienzielen gewährleistet ist. Im Switcharm müssen mindestens drei Switches enthalten sein, wobei der letzte vom Referenzprodukt zum vorgeschlagenen austauschbaren Produkt führen sollte.

Als Endpunktkategorien sind Pharmakokinetik/-dynamik (PK/PD), Immunogenität und Sicherheit zu untersuchen. Ergänzend können Wirksamkeitsendpunkte berichtet werden. Für pharmakokinetische Daten sind validierte Assays zu verwenden. Als Validierungsstudie dient dabei die dem Biosimilaritätsnachweis zugrunde liegende Studie mit vergleichbaren Ergebnissen für Biosimilar und Referenzprodukt.

Die vergleichende Bewertung sollte dann während der letzten Expositionsperiode erfolgen, nach angemessener Auswaschperiode von mindestens drei oder mehr Halbwertszeiten [8].

## Übertragbarkeit auf Deutschland

Im Rahmen der Bewertung von Interventionen durch die Selbstverwaltung sind die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin (EbM) konsentierter Standard. Die seit vielen Jahren vom IQWiG und vom G-BA praktizierte Anwendung der internationalen Standards der EbM wurde stets mit dem Schutz der Patienten vor potenzieller Schädlichkeit bzw. mangelnder Wirksamkeit einer Intervention verargumentiert. Der Stellenwert dieses Prinzips wird auch daran deutlich, dass der G-BA sich in seiner Verfahrensordnung selbst dazu verpflichtet hat, „den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten

Medizin“ zu ermitteln. Es liegen keine erkennbaren Gründe dafür vor, diese Grundsätze bei der Entscheidung zur Substituierbarkeit von Biologicals nicht anzuwenden. Vielmehr sind bei der Überprüfung der potenziellen Schädlichkeit einer geplanten Maßnahme grundsätzlich die gleichen strengen Anforderungen zu stellen, die z. B. im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

## Detaillierte FDA-Vorschläge für Studiendesign

Grundsätzlich sind die Anforderungen der FDA auch zur Beurteilung der Austauschbarkeit von Biologicals gegenüber dem Referenzpräparat in Deutschland geeignet. Das geforderte Studiendesign ist hinreichend und notwendig, um die Frage nach der Unbedenklichkeit eines mehrmaligen Wechsels zwischen Referenzprodukt und Biosimilar zu beantworten.

Abweichend von den in Deutschland üblichen Anforderungen an die Patientenrelevanz von Endpunkten werden bei der Überprüfung der automatischen Austauschbarkeit pharmakokinetische oder -dynamische Endpunkte betrachtet, die hier üblicherweise als Surrogatendpunkte eingestuft werden. Hintergrund ist jedoch die hohe Sensitivität pharmakokinetischer/-dynamischer Parameter für den Austausch, die auch bei der Überprüfung der Biosimilarität maßgeblich ist. Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte werden hingegen als weniger sensitiv eingeschätzt und haben lediglich eine unterstützende Funktion bei der Bewertung.

Trotz nachzuweisender Unbedenklichkeit des mehrfachen Wechsels zwischen Referenzpräparat und Biosimilar sind die Auswirkungen auf die Adhärenz und den Therapieerfolg einer automatischen Substitution auf Apothekenebene unter kontrollierten Studienbedingungen nicht sinnvoll zu erheben. Auch denkbare Nocebo-Effekte, d.h. unerwünschte Ereignisse allein aufgrund einer negativen Erwartungshaltung des Patienten, sollten in die Betrachtung einbezogen werden. Notwendig hierfür sind letztlich Daten aus dem Versorgungsalltag. Diese wiederum wären erst bei einer Implementierung der aut-idem-Substitution zu erheben. Eine Forderung nach entsprechender Evidenz vor Implementierung der vorgesehenen Regelungen zur automatischen Substitution würde die gesetzliche Intention konterkarieren. Allein vor diesem Hintergrund muss von einer entsprechenden Forderung Abstand genommen werden. Dennoch ist zu fordern, dass die Umsetzung der aut-idem-Regelung für geeignete Biosimilars mit entsprechenden Versorgungsforschungsstudien begleitet wird. Hierzu wäre es zielführend, die Substitution zunächst regional begrenzt einzuführen und zu evaluieren.

## Übertragbarkeit auf andere Indikationsgebiete

Für den FDA-Status „Interchangeability“ ist eine Extrapolation auf andere Indikationen grundsätzlich zulässig, muss aber wissenschaftlich begründet werden. Diese Forderung entspricht im Wesentlichen den Zulassungsanforderungen für Biosimilars. Dort erfolgt der Verzicht auf zusätzliche Studien für andere Indikationen, wenn

1. anhand von Sicherheits-, Wirksamkeits- und Immunogenitäts-Daten in einer der zugelassenen Indikationen nachgewiesen wurde, dass keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen und
2. der relevante Wirkmechanismus bzw. die an der extrapolierten Indikation beteiligten Rezeptoren die gleichen sind.

Unter der Voraussetzung, dass die Extrapolation auf andere In-

dikationsgebiete im Rahmen der Zulassung überprüft und bestätigt wurde, sollten für die Austauschbarkeit keine separaten Nachweise gefordert werden.

Hieraus ergeben sich folgende grundsätzliche Anforderungen an die Evidenz zur automatischen Austauschbarkeit von Biosimilars:

1. Randomisiert, kontrolliertes Studiendesign
2. Fragestellung der Studie muss der geplanten Intervention entsprechen
3. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf weitere von der Zulassung umfasste Indikationen kann basierend auf den Entscheidungen der Zulassungsbehörde zur Extrapolation beruhen
4. Die Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte kann in begründbaren Fällen aufgrund der höheren Sensitivität anhand geeigneter Surrogatparameter bewertet werden
5. Studien sollten in Hinblick auf etwaige Auswirkungen auf die Adhärenz durch Real-World-Evidence (RWE) ergänzt werden

## Recherche und Bewertung vorhandener Evidenz

Basierend auf dem Leitfaden der AkdÄ wird im Folgenden die Aktualisierung und Neubewertung dieser Arbeit vorgestellt. Zu diesem Zweck wurde für die systematische Literaturrecherche folgende Fragestellung untersucht: Wie wirkt sich die Substitution von Referenzarzneimitteln mit Biosimilars oder die Substitution von Biosimilars mit anderen Biosimilars aus in Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit, Arzneimittelsicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik? Die Forschungsfrage wurde bewusst weiter gefasst, um sämtliche verfügbare Studien mit Medikationswechseln von Biologika in der Datenbanksuche zu identifizieren und durch Anwendung der FDA-Kriterien im Rahmen der Evidenzbewertung einzugrenzen.

### Suchprozess, Auswahl und Datenextraktion

Die Suchstrategie richtete sich nach den Grundsätzen des PRISMA-Statements [9]. Die Datenbank PubMed wurde systematisch durchsucht nach Studien, die nach dem 15.08.2017 publiziert wurden. Die Suchsyntax verwendete unter anderem die MeSH-Terms „biosimilar pharmaceuticals“, „drug substitution“ und „therapeutic equivalency“ und Stichwörtern, die einen Medikamentenwechsel im Studienaufbau anzeigten (cross-over, switch). Ausgewählt wurden Humanstudien mit vergleichendem Design, welche den ein- oder mehrmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar oder zwischen verschiedenen Biosimilars untersuchten. Anschließend erfolgte die Extraktion relevanter Endpunkte der selektierten Studien (Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, unerwünschte Ereignisse).

### Evidenzbewertung der Suchergebnisse

Sowohl die von der AkdÄ im Rahmen der Literaturrecherche als auch die im Rahmen der Aktualisierung gefundenen Studien wurden anhand eines Evidenzrasters in Anlehnung an die Anforderungen der FDA auf ihre Eignung hin überprüft, die Unbedenklichkeit des Austausches zwischen Referenzprodukt und Biosimilar zu bewerten. Die Kriterien Studienaufbau, Switch versus Non-Switch, Definition der Kontrollgruppe und Anzahl der Medikationswechsel wurden auf die Suchergebnisse angewendet, um Studien zu identifizieren, welche die größte Kongruenz mit den Vorgaben der FDA aufwiesen.

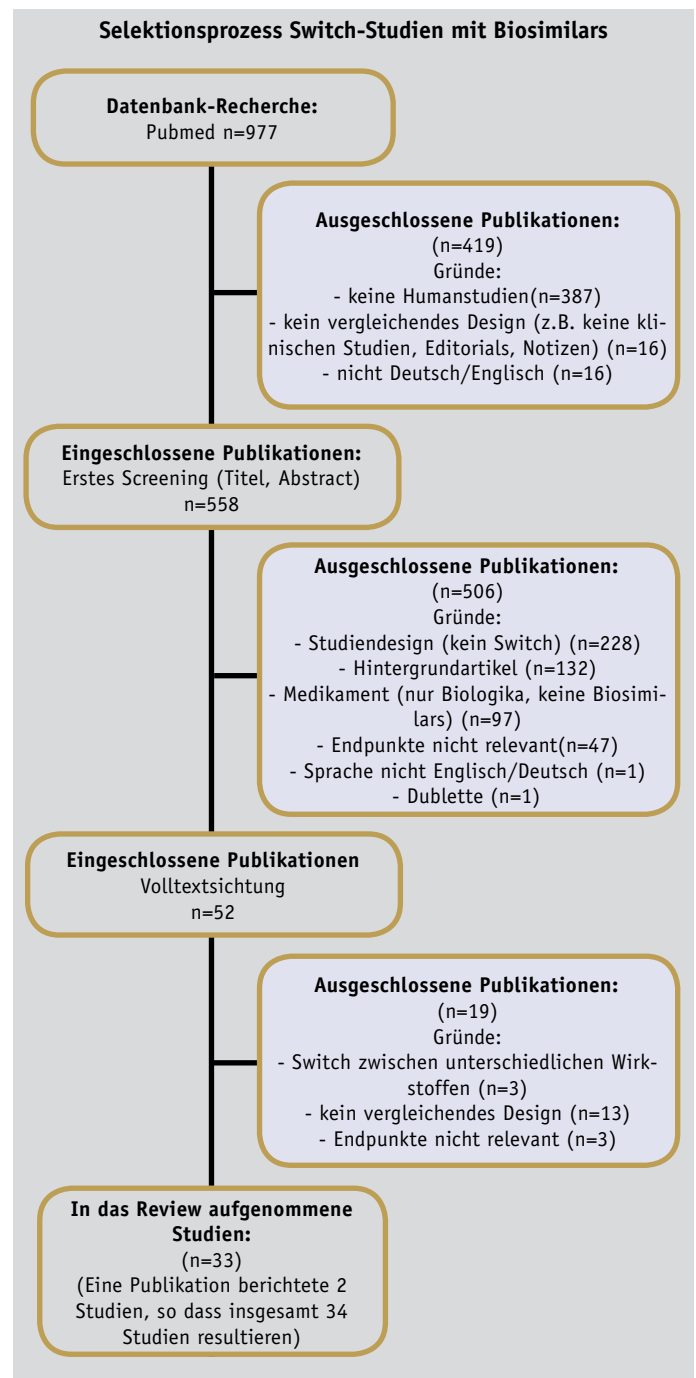


Abb. 1: Selektionsprozess Switch-Studien mit Biosimilars.

### Aktualisierte Literaturrecherche

Die im Rahmen der Aktualisierung eingeschlossenen 35 Studien (Abb. 1) enthielten 15 randomisierte kontrollierte Studien (Abb. 2). Dieses Studiendesign entspricht der Grundvoraussetzung der FDA-Evidenzanforderungen zur automatischen Austauschbarkeit von Biosimilars.

Eine weitere FDA-Anforderung zum Nachweis der Austauschbarkeit ist die Untersuchung eines Medikamentenwechsels von Referenzprodukt und Biosimilar im Hinblick auf Sicherheit, veränderte Wirksamkeit, Immunogenität und PK/PD-Parameter im Vergleich zur konstanten Behandlung mit dem Referenzprodukt. Dazu rät die FDA zur Verwendung von Studien mit Switch-Design, bestehend aus einem kontrollierenden Studienarm, in dem die Studienteilnehmer

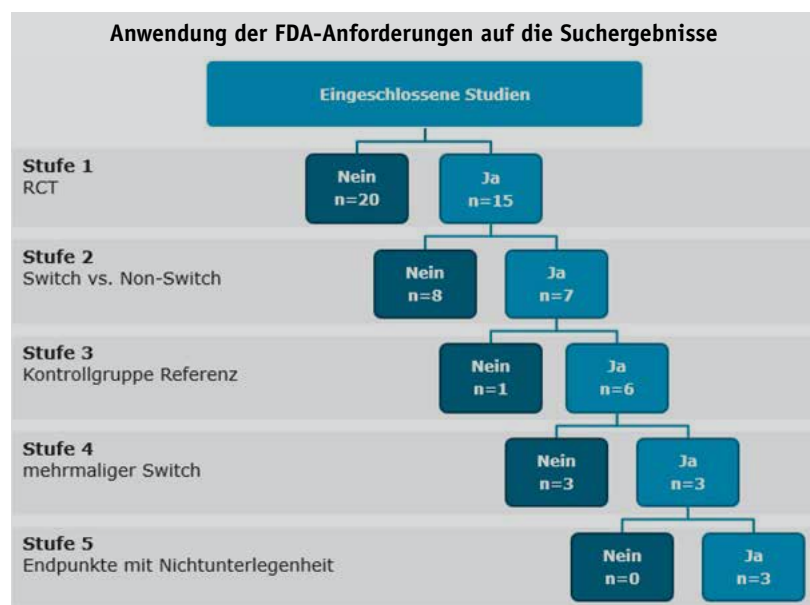


Abb. 2: Anwendung der FDA-Anforderungen auf die Suchergebnisse.

kontinuierlich mit dem Referenzmedikament behandelt werden, und mindestens einem anderen Studienarm, der mehrfache Wechsel zwischen der Behandlung mit Referenzprodukt und Biosimilar beinhaltet [8].

Unter den 15 RCT-Studien konnten sieben Studien identifiziert werden, welche sowohl einen Switch-Arm enthielten als auch einen Studienarm mit konstanter Behandlung [10-16].

Laut Empfehlung der FDA sollte der Kontroll-Studienarm eine konstante Behandlung mit dem Referenzprodukt verwenden. Sechs Studien entsprachen diesem Kriterium und untersuchten den Switch-Arm im Vergleich zur dauerhaften Behandlung mit dem Referenzprodukt.

Des Weiteren empfiehlt die FDA mindestens zwei Expositionszeiträume, sowohl für Referenzprodukt als auch für das Biosimilar (d. h. mindestens drei Wechsel zwischen den zwei Produkten). Von den sieben Studien wiesen drei Studien einen solchen mehrmaligen Switch auf (Blackwell et al. [10], Blauvelt [11], Gerdes et al. [13]). Die Studie von Blackwell et al., Blauvelt et al. und die von Gerdes et al. analysierte EGALITY-Studie werden im Folgenden näher erläutert.

**Blackwell et al. Studie**

In einer vierarmigen RCT-Studie untersuchten Blackwell et al. die Auswirkungen einer alternierenden Behandlung mit dem Filgrastim-Biosimilars EP2006 „Zarzio“ und dem Referenzprodukt „Neupogen“ [10]. Eingeschlossen wurden 218 Patientinnen mit Brustkrebs in neoadjuvanter myelosuppressiver Chemotherapie. Diese wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Studienarme randomisiert (siehe Abb. 3). Zwei Studienarme erhielten über die gesamte Studiendauer entweder das Biosimilar „Zarzio“ oder das Referenzprodukt „Neupogen“. Die Studienteilnehmerinnen der zwei anderen Arme erhielten eine abwechselnde Behandlung mit Referenzprodukt und Biosimilar (beginnend mit dem Referenzprodukt oder mit dem Biosimilar) pro Periode.

Die primären Endpunkte der Studie verglichen die Studienarme hinsichtlich Wirksamkeit, PD/PK (absolute Neutrophilenzahl), Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) und Immunogenität. Die Studie

enthielt sechs Zyklen mit jeweils fünf Medikationswechseln in den Studienarmen mit Switch.

Die Studienergebnisse belegten, dass in beiden Switch-Gruppen zwar insgesamt 3,4% (n=3) mehr febrile Neutropenien (FN) auftraten als im Vergleichsarm mit Referenzproduktbehandlung (n=0), sich insgesamt jedoch eine Nicht-Unterlegenheit des Biosimilars EP2006 für das Auftreten von FN feststellen ließ. In der Gesamtheit wurde nur ein Studienteilnehmer des Switch-Studienarms im sechsten Zyklus aufgrund von FN hospitalisiert. Nebenwirkungen wurden in ähnlicher Größenordnung sowohl von Studienteilnehmern der Referenzgruppe berichtet (39,2%) als auch von Studienteilnehmern der Switch-Arme (42,1%).

Muskoskeletale Störungen nach der Filgrastim-Therapie berichteten 39,2% (Referenzprodukt) und 35,5 % (Biosimilar) der Studienteilnehmer. 33,3% bzw. 30,8% der Studienteilnehmer (Referenzprodukt bzw. Switch-Studienarm) gaben an unter Knochenschmerzen zu leiden. Zudem ließen sich weder für Sicherheits-Endpunkte noch für andere Wirksamkeit- und Immunogenitätsparameter klinisch relevante Unterschiede feststellen zwischen den Studienteilnehmern beider Switch-Arme und den Studienteilnehmern in konstanter Behandlung.

**ADACCESS-Studie (Blauvelt et al.)**

Die zweite Studie, die an die FDA-Evidenzanforderungen zur Austauschbarkeit angelehnt ist, ist die Adalimumab-Biosimilar Zulassungsstudie von Blauvelt et al. Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie bildet den vierfachen Wechsel zwischen dem Adalimumab-Originator („Humira“) und dem Biosimilar GP2017 („Hyrimoz“) ab.

Nach einer sechsmonatigen Auswaschperiode wurden die Patienten 1:1 randomisiert und erhielten subkutan entweder eine Initialdosis des Referenzprodukts oder des Biosimilars. Im ersten Studienabschnitt erfolgte im zweiwöchigen Rhythmus eine 40 mg Dosis bis zur 15. Woche (siehe Abb. 4). Patienten, die im ersten Studienzeitraum eine ≥ 50%ige Verbesserung der PASI-Skala (Psoriasis Area and Severity Index) zeigten, wurden erneut im Verhältnis 2:1 randomisiert. Diese Patienten erhielten im zweiten Studienabschnitt (Woche 17-35) entweder weiterhin eine Behandlung mit dem Produkt des ersten Studienabschnitts (Kontrollgruppe) oder wechselten dreimalig für jeweils sechs Wochen zwischen Referenzprodukt und Biosimilar. Im letzten Studienabschnitt der Verlängerungsphase erhielten alle Patienten wieder die im ersten Studienabschnitt zugewiesene Medikation.

Die Studie bestätigte die Biosimilarität von GP2017 zum Adalimumab-Referenzprodukt durch vergleichbare Sicherheits-, Wirksamkeits- und PK/PD-Parametern in der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich Immunogenität und Sicherheit zwischen Referenzprodukt und Biosimilar festgestellt werden, weder unter Studienteilnehmern mit mehrfachen Medikationswechseln noch unter Studienteilnehmern mit konstanter Referenzprodukt bzw. Biosimilar-Behandlung.

**EGALITY-Studie (Gerdes et al.)**

Die dritte Studie, welche die Anforderungen der FDA bezüglich „Interchangeability“ umfänglich erfüllt (mit Ausnahme der Unter-

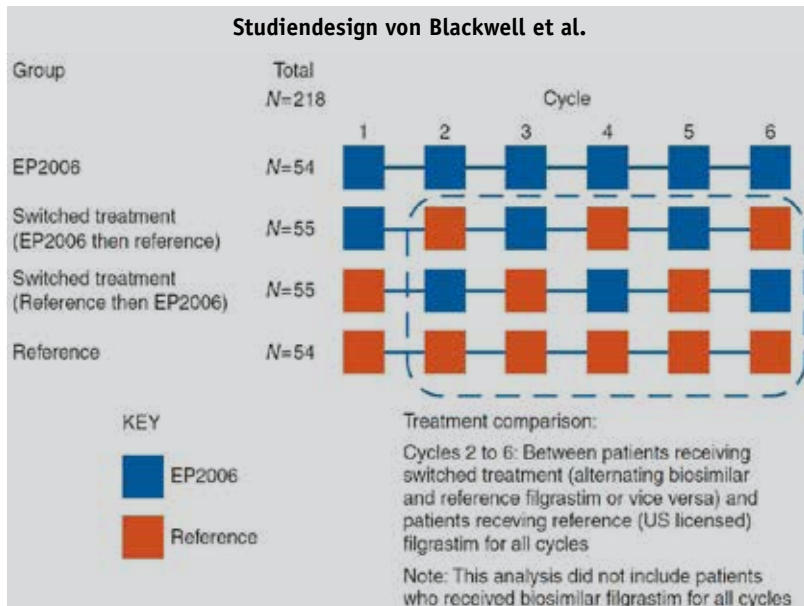


Abb. 3: Studiendesign von Blackwell et al. (2017).

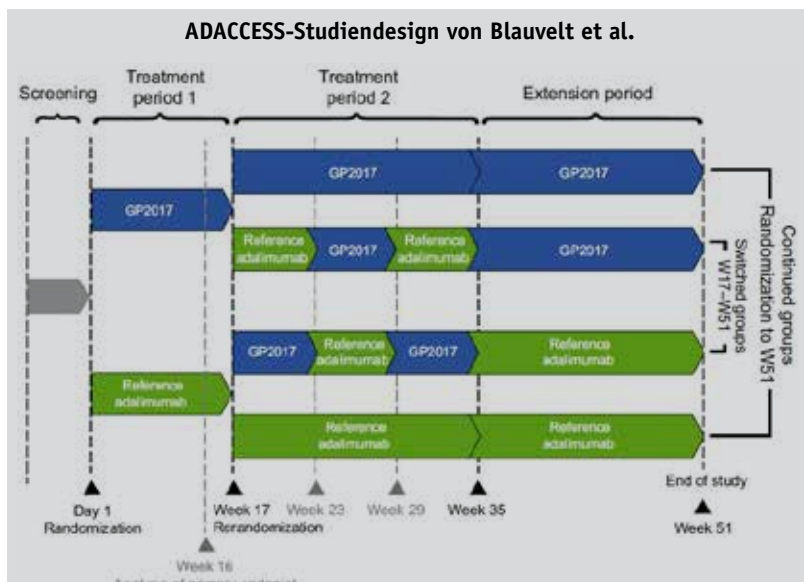


Abb. 4: ADACCESS-Studiendesign von Blauvelt et al. (2018).

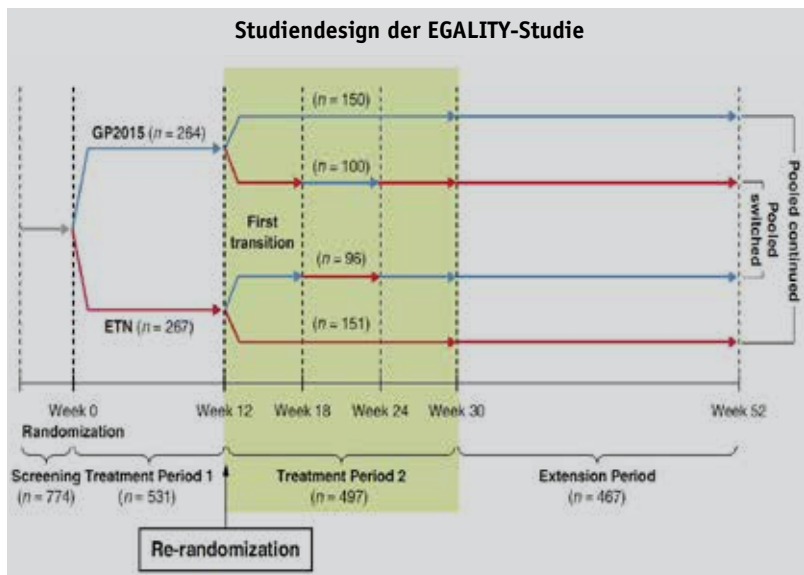


Abb. 5: Studiendesign der EGALITY-Studie (Gerdes et al. 2017).

suchung von PD/PK-Parametern), ist die EGALITY Studie, welche von Griffith et al. [17] durchgeführt und von Gerdes et al. hinsichtlich Auswirkungen multipler Medikationswechsel analysiert wurde. Diese Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie beforstete den multiplen Wechsel zwischen dem Etanercept Biosimilar GP2015 und dem Referenzprodukt ETN „Enbrel“. Die Studie wurde multizentrisch in 11 europäischen Ländern und Südafrika durchgeführt und schloss 531 Patienten mit chronischer Schuppenflechte ein, welche bereits eine Lichttherapie oder systemische Psoriasisstherapie erhalten hatten. Innerhalb der ersten Studienperiode verabreichten sich die Studienteilnehmer nach vorheriger Randomisierung selbstständig zweimal pro Woche entweder das Referenzarzneimittel oder das Biosimilar. Studienteilnehmer, die nach den ersten 12 Wochen der Studie eine  $\geq 50\%$ ige Verbesserung der von Psoriasis betroffenen Körperfläche zeigten, wurden erneut randomisiert. Die weitere Behandlung im zweiten Studienzeitraum erfolgte entweder mit dem Medikament, welches im ersten Studienzeitraum verabreicht wurde, oder mit einem dreimaligen Medikationswechsel zwischen Biosimilar und Referenzprodukt (siehe Abb. 5).

Die Studienergebnisse zeigten einen ähnlichen Behandlungsverlauf unter den Studienteilnehmern mit konstanter Behandlung und denen mit mehrmaligem Biosimilar-Referenzproduktwechsel. Die Inzidenz von Nebenwirkungen verhielt sich annähernd gleich (36,7% Switch-Studienarme (aggregiert) vs. 34,9% konstante Behandlung). Diese Studie zeigt beispielhaft, dass ein multipler Medikationswechsel zwischen Etanercept Biosimilar und dem Etanercept Referenzprodukt mittelfristig keine signifikanten Auswirkungen auf klinische Parameter besitzt.

Sowohl die Studien von Blackwell et al. und Blauvelt et al. sowie die EGALITY-Studie entsprechen durch das verwendete Studiendesign mit mehrmaligem Medikationswechsel dem Standard, den die FDA in ihren Richtlinien postuliert.

### Evidenzbewertung der Studien des AkdÄ-Leitfadens

Von den 59 im AkdÄ-Leitfaden eingeschlossenen Switch-Studien wiesen 44 Studien ein RCT-Studiendesign auf (siehe Abb. 6).

Bei Kontrolle auf die weiteren FDA-Kriterien für eine unbedenkliche Biosimilar-Substitution besaßen nur acht RCT ein Design mit einem kontrollierenden Studienarm und einem Switch-Arm. In vier dieser Studien bestand der Kontrollarm aus einer Biosimilarbehandlung. Die anderen vier Studien erfüllten die Evidenzanforderungen der FDA indem sie die Studienteilnehmer des Kontrollarms mit dem Referenzprodukt behandelten.

Im Vergleich zur aktualisierten Literaturrecherche berichtete der Leitfaden der AkdÄ keine Studien, die den von der FDA geforderten Evidenzanforderungen vollständig entsprachen. Vier Studien erfüllten zwar wesentliche FDA-Kriterien für einen unbedenklichen Austausch, un-

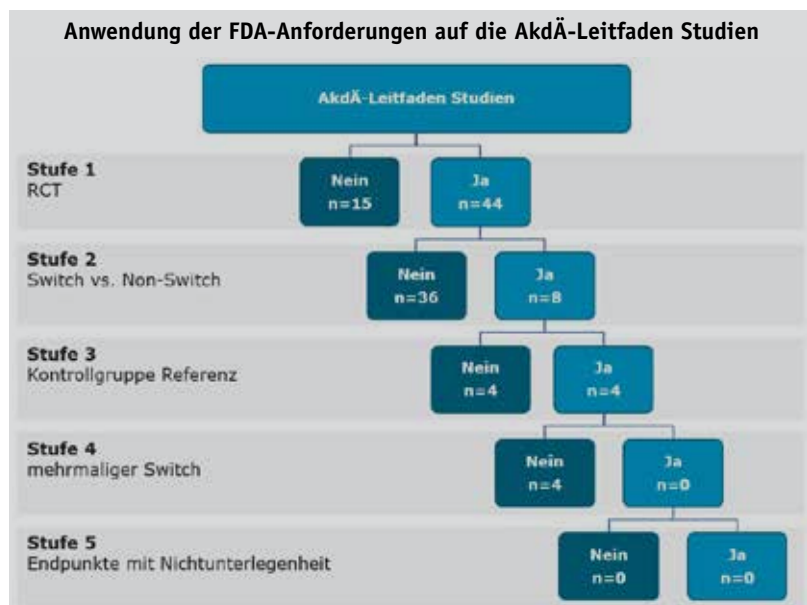


Abb. 6: Anwendung der FDA-Anforderungen auf die AkdÄ-Leitfaden Studien.

tersuchten jedoch lediglich den einmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar.

### Real-World-Evidenz

Eine der im AkdÄ-Leitfaden aufgeführten Studien entspricht zwar nicht den Evidenzanforderungen der FDA, liefert dafür aber im RCT-Design nicht abbildbare Evidenz aus dem Real-World-Setting. Die dänische, nationale DANBIO-Kohortenstudie untersuchte die automatische, nicht-ärztliche Substitution vom Infliximab Referenzprodukt mit entsprechendem Biosimilar [18]. Die Studie schloss 802 Teilnehmer mit arthritischen Erkrankungen ein und erhob Wirksamkeitsparameter als Endpunkte. Adhärenzparameter wurden im Zuge der Studie nicht untersucht. Mithilfe des DANBIO-Registers wurden die Studienteilnehmer regelmäßig auf ihre Krankheitsaktivität vor, während und nach dem Wechsel auf das Biosimilar überwacht. Diese Studie konnte sowohl eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars als auch eine mit dem Referenzarzneimittel vergleichbare Drop-out-Rate feststellen.

Zudem publizierten die Autoren im Jahr 2019 eine ähnliche Folgestudie auf Grundlage der DANBIO-Registerdaten [19]. Die Studie ähnelte im Studienaufbau und der Intervention der Studie aus dem Jahr 2017. Insgesamt schloss die Studie 2.091 Studienteilnehmer ein und untersuchte klinische Parameter und den Behandlungserfolg der Studienteilnehmer mit Biosimilar-Umstellung und konstanter Referenzprodukt-Behandlung. Als Grund für Medikamentenwechsel der Switch-Gruppe zum Referenzprodukt benannten die Autoren patientenbezogene Faktoren und unspezifische Medikamentenwirkungen.

Aufgrund der wenig sensitiven Wirksamkeitsendpunkte und der nicht untersuchten Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten beantwortet diese Studie dennoch nicht die relevanten Fragen zur Auswirkung von Substitution auf Apothekenebene.

### Fazit und Empfehlungen

Mit dem GSAV beauftragt der Gesetzgeber den G-BA zur Ermittlung wissenschaftlicher Grundlagen für die Austauschbarkeit von

Biosimilars in Bezug auf deren Referenzprodukt. Darauf aufbauend soll der G-BA im Einzelfall die Möglichkeit der Substitution eines Referenzproduktes durch ein Biosimilar auf Apothekenebene beschließen. Ausdrücklich regelt der neue § 129 SGB V die „Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel“, die Fragestellung der Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander ist somit nicht durch die Regelung des GSAV adressiert. Im Gegensatz zum Wechsel vom Referenzarzneimittel zum Biosimilar sind für den (multiplen) Medikationswechsel zwischen verschiedenen Biosimilars untereinander bislang keine Studien verfügbar, welche die Auswirkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Adhärenz von Patienten untersuchen [20]. Aus der im GSAV vorgenommenen Differenzierung wird weiterhin deutlich, dass der Nachweis der Substituierbarkeit produktbezogen erfolgen muss und nicht von einem Biosimilar auf andere geschlossen werden kann. Die Substituierbarkeit von Bioidenticals untereinander ist hiervon unbenommen.

Für die Bewertung von Interventionen durch die Selbstverwaltung der GKV sind die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin konsentierter Standard. So hat sich der G-BA in seiner Verfahrensordnung verpflichtet, „den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin“ zu ermitteln. Es liegen keine erkennbaren Gründe dafür vor, diese Grundsätze bei der Entscheidung zur Substituierbarkeit von Biologicals nicht anzuwenden. Vielmehr sind bei der Überprüfung der potenziellen Schädlichkeit einer geplanten Maßnahme grundsätzlich die gleichen strengen Anforderungen zu stellen, die z. B. im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

Anders als in Europa, wo die Entscheidung zur etwaigen Substituierbarkeit in der Verantwortung der Mitgliedstaaten liegt, wird die Frage der Substituierbarkeit von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Rahmen eines gesonderten Zulassungsverfahrens geregelt. Die dort verankerten Anforderungen an die beizubringende Evidenz sind im Wesentlichen auch für die in Deutschland zu untersuchende Fragestellung geeignet. Wesentliches Element ist dabei die Notwendigkeit, im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie den mehrfachen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar gegenüber der kontinuierlichen Therapie mit dem Referenzprodukt zu untersuchen. Studien, die lediglich den einmaligen Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar untersuchen, behandeln eine abweichende Intervention, als vom GSAV intendiert ist. Solche Studien entsprächen nicht der in der evidenzbasierten Medizin üblichen Verwendung des PICO-Schemas, wie es beispielsweise bei Cochrane-Reviews angewendet wird. Das von der FDA geforderte Studiendesign erlaubt indes eine zuverlässige vergleichende Bewertung der beiden relevanten Therapieregime.

Die Recherche ergab drei Studien, die diese Anforderungen erfüllen, wenngleich weitere Anforderungen der FDA nur durch eine detailliertere Bewertung der Studien zu überprüfen sind. Mit den vorhandenen Studien wird allerdings die Realisierbarkeit der Anforderungen der evidenzbasierten Medizin auf die vorliegende Fragestellung bestätigt. Allerdings können mögliche Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten oder ein denkbarer Nocebo-Effekt in diesem Design nicht sinnvoll untersucht werden. Ein etwaiger Beschluss zur Substitution auf Apothekenebene sollte daher immer den Auftrag an die Selbstverwaltung beinhalten, diese Maßnahme

unter realen Versorgungsbedingungen begleitend zu beforschen. Vor dem Hintergrund, dass auch international keine relevanten Erfahrungen mit der vom Gesetzgeber geplanten Intervention vorliegt, wäre eine zunächst regional begrenzte Einführung der neuen Regelung zielführend. <<

## Evidence assessment for biosimilar substitution – an update of available evidence from biosimilar switching studies

**Background:** This report aims to contribute to the health policy discussion surrounding evidence requirements for a possible interchangeability of biosimilars.

**Methods:** Based on the AkdÄ biosimilar guide, an update and reassessment of this work was undertaken. Based on a systematic literature search, it was examined how the biosimilar substitution affects the therapeutic efficacy, drug safety, pharmacokinetics / dynamics.

**Results:** Three out of the 35 newly identified studies included study designs with multiple medication switches that meet FDA's methodological standards for biosimilar interchangeability. The AkdÄ guideline did not include switch studies that fully met the FDA-required evidence requirements.

**Conclusion:** The FDA evidence requirements for biosimilar substitution are to a great extent also suitable for examining the health policy question of interest in the German context. In order to examine a possible substitution at the pharmacy level, studies should investigate the biosimilar substitution using real-world-evidence.

### Keywords

biosimilars, aut-idem regulation, interchangeability, evidence requirements, evidence assessment

### Autorenerklärung

Die Autoren sind beim Institut für angewandte Versorgungsforschung inav GmbH tätig. Das Konzept wurde mit finanzieller Unterstützung von Pro Generika erstellt.

### Zitationshinweis

Bleß, H., Recker, M., Wetzel, S.: „Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 66-72, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2016

### Hans-Holger Bleß

ist seit Januar 2019 Mitinhaber und Geschäftsführer des privaten Instituts für angewandte Versorgungsforschung (inav GmbH). Seine Arbeitsschwerpunkte bestehen in der strategischen Planung für den Markteintritt neuer Arzneimittel, der wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Begleitung der Nutzenbewertung. Er studierte Pharmazie an der Freien Universität Berlin.

Kontakt: [bless@inav-berlin.de](mailto:bless@inav-berlin.de)



### Manuel Recker MSc.

ist seit 2019 als wissenschaftlicher Mitarbeiter am privaten Institut für angewandte Versorgungsforschung (inav GmbH) tätig. Der Schwerpunkt seiner Arbeit liegt in der Durchführung, Konzeption von Versorgungsforschungsstudien und innovativen, digital gestützten Versorgungskonzepten und deren Evaluation. Er studierte European Public Health (B.Sc.) an der Maastricht University und Global Health (M.Sc.) an der London School of Economics and Political Science. Kontakt: [recker@inav-berlin.de](mailto:recker@inav-berlin.de)



### Sarah Wetzel MSc.

unterstützt das inav seit Oktober 2018 als wissenschaftliche Mitarbeiterin anhand ihrer Kenntnisse der Ökonomie und im Bereich Public Health sowie durch ihre Erfahrungen mit quantitativen Methoden. Im Anschluss an ihren Bachelorabschluss in Volkswirtschaftslehre (B.Sc.) an der Universität Mannheim absolvierte Sarah Wetzel ein Masterstudium in International Health and Social Management (M.A.) am Management Center Innsbruck. Kontakt: [wetzel@inav-berlin.de](mailto:wetzel@inav-berlin.de)





# Wir bringen Forschung und Realität zusammen

Analyse von Versorgungs- und Gesundheitsdaten

Bewertung von Innovationen

Unterstützung bei Innovationsfonds-Anträgen

Welche Patientengruppen profitieren von neuen digitalen Lösungen und wie lässt sich der Nutzen im Versorgungsalltag nachweisen?

Welche Potenziale für lokale und regionale Projekte zur besseren Gesundheitsversorgung lassen sich aus Daten ableiten?

Mit welcher Wahrscheinlichkeit führen neue Versorgungsformen und Technologien zu Einsparungen und besseren Gesundheitsergebnissen?

## Unser Leistungsspektrum im Bereich Analytik & Forschung

Wir analysieren Real-World-Evidence-Daten wie z. B. Versorgungsdaten von Krankenkassen oder ambulante klinische Daten.

- › Markt- und Potenzialanalysen
- › Standardisierte Reporting- und Benchmarksysteme
- › Gesundheitsökonomische Analysen und Studien
- › Maschinelles Lernen und Prädiktionsmodelle
- › Bewertung digitaler Innovationen

Wir beraten Sie auch bei Innovationsfonds-Anträgen – von Machbarkeitsprüfung über Antragstellung bis hin zu Evaluationskonzept und Datenanalytik.



[www.optimedis.de/  
versorgungsforschung](http://www.optimedis.de/versorgungsforschung)

OptiMedis





## Versorgungsforschung *Aktuell*

Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung

### Kommunikation und Patientenservices im Facharztvertrag Kardiologie nach §73c SGB V in Baden-Württemberg

Die Versorgung chronisch erkrankter Patientinnen und Patienten stellt uns regelmäßig vor eine Reihe an Herausforderungen. Insbesondere die Schnittstelle zwischen Haus- und Fachärzten spielt dabei eine zentrale Rolle: Nur wenn beide Seiten aufeinander abgestimmt am gleichen Strang ziehen, ist eine effiziente und zielgerichtete Versorgung möglich.

In Baden-Württemberg besteht seit 2010 der „Vertrag zur Versorgung im Fachgebiet der Kardiologie“ gemäß § 73c SGB V (Facharztvertrag Kardiologie) der AOK Baden-Württemberg und der Bosch BKK. Dieser Selektivvertrag zielt in Anknüpfung an die Hausarztzentrierte Versorgung (HZV) auf eine leitliniengerechte, zielgerichtete und effiziente fachärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen ab. Die Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Heidelberg hat im Rahmen eines Evaluationsprojekts die Prozessevaluation des Vertrags durchgeführt. Nachfolgend möchten wir analog zu unserer diesbezüglichen Fachpublikation [1] einen Einblick in die Umsetzung des Vertrags durch teilnehmende Fachärzte in den Bereichen Kommunikation und Patientenservices geben.

Für das Team der Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Ihr

**Prof. Dr. med. Joachim Szecsenyi**

#### Methoden

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik in dieser Mixed-methods-Studie wurde 2019 veröffentlicht [1]. Die qualitative Studienphase (September 2017 bis Juli 2018) umfasste einen schriftlichen Kurzfragebogen und ein anschließendes, leitfadengestütztes Telefoninterview. Befragt wurden kardiologisch tätige Fachärzte innerhalb und außerhalb des Facharztvertrags sowie Hausärzte innerhalb und außerhalb der hausarztzentrierten Versorgung (HZV) der AOK-Baden-Württemberg. Die Analyse der Kurzfragebögen erfolgte rein deskriptiv, die Telefoninterviews wurden durch eine inhaltlich strukturierende Inhaltsanalyse nach Kuckartz [2] ausgewertet. Die Interpretation erfolgte im Lichte der Forschungsfragen sowie im Hinblick auf neue, diesbezügliche Themen, die sich während der Interviews herauskristallisierten.

Die quantitative Studienphase (Oktober 2018 bis Januar 2019) umfasste einen schriftlichen Fragebogen und baute auf den Forschungsfragen sowie ersten Erkenntnissen aus der qualitativen Studienphase auf. Befragt wurden kardiologisch tätige Fachärzte innerhalb und außerhalb des Facharztvertrags sowie Hausärzte innerhalb der HZV. Die Analyse der Fragebögen erfolgte deskriptiv und zusätz-

lich im Hinblick auf signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Merkmalen, insbesondere im Bereich der Vertragsumsetzung.

#### Ergebnisse

**Qualitative Phase:** Von 139 identifizierten Praxen im Facharztvertrag Kardiologie kamen Interviews mit 21 (15,1%) zu Stande. Von 84 identifizierten Praxen außerhalb des Facharztvertrags Kardiologie kamen Interviews mit 11 zu Stande (13,1%). Von 316 kontaktierten Praxen in der HZV nahmen 19 (6,0%) an einem Interview teil, von 91 kontaktierten Praxen außerhalb der HZV nahmen 7 (7,7%) an einem Interview teil.

**Quantitative Phase:** Von 212 identifizierten und kontaktierten Ärzten im Facharztvertrag Kardiologie schickten 75 (35,4%) den ausgefüllten Fragebogen zurück. Von 99 identifizierten und kontaktierten Ärzten außerhalb des Facharztvertrags Kardiologie schickten 21 (21,2%) den ausgefüllten Fragebogen zurück. Von 400 kontaktierten Ärzten in der HZV schickten 73 (18,3%) den ausgefüllten Fragebogen zurück.

Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung einiger kommunikations- und servicebezogener Vertragsvorgaben sowie deren Umsetzung durch die befragten Fachärzte im Kardiologievertrag.

Termine binnen 2 Wochen für eingeschriebene Patienten konnten 37,0% der Befragten gewährleisten. Dies erwies sich als schneller im Vergleich zu Patienten in der Regelversorgung: Dort gaben 58,9% der befragten Ärzte im Facharztvertrag eine signifikant längere Wartezeit von über 3 Monaten an (asymptotischer Wilcoxon-Test mit  $p = 0.000$ ), vergleichbar mit den Angaben der Fachärzte außerhalb des Facharztvertrags (57,1% mit einer Wartezeit von über 3 Monaten). Die qualitativen Ergebnisse zeigten, dass die Vertragsvorgabe mehrfach aufgrund der hohen Anzahl eingeschriebener Patienten verfehlt wurde und man daher primär nach Dringlichkeit priorisierte. Im Vertrag ebenfalls vorgesehene Wartezeiten innerhalb der Praxis von 30 Minuten für eingeschriebene Patienten konnten unabhängig von einer Vertragsteilnahme der Praxen und Patienten mehrheitlich gezeigt werden: Über alle Patienten hinweg wurde eine Wartezeit von maximal 30 Minuten von 68,1% der befragten Ärzte im Kardiologievertrag gewährleistet, unter den Ärzten in der Regelversorgung gaben 85,7% diese maximale Wartezeit an.

Das Angebot einer regelmäßigen Sprechstunde wurde von 40,0% der befragten Teilnehmer gewährleistet. Die qualitativen Ergebnisse zeigten, dass das überwiegende Abweichen von der Vertragsvorgabe insbesondere durch eine geringe Inanspruchnahme des Angebots seitens der Patienten begründet war sowie durch fehlerhafte Auffassungen der Vorgabe oder dem ersatzweisen Angebot einer frühen Sprechstunde am Morgen.

Bezüglich der Kommunikation zwischen Fach- und Hausarzt gaben insgesamt 80,8% der Fachärzte im Facharztvertrag an, Befundberichte binnen eines Tages oder spätestens binnen drei Tagen – wie vom Vertrag vorgesehen – an den Hausarzt zu übermitteln. Der Erhalt eines strukturierten Begleitschreibens durch den Hausarzt

Umsetzung verschiedener Kommunikations- und Serviceanforderungen im Kardiologievertrag			
Vorgabe	Umsetzung		
Terminvergabe binnen 2 Wochen	Terminvergabe in...	...bis zu 2 Wochen	37,0%
		...über 2 Wochen, bis zu 1 Monat	41,1%
		...über 1 Monat, bis zu 3 Monaten	16,4%
		...über 3 Monaten	5,5%
Eine Abendsprechstunde pro Woche bis mindestens 20:00 Uhr	Angebot einer Abendsprechstunde pro Woche bis mindestens 20:00 Uhr	Ja, regelmäßig	40,0%
		Ja, jedoch nur in Ausnahmefällen	20,0%
		Nein	40,0%
Versand der Befundberichte an den Hausarzt binnen 3 Tagen	Versand der Befundberichte an den Hausarzt binnen...	1 Tag	45,2%
		3 Tagen	35,6%
		5 Tagen	11,0%
		6 Tagen oder mehr	8,2%
Erhalt eines strukturierten Begleitschreibens durch den Hausarzt	Erhalt des Begleitschreibens auf einer Skala von 1 (nie erhalten) bis 6 (immer erhalten) [Mittelwert (Standardabweichung)]		2,0 (1,3)

Tab. 1: Umsetzung verschiedener Kommunikations- und Serviceanforderungen im Kardiologievertrag durch teilnehmende Fachärzte.

zusammen mit der Überweisung wurde selten bestätigt. Seitens der Hausärzte wurde der Versand des Schreibens auf einer Skala von 1 (das Schreiben wird nie versandt) bis 6 (das Schreiben wird immer versandt) ebenfalls mit einem Mittelwert von 2,0 (sd: 1,8) angegeben. Die Inhalte fachärztlicher Befundberichte an den Hausarzt ähnelten sich bei Vertragsteilnehmern und Nichtteilnehmern, wobei Fachärzte im Vertrag signifikant häufiger ICD-Codierungen an den Hausarzt rückmeldeten als Fachärzte außerhalb des Vertrags (45,9% gegenüber 4,8%, Pearson's Chi mit  $p < 0,01$ ).

### Schlussfolgerung

Die ambulante Versorgung von kardiologischen Patienten hat eine hohe Qualität. Die Ergebnisse zeigen allerdings weiteres Optimierungspotenzial bei der Umsetzung des Kardiologievertrags durch teilnehmende Fachärzte. Abweichungen von im Vertrag vorgesehenen Kommunikationsstrukturen zwischen Haus- und Facharztpraxen (und umgekehrt) lassen sich u.U. auf die Praktikabilität der Maßnahmen zurückführen, Serviceleistungen für Patienten hängen letztlich u.a. von der tatsächlichen Nachfrage ab. Es scheint notwendig, die entsprechenden Aspekte des Vertrags und zukünftige Verträge dieser Art in noch engerer Zusammenarbeit mit den Ärzten als bislang abzustimmen.

### Fragen/Kontakt

Patrick Hennrich, M.A.  
patrick.hennrich@med.uni-heidelberg.de

### Wo finde ich die Originalliteratur?

- [1] Hennrich P, Bölter R, Wensing M. Implementing coordinated ambulatory cardiology care in southern Germany: a mixed-methods study. BMC Health Serv Res 19, 976 (2019). Verfügbar unter: doi: 10.1186/s12913-019-4832-4
- [2] Kuckartz U. Die inhaltlich strukturierende qualitative Inhaltsanalyse. In: Kuckartz U (Hrsg.) Qualitative Inhaltsanalyse: Methoden, Praxis, Computerunterstützung. 2. Aufl. Weinheim, Basel: Beltz Juventa; 2014. S.77–98.

\* Hinweis: Obwohl in diesem Newsletter generell die männliche Schreibweise verwandt wird, sind immer alle Geschlechter gemeint.

GB psych. Belastungen  
gemäß § 5 ArbSchG.

STRESS  
PEGEL

## GB Psych jetzt entspannt angehen

Unsere anonyme Online-Befragung StressPegel bietet umsichtige Aktionsmedien, aussagekräftige Ergebnisse und eine gesunde Soforthilfe. Win-Win für Sie und Ihre Mitarbeiter. Interessiert? Details erfahren Sie unter 0201 4398-1940 von Ines Oelmann.