

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMIDI)

Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**5. Symposium Health Technology Assessment
Screening und Prävention – Nutzen, Kosten, Wirksamkeit
11. bis 12. November 2004
Köln**

- Teil II -

Inhaltsverzeichnis - Teil I

Inhaltsverzeichnis – Teil II	III
Vorwort	1
Programm	2
Informationen zu den Vortragenden am Donnerstag (Teil I).....	4
Vorträge	6
Methodological Challenges and Potential Solutions in the Evaluation of Benefits, Risks, and Costs of Screening Programs - Exemplified by a Decision Analysis on New Cervical Cancer Screening Techniques (Die Bewertung klinischer und ökonomischer Langzeiteffekte von Screeningtechnologien – methodische Aspekte im Rahmen von HTA am Beispiel der Früherkennung des Zervixkarzinoms) (Uwe Siebert)	6
Das OECD NEHRT-Projekt (New and Emerging Health Related Technologies) und Implikationen für HTA (Ingo Härtel)	15
HTA – Prävention für Screening-Programme? (Hubertus Rosery).....	19
Screening – Anspruch und Wirklichkeit (Peter T. Sawicki).....	29
Screening in Europe (Wija Oortwijn)	44
Prävention in der Zahnmedizin (Thomas Kerschbaum)	50
Prävention – Anforderungen aus Sicht der Praxis (Angela Brand).....	54

Inhaltsverzeichnis – Teil II

Inhaltsverzeichnis – Teil I	V
Programm.....	64
Informationen zu den Vortragenden am Freitag (Teil II).....	66
Vorträge.....	67
Hörscreening für Neugeborene - Health Technology Assessment der medizinischen Effektivität und ökonomischen Effizienz (P. Schnell-Inderst, S. Kunze, F. Hessel, E. Grill, A. Nickisch, U. Siebert, H. von Voß, J. Wasem)	67
Screeningprogramme auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Schwangeren und bei Risikogruppen (Marcial Velasco-Garrido)	74
Impfprogramme: HTA-Bericht zu Masern, Mumps, Röteln (Ingrid Rosian-Schikuta)	76
Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln zur Prävention (Klaus Pietrzik)	83
Arzneistoffe im Alltag – Informationsquellen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Dirk R. Rudolf).....	85
Hormontherapie im Klimakterium (Martina Dören)	96
Aus- und Weiterbildung.....	107
HTA in der Politik: nationale und internationale Situation und Strukturen (Reinhard Busse)	107
Die Anwendung gesundheitsökonomischer Modelle für HTA (Chrisotoph Vauth)	120

Programm

Donnerstag, 11.11.2004

„Screening und Prävention: Hintergrund und Philosophie“

- 09:30 – 10:00 Uhr** **DIMDI-News**
Begrüßung (Dr. Frank Warda)
Wir über uns: HTA im DIMDI aktuell (Dr. Alric Rüter)
- 10.00 – 11.00 Uhr** **Methodische Aspekte**
Vorsitz: Dr. Alric Rüter
Die Bewertung klinischer und ökonomischer Langzeiteffekte von Screeningtechnologien – methodische Aspekte im Rahmen von HTA am Beispiel der Früherkennung des Zervixkarzinoms (PD Dr. Uwe Siebert)
Das OECD Projekt zu „Bewertung neuer Technologien im Gesundheitswesen (New and Emerging Health Related Technologies (NEHRT)“ und seine Implikationen auf HTA (Dr. Ingo Härtel)
- 11.00 – 11.20 Uhr Kaffeepause
- 11.20 – 13.00 Uhr** **Screening – Suche nach der Nadel im Heuhaufen?**
Vorsitz: Prof. Dr. Peter T. Sawicki
HTA – „Prävention“ für Screening Programme? (Dr. Hubertus Rosery)
Screening – Anspruch und Wirklichkeit (Prof. Dr. Peter T. Sawicki)
Screening in Europa (Dr. Wija Oortwijn)
- 13.00 – 14.30 Uhr Mittagessen
- 14.30 – 16.00 Uhr** **Prävention: Vorbeugung statt Reaktion?**
Vorsitz: Mag. Claudia Habl
Wozu ein Gesetz zur Prävention? (Karin Niederbühl)
Prävention in der Zahnmedizin (Prof. Dr. Thomas Kerschbaum)
Prävention – Anforderungen aus der Praxis (Prof. Dr. Angela Brand, MPH)
- 16.00 – 16.20 Uhr Kaffeepause
- 16.20 – 17.30 Uhr** **Podiumsdiskussion: Screening und Prävention – HTA als Stütze?**
Vorsitz: Prof. Dr. Matthias Schrappe
Einführung aus Sicht der Politik, der Krankenhäuser, der Wissenschaft, der Industrie, der Patienten und der gesetzlichen Krankenversicherung
Panel mit Experten (Teilnehmer: Dr. Ingo Härtel, PD Dr. Stefan Lange, Karin Niederbühl, Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser, Dr. Hubertus Rosery, Prof. Dr. Matthias Schrappe)
- Ab 19.00 Uhr Festliches Abendessen (Voranmeldung erforderlich)

Freitag, 12.11.2004

„Screening und Prävention: Einblick in die Praxis“

- 09.00 – 10.30 Uhr** **Screening und Prävention – HTA-Berichte**
Vorsitz: Dr. Alric Rüter
Hörscreening für Neugeborene (Petra Schnell-Inderst)
Screeningprogramme auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Schwangeren und bei Risikogruppen (Dr. Marcial Velasco-Garrido)
Impfprogramme – HTA-Berichte zu Masern, Mumps, Röteln und Pneumokokken (Mag. Ingrid Rosian-Schikuta)
- 10.30 – 11.00 Uhr Kaffeepause

- 11.00 – 12.30 Uhr** **Spezielle Bewertungsverfahren**
Vorsitz: Dr. Hans-Peter Dauben
Bewertungen von Nahrungsmittelergänzungen als Prävention
(Prof. Dr. Klaus Pietrzik)
Arzneistoffe im Alltag: Informationsquellen zu unerwünschten Arzneimittel-
wirkungen (Dr. Dirk Rudolf)
Arzneimittelbewertungen: Hormontherapie im Klimakterium: Pro und Kontra
(Prof. Dr. Martina Dören)
- 12.30 Uhr Ende der Veranstaltung
- 14.00 – 16.00 Uhr** **Aus- und Weiterbildung**
Die Anwendung gesundheitsökonomischer Modelle für HTA (Christoph Vauth)
HTA in der Politik – nationale und internationale Situation und Strukturen
(Prof. Dr. Reinhard Busse)

Informationen zu den Vortragenden am Freitag (Teil 2)

Prof. Dr. Reinhard Busse

Universitätsprofessor für Management im Gesundheitswesen, Technische Universität Berlin; Fakultätsmitglied Charité – Universitätsmedizin, Freie Universität Berlin; Assoziierter Forschungsdirektor: European Observatory on Health Systems and Policies
E-Mail: rbusse@tu-berlin.de

Dr. Hans-Peter Dauben

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
Leiter der Abteilung „Medizinische Transaktion“ (mdWdGb)
Leiter der Arbeitsgruppe „Informationssystem Arzneimittel“
E-Mail: dauben@dimdi.de

Prof. Dr. Martina Dören

Stiftungsprofessur „Frauenforschung und Osteologie“, Charité – Universitätsmedizin, Freie Universität Berlin
E-Mail: Martina.Doeren@charite.de

Prof. Dr. Klaus Pietrzik

Institut für Ernährungswissenschaft der Rheinischen-Friedrich-Wilhelm-Universität, Bonn; Präsident der Deutschen Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung
E-Mail: K.pietrzik@uni-bonn.de

Mag. Ingrid Rosian

Leiterin des Arbeitsbereichs Gesundheitsökonomie, Expertin für Gesundheitssystemforschung, -finanzierung, -evaluation und Health Technology Assessment, Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG).
E-Mail: rosian@oebig.at

Dr. Dirk Rudolf

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
Arbeitsgruppe „Informationssystem Arzneimittel“
E-Mail: rudolf@dimdi.de

Dr. Alric Rüther

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
Leiter der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI
E-Mail: ruether@dimdi.de

Dipl.-Biol. Petra Schnell-Inderst, MPH

Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement Universität Duisburg-Essen, Schwerpunkte HTA, gesundheitsökonomische Evaluation, Versorgungsforschung, Gesundheitssystemforschung und Krankenhausmanagement. (Lehrstuhlinhaber: Prof. Wasem)
E-Mail: inderst@lrz.uni-muenchen.de

Dipl.-Ök. Christoph Vauth

Institut für Versicherungsbetriebslehre, Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, Universität Hannover
E-Mail: CV@INSURANCE.IVBL.UNI-HANNOVER.DE

Dr. Marcial Velasco-Garrido

Institut für Management im Gesundheitswesen, Fachgebiet Health Technology Assessment, Technische Universität Berlin
E-Mail: marcial.velasco@tu-berlin.de

Vorträge

Hörscreening für Neugeborene - Health Technology Assessment der medizinischen Effektivität und ökonomischen Effizienz

P. Schnell-Inderst, S. Kunze, F. Hessel, E. Grill, A. Nickisch, U. Siebert, H. von Voß, J. Wasem
Arbeitsgruppe Health Technology Assessment Neugeborenenhörscreening

1 Hintergrund

Spracherwerbsrelevante (Hörverlust > 40 dB) angeborene Hörstörungen (HST) sind mit einer Prävalenz von 1 - 3 / 1000 eine der häufigsten angeborenen Erkrankungen in Deutschland. Bei Risikopopulationen wie z.B. Kindern auf der Neonatalintensivstation oder Kindern mit pränatalen Infektionen ist das Risiko einer angeborenen HST ca. zehnmal größer. Andere angeborene Erkrankungen, die beispielsweise beim biochemischen Neugeborenenhörscreening (NHS) entdeckt werden sollen, haben im Vergleich dazu Prävalenzen bis zu 1 / 100.000. Mit der bisherigen Praxis von subjektiven Hörtests bei den Kindervorsorgeuntersuchungen zur Identifikation werden angeborene HST in Deutschland zu spät erkannt. In Abhängigkeit vom Schweregrad der HST liegt der Erstdiagnosezeitpunkt zwischen 18 Monaten (taube oder resthörige Kinder) und ca. 3,5 Jahren (mittelgradige HST). Von Expertenseite wird hingegen eine abschließende Diagnose bis zum dritten und eine therapeutische Versorgung bis zum sechsten Lebensmonat empfohlen. Die Versorgung mit Hörgeräten oder gegebenenfalls Cochleaimplantaten sowie begleitender Sprach- und Hörförderung stellt eine effektive Therapie dar, die bei frühzeitiger Intervention in den meisten Fällen eine normale Sprachentwicklung und den Besuch von Regelschulen ermöglicht. Seit Beginn der 90er Jahre wurden objektive Testverfahren und screeningtaugliche Geräte für das Erkennen einer HST entwickelt, die insbesondere für Neugeborene und Säuglinge geeignet sind. Ein Verfahren ist die Messung transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TOAE): Beim gesunden Ohr werden bei Beschallung vom Ohr seinerseits Schallwellen ausgesandt, die mittels Mikrofon gemessen werden können. Der Säugling erhält am besten im Schlaf eine Sonde ins Ohr. Die Messung dauert ca. 5 Minuten. Beim zweiten Verfahren, der Hirnstammaudiometrie (BERA), wird die elektrische Aktivität des Stammhirns nach akustischer Reizung gemessen. Dazu werden Elektroden an Scheitel, Ohr und Wange des Säuglings angelegt. Die Messung selbst erfolgt während des Schlafs und dauert für beide Ohren zusammen wenige Minuten.

Seit einigen Jahren sind in Deutschland zunehmend lokale Screeningaktivitäten zu verzeichnen. So wurden von Sponsoren finanzierte Screeninggeräte angeschafft und Geburtskliniken führten während des stationären Aufenthalts nach der Entbindung Screeningtests durch. Die Screeningkosten wurden in der Regel von den Kliniken übernommen. Ein unkoordiniertes Screening weist neben der Grundsatzfrage, ob das Screening mehr nützt als schadet noch zusätzliche Probleme auf: Ist die abklärende Diagnostik und die therapeutische Versorgung der im Screening auffälligen Kinder gesichert? Werden Eltern testauffälliger Kinder möglicherweise verunsichert? Für die Krankenkassen ist zudem, auch wenn das Screening unmittelbar nicht vergütet wird, mit erheblichen Kosten für die Abklärungsdiagnostik testauffälliger Kinder zu rechnen.

Eine Evaluation der medizinischen Wirksamkeit und der ökonomischen Effektivität des NHS unter dem Aspekt, ob eine Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sinnvoll ist, erschien deshalb sinnvoll.

2 Forschungsfragen

Hierzu sollten im Einzelnen folgende Fragen untersucht werden:

- In welchem Alter finden derzeit Diagnostik und Therapie angeborener HST statt?
- Ist ein früherer Therapiebeginn effektiver?
- Ist die Qualität der Screeningtests (Sensitivität, Spezifität) ausreichend?
- Wie stellt sich die Effektivität von NHS-Programmen bezüglich der Erfassung der Zielpopulation, der Anteile falsch positiver Testergebnisse und des Anteils erfolgreich versorgter Kinder, dar?

- Wie sind die Folgen des Screenings für Kinder mit falsch positiven und falsch negativen Testergebnissen?
- Ist ein NHS kosteneffektiv?

Verglichen werden sollten ein universelles NHS (UNHS), bei dem alle Neugeborenen gescreent werden, ein Risikoscreening (RS) bei dem nur Kinder mit mindestens einem Risikofaktor für das Vorhandensein einer angeborenen HST gescreent werden und die herkömmliche Praxis.

3 Methodik

Es wurden eine systematische Literaturübersicht, eine Befragung zu aktuellen wissenschaftlichen Vorhaben bei pädaudiologischen Abteilungen an Universitäten, eine Klinikumfrage zum NHS in München und eine entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt. Bei der systematischen Literaturübersicht wurden vorab Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Informationssynthese festgelegt. Abgesehen vom Ausschluss von Fallstudien wurden keine Einschränkungen bezüglich des Studientyps getroffen, da eine Vorabrecherche gezeigt hatte, dass Studien mit hohem Evidenzniveau (randomisierte klinische Studien, nichtrandomisierte Studien mit Kontrollgruppe) nicht zu erwarten waren. Die Literaturrecherche wurde in 14 Literaturdatenbanken im Zeitraum von 1990 bis März 2001 vorgenommen. Außerdem fanden eine Handsuche in Fachzeitschriften und Tagungsbänden nach neuesten Publikationen sowie eine Internetrecherche bei relevanten Internetseiten wie beispielsweise medizinischen Fachgesellschaften, Patienten- und HTA-Organisationen statt. Die Bewertung der Literatur erfolgte anhand der üblicherweise bei HTA-Berichten für DIMDI verwendeten Checklisten. Die Synthese der Information aus den eingeschlossenen Studien wurde qualitativ in Form von Übersichtstabellen durchgeführt. Zur Abschätzung der mittelfristigen Konsequenzen und der Kosteneffektivität wurde ein Markov-Modell entwickelt.

Im Folgenden kann nur ein Teil der Ergebnisse präsentiert werden. Die Resultate der Befragungen und des Teils des Literaturübersichtsarbeiten zur Epidemiologie, zu den Folgen von falschen Testergebnissen sind hier nicht dargestellt. Sie können im veröffentlichten HTA-Bericht nachgelesen werden¹.

4 Ergebnisse der Literaturrecherche und zur klinischen Evaluation

Bei der Literaturrecherche wurden drei HTA-Berichte aus Großbritannien, Frankreich und Australien, drei Leitlinien, davon zwei aus den USA und eine aus Österreich sowie 733 weitere Literaturstellen identifiziert. Nach Durchsehen von Titeln und Zusammenfassungen (Abstracts) verblieben 196 thematisch adäquate Artikel von denen 125 in die Informationssynthese der klinischen Evaluation einbezogen wurden. Für die ökonomische Evaluation wurden 43 Literaturstellen identifiziert, eingeschlossen wurden 25. Tabelle 1 stellt die Aufteilung der eingeschlossenen Publikationen auf die verschiedenen Themenbereiche dar:

Tabelle 1: Aufteilung der eingeschlossenen Artikel auf Themenbereiche.

Themenbereich	Anzahl
Epidemiologie konnataler Hörstörungen	28
Vorteile früher Intervention	20
Testgüte und Screeningprogramme	56
Konsequenzen falscher Testergebnisse	21
Kosten und Kosteneffektivität	25

4.1 Testgüte

Die eingeschlossenen 19 Diagnosestudien waren methodisch nicht vergleichbar. Sie waren in der Durchführung bezüglich des verwendeten Goldstandards, der audiologischen Fail-pass-Kriterien, der Merkmale, welche Messungen gewertet, wie die Ohren vorbereitet wurden und wie alt die Kinder bei Messung waren, unterschiedlich.

Nur wenige Studien befassten sich mit Screeninggeräten mit automatisierten Fail-pass-Kriterien: Drei zu TOAE^{2, 3, 4}, drei zu BERA^{3, 5, 6}. Für Screening-TOAE lag die Sensitivität zwischen 96 % und 100 % sowie die Spezifität zwischen 77 % und 96 %. Für Screening-BERA war die Sensitivität zwischen 89,2 % und 100 % sowie die Spezifität zwischen 95,5 % und 100 %. In Screeningleitlinien wird eine Spezifität von 96 % nach der letzten Stufe angestrebt. Zur Steigerung der Spezifität werden meist zweistufige Screeningverfahren verwendet. BERA ist weniger anfällig für vorübergehende HST im Bereich des Mittelohrs und kann im Unterschied zu TOAE auch sehr seltene Neuropathien entdecken, ist aber teurer.

4.2 Effektivität von Neugeborenenhörscreeningprogrammen

27 (von 58) Artikeln, die 18 Screeningprogramme beschreiben, wurden eingeschlossen. Davon acht aus den USA, vier aus Großbritannien, zwei aus Deutschland sowie je eine aus Frankreich, den Niederlanden, Neuseeland und Österreich. Effektivitätskriterien für NHS-Programme sind eine vollständige Erfassung der Zielpopulation, eine geringe Anzahl falsch positiver Tests, eine geringe Anzahl von „lost cases“ und vor allem die Vorverlegung der Therapie in das erste Lebenshalbjahr. 12 Programme untersuchten ein UNHS, die übrigen Hörscreening bei Risikopopulationen. Die Erfassungsraten bei UNHS lagen zwischen 82,3 % und 99,5 %. Als Methoden wurde einstufiges automatisiertes BERA-Screening, zweistufiges automatisiertes BERA-Screening, zweistufiges TOAE-Screening mit Diagnosegeräten und zweistufiges kombiniertes Screening mit TOAE-Diagnosegerät in der ersten Stufe und einem automatisierten BERA-Screening in der zweiten Stufe verwendet. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse aus den UNHS-Programmen.

Tabelle 2: Ergebnisse aus UNHS-Programmen.

	% aller in der 1. Stufe erfassten Neugeborenen	% aller in letzter Stufe Testauffälliger
Testauffällige	0,6-3,4	-
Diagnostizierte Hörstörungen	0,1-0,8	5-24,6
Falsch Positive	0,4-2,4	31,6-86,0
„Lost Cases“	0-3,0	0-36,5

UNHS = Universelles Neugeborenenhörscreening.

Die vor allem interessierenden Zielgrößen Erstdiagnose- und Erstversorgungsalter wurden nur in vier Studien untersucht^{7, 8, 9, 10}. In drei Studien lag das durchschnittliche Erstdiagnosealter bei drei Monaten oder darunter. In der vierten Studie wurde dieser Wert nach vier Jahren ebenfalls erreicht, nachdem er im ersten Screeningjahr noch 6,8 Monate betragen hatte. Die Hörgeräteversorgung erfolgte zwischen 1,5 und 13,6 Monaten. Ein Teil der identifizierten Kinder blieb unversorgt, zum Großteil aufgrund der Haltung der Eltern oder weil die Kinder schwerwiegende weitere Erkrankungen hatten, die im Vordergrund standen.

4.3 Vorteile früher Intervention

Von den 20 Studien zu den Vorteilen früher Intervention befassten sich acht mit der Sprachentwicklung von Kindern, die mit Hörgeräten versorgt worden waren, die übrigen untersuchten Sprachentwicklung oder Schulplatzierung von Kindern und Jugendlichen mit einem Cochleaimplantat. Hier werden nur die Ergebnisse der Hörgeräte-versorgten Kinder dargestellt¹¹⁻¹⁹.

In fünf der acht Studien gab es deutliche und statistisch signifikante Unterschiede bei der Sprachentwicklung zwischen Früh- und Spätinterventionsgruppe. In der einzigen Studie, die gescreente mit nicht gescreenten Kindern verglich, wiesen 68 % der nichtgescreenten Kinder eine Sprachverzögerung auf gegenüber 24 % bei den gescreenten. Der Unterschied zwischen sprachlicher und kognitiver Entwicklung war bei Gescreenten signifikant geringer. Beim expressiven Wortschatz lag die Anzahl der Wörter in der 75. Perzentile der Nichtgescreenten niedriger als in der 25. Perzentile bei den Gescreenten.

Alle Studien wiesen bedeutende Mängel im Design auf. Es handelte sich bei allen Untersuchungen um retrospektive Beobachtungsstudien. Der Einschluss in die Studien erfolgte anhand des Vorhandenseins von Sprachtests und Angaben dazu, bei wie vielen Kindern Sprachtests verfügbar waren, wurden nicht gemacht. Ebenso unklar war, wie viele Kinder vorzeitig aus dem Programm ausgeschieden waren. Eine Selektion der Studienpopulation ist deshalb möglich. Es erfolgte entweder

keine oder nur eine partielle Kontrolle von Störvariablen (z.B. Alter des Kindes beim Sprachtest, Schweregrad der HST, zusätzliche Behinderungen, nonverbale Intelligenz, sprachlicher Hintergrund, Engagement der Eltern). Die frühere Intervention war immer mit längerer Tragedauer verbunden.

5 Ergebnisse zur ökonomischen Evaluation

Zum Vergleich der Kosteneffektivität zwischen UNHS, Screening von Neugeborenen mit Risikofaktoren mit der bisheriger Praxis sollten jeweils die Kosten pro Screeningteilnehmer, die Kosten pro identifiziertem Fall (Hörverlust > 25 dB auf dem besser hörenden Ohr) und die Kosten für einen rechtzeitig versorgten Fall identifiziert werden. Als relevante Kostenarten sollten direkte medizinische Kosten für Programmimplementation, Screening, Dokumentation und Kontrolle der Nachverfolgung, abklärende Diagnostik für richtig positive und falsch positive Fälle und die Therapie einbezogen werden, als direkte nichtmedizinische Kosten galten Bildungs-, Transport- und Betreuungskosten für weitere Geschwister sowie als indirekte Kosten der Produktionsausfall und Einkommensverluste für Eltern sowie Betroffene.

Es wurden 25 von 43 Artikeln in die Informationssynthese eingeschlossen: 17 zu NHS (15 Studien), eine zu Kosten von HST und sieben zu Kosten von Cochleaimplantaten¹. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse zu Kosten des Neugeborenenhörscreenings und von Hörstörungen.

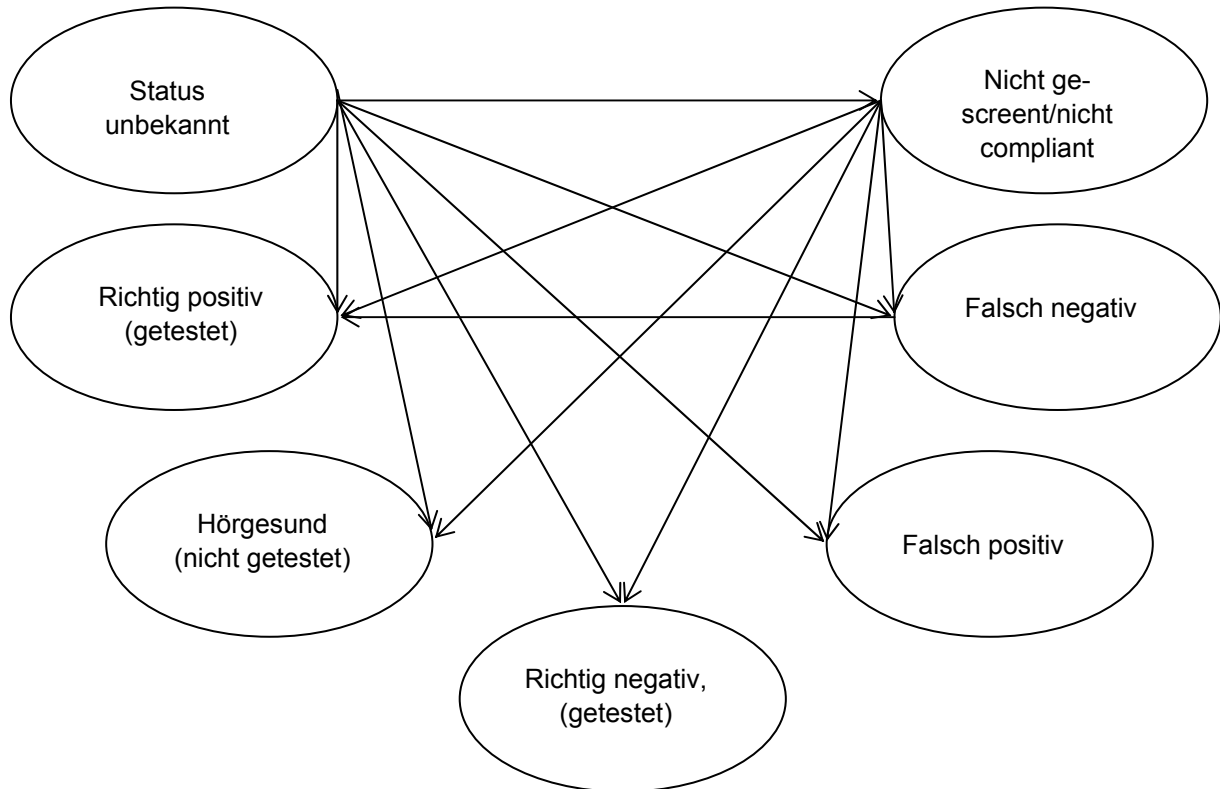
Kostenkomponenten	Studien Anzahl (%)	Kosten 1999 €Range
Direkte medizinische Kosten		
Programmimplementation	1 (7)	-
Screening	15 (100)	7,01-32,30
Kontrolle anhand Nachverfolgung	10 (67)	0,43-2,06
Abklärende Diagnostik	13 (87)	58 -238
Behandlung	1 (7)	2.673
Direkte nichtmedizinische Kosten		
Zusätzliche Bildungskosten	1 (7)	536.260 (lebenslang)
Transport, Betreuung	0	-
Indirekte Kosten	0	-

Die durchschnittlichen Kosten pro gescreentem Kind: aus 13 Studien lagen zwischen 7,05 und 36,07 € (1999). Kosten pro identifiziertem Fall aus neun Studien betragen zwischen 3,083 und 59,902 €, die Kosten pro rechtzeitig versorgtem Fall waren in keiner Studie berechnet worden. Insgesamt fand sich keine Studie mit prospektiver Effekt- und Kostenerhebung sowie der Angabe von Kosten-Effektivitäts-Relationen. Die vorgefundenen Literatursynthesen waren schlecht dokumentiert. Effekt- und Kostendaten ab dem Zeitpunkt der Diagnose der HST fehlen fast vollständig.

6 Entscheidungsanalytische Modellierung

Eine entscheidungsanalytische Modellierung erlaubt die Synthese der in den Studien identifizierten Teilkomponenten, ermöglicht eine Übertragung von Effekt- und Kostendaten auf den deutschen Kontext und die Abschätzung mittel- und langfristiger Effekte und Kosten. Da es sich um zeitveränderliche Risiken und Kosten handelt sowie der Zeitpunkt des Eintretens des interessierenden Ereignisses relevant ist, eignet sich ein Markov-Modell. Entsprechend der Datenlage mit relativ guten Daten zum kurzfristigen Zeithorizont bis zur Abklärungsdiagnostik sowie sehr unsicherer Lage danach wurden zwei Modelle entwickelt: Ein Diagnosemodell, das bis zur abschließenden Diagnose bzw. Nichtdiagnose einer HST reicht und ein Versorgungsmodell, das bis zum 16. Lebensjahr des Kindes die Bildungskosten miteinbezieht. Hier kann nur das Diagnosemodell dargestellt werden.

Abbildung 1: Mögliche Gesundheitszustände im Diagnosemodell.



In Abbildung 1 sind die möglichen Gesundheitszustände kombiniert mit dem Teststatus angegeben, die ein Kind im Modell haben kann. Simuliert werden der Verlauf der Identifikation von HST und die damit verbundenen Kosten bei 100 000 Kindern über zehn Jahren in Zykluslängen von je einem Monat. Zielgrößen sind entdeckte Kindermonate nach sechs, zwölf und 120 Monaten, richtig Positive im Alter von sechs Monaten, Kosten pro richtig diagnostiziertem Kind pro Fall bzw. pro Kindermonat im Zeithorizont von 120 Monaten. Es interessiert nicht nur die Anzahl der entdeckten Kinder, sondern vor allem der Zeitpunkt der Entdeckung (bis zum sechsten Lebensmonat). Dies ist mit der Zielgröße bis zum sechsten Lebensmonat entdeckter Kindermonate erfasst. Ein sofort nach der Geburt entdecktes Kind mit HST trägt sechs Kindermonate bei, ein nach vier Monaten entdecktes Kind nur noch zwei.

In Tabelle 4 sind die Werte der klinischen Modellparameter mit der Spannweite für die durchgeführten univariaten Sensitivitätsanalysen angegeben, in Tabelle 5 die Werte für die Kostenparameter.

Tabelle 4: Klinische Modellparameter.

Parameter	Wert (Spannweite)
Prävalenz angeborener Hörstörungen	0,15 % (0,09-0,3)
Prävalenz ≥ 1 Risikofaktor	20 % (10-30)
Prävalenz Hörstörungen bei Kindern mit Risikofaktoren	0,38 %
Prävalenz Hörstörungen bei Kindern ohne Risikofaktoren	0,09 %
Prävalenz Risikofaktoren bei Kindern mit Hörstörungen	50 % (46-56)
Screening einstufig S-TEOAE Sensitivität	96 % (96-100)
Screening einstufig S-TEOAE Spezifität	89 % (77-96)
Diagnostik Sensitivität	98 %
Diagnostik Spezifität	98 %
Erfassungsrate des Screenings	90 % (85-95)
Follow-up-Rate nach Screening	80 % (75-85)
Wahrscheinlichkeit für (falschen) Verdacht auf Hörstörungen bei Gesunden pro Monat	0,1 % (0-0,5)
Wahrscheinlichkeit einer „natürlichen“ Entdeckung von Hörstörungen	Empirische Wahrscheinlichkeitsfunktion

S-TEOAE= Transitorisch evozierete otoakustische Emissionen bei Screeninggeräten.

Tabelle 5: Kostenkomponenten im Modell.

Kostenkomponente	Kosten in €(Spannbreite)
Screening	15,34 (10,23-25,56)
Zusätzliche Kosten für Auswahl von Risikokindern	6,14 (5,11-7,67)
Tracking	Nicht berücksichtigt
Diagnostik	61,36 (61,36 – 153,39)
Diskontrate	3 % (0-5)

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse für Effekte und Kosten für eine Kohorte von 100.000 Kindern für UNHS, RS sowie die bisherige Praxis (kein Screening) dargestellt. In Klammern sind die diskontierten Effekt- und Kostenwerte angegeben. Bei jeder der drei Strategien werden nach 120 Monaten alle Kinder entdeckt. Dies sind bei der angenommenen Prävalenz von 0,15 % in der modellierten Kohorte von 100.000 Neugeborenen 150 Kinder. Die Analyse in Tabelle 6 zeigt, dass nach 120 Monaten nicht diskontiert (diskontiert) beim RS 2.025 (1.862) entdeckte Kindermonate zusätzlich gegenüber einer Situation ohne Screening als Outcome anfallen; hierfür entstehen zusätzliche Kosten von 372.219 € (389.123 €), so dass pro entdecktem Kindermonat inkrementelle Kosten von 184 € (209 €) entstehen. 108 von 150 Kindern werden durch Screening bis zum sechsten Lebensmonat entdeckt. Wird vom RS zum universellen Screening übergegangen, werden bis zum Ablauf von 120 Monaten weitere 2.027 (1.063) Kindermonate zusätzlich entdeckt. Dies ist mit zusätzlichen Kosten in Höhe von 936.317 € (1.003.280) verbunden, so dass pro entdecktem Kindermonat inkrementelle Kosten von 462 € (538 €) entstehen. Berechnet man die inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation von zusätzlichen Kosten (2.022.515 €- 713.980) pro zusätzlich rechtzeitig entdeckter HST (108-88) von UNHS gegenüber der bisherigen Praxis, ergeben sich Kosten von 14.870 € (15.822 diskontiert) pro zusätzlicher rechtzeitig entdeckter HST.

Tabelle 6: Ergebnisse der Modellierung.

Zielgröße	UNHS	Risikoscreening	Kein Screening
Entdeckte KM im 6. Monat	634 (630)	356 (354)	79 (78)
Entdeckte KM im 12. Monat	1316 (1298)	813 (801)	309 (304)
Entdeckte KM 120 Monate	16.205 (13.926)	14.178 (12.063)	12.153 (10.201)
Anzahl richtig entdeckter Kinder im 6. Monat pro 100.000	108	64	20
Anzahl richtig entdeckter Kinder 120 Monate pro 100.000	150	150	150
Kosten für Entdeckung 120 Monate pro 100.000 in €	2,02 Mio (2,01 Mio)	1,09 Mio (1,01 Mio.)	0,714 Mio. (0,619 Mio)
Kosten pro Kind 120 Monate in €	20	11	7
Kosten pro richtig entdecktem Kind in €	13.483 (13.412)	7.241 (6.723)	4.760 (4.130)
Kosten pro richtig entdecktem KM in €	124 (144)	77 (83)	59 (60,7)

KM = Kindermonate.

7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

UNHS-Programme können eine angemessene Vorverlegung des Diagnose- und Therapiezeitpunkts erzielen. Trotz der Mängel im Studiendesign sind Vorteile für die Sprachentwicklung und in der Folge davon für eine normale Schullaufbahn wahrscheinlich. Ein RS kann nur ca. die Hälfte der Kinder mit HST rechtzeitig erkennen, deshalb ist ein UNHS vorzuziehen. Die höchsten Erfassungsraten und die größte Effektivität des Hörscreenings sind in den Geburtskliniken zu erwarten. Die Nachverfolgung testauffälliger Kinder muss gewährleistet und kontrolliert werden. Mit Kosten von 14.870 € (15.822)

pro zusätzlicher rechtzeitig entdeckter HST mit UNHS gegenüber der bisherigen Praxis bewegt sich die Kosten-Effektivitäts-Relation in einem anerkannten Bereich. Die Berücksichtigung von Bildungskosten würde die Kosteneffektivität verbessern. Die GKV sollte UNHS in den Leistungskatalog aufnehmen.

8 Ausblick

2005 steht die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV an. Seit Redaktionsschluss des vorliegenden HTA-Berichts sind eine Fülle weiterer Publikationen insbesondere auch zu Modellversuchen aus Deutschland veröffentlicht worden, von denen Hinweise auf eine effiziente Implementation eines NHS zu erwarten sind. Ein Update des HTA-Berichts ist in Vorbereitung.

9 Literatur

- 1 http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta063_bericht_de.pdf
- 2 Baumann U, Schorn K: **Früherkennung kindlicher Hörschäden. Visuelle und automatische Verfahren im Vergleich.** In: HNO (2001), 49, S. 118-25.
- 3 Heinemann M, Bohnert A: Hearing-screening: **Comparative examinations and cost analysis with various devices.** In: Laryngo-Rhino-Otol (2000), 79(8), S. 453-58.
- 4 Herrmann BS, Thornton AR, Joseph JM: **Automated infant hearing screening using the ABR: development and validation.** In: Am J Audiol (1995), 4, S. 6-14.
- 5 Jacobson JT, Jacobson CA, Spahr RC: **Automated and conventional ABR screening techniques in high-risk infants.** In: J Am Acad Audiol (1990), 1(4), S. 187-95.
- 6 Reuter G, Bordgen F, Dressler F, Schafer S, Hemmanouil I, Schonweiler R et al. **Neonatal hearing screening with the Echosensor automated device for otoacoustic emissions. A comparative study.** In: HNO (1998), 46(11), S. 932-41.
- 7 Dalzell L, Orlando M, MacDonald M, Berg A, Bradley M, Cacace A et al.: **The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: Ages of hearing loss identification, hearing aid fitting, and enrollment in early intervention.** In: Ear Hear (2000), 21(2), S. 118-30.
- 8 Mason JA, Herrmann KR. **Universal infant hearing screening by automated auditory brainstem response measurement [see comments].** In: Pediatrics (1998), 101(2), S: 221-28.
- 9 Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K: **The Rhode Island Hearing Assessment Program: Experience with statewide hearing screening (1993-1996).** In: Journal of Pediatrics (1998), 133(3), S. 353-57.
- 10 Watkin PM: **Outcomes of neonatal screening for hearing loss by otoacoustic emission.** In: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed (1996), 75(3), F158-68.
- 11 Calderon R, Naidu S: **Further support for the benefits of early identification and intervention for children with hearing loss.** In: Volta Rev (2000), 100, S. 53-84.
- 12 Kiese-Himmel C, Ohlwein S. **Die Sprachentwicklung sensorineural hörgestörter Kleinkinder.** In: Sprache Stimme Gehör (2000), 24, S. 169-76.
- 13 Mayne A, Yoshinaga Itano C, Sedey A, Carey A: **Expressive vocabulary development of infants and toddlers who are deaf or hard of hearing.** In: Volta Rev (2000), 100, S. 1-28.
- 14 Mayne A, Yoshinaga Itano C, Sedey A: **Receptive vocabulary development of infants and toddlers who are deaf or hard of hearing.** In: Volta Rev (2000), 100, S. 29-52.
- 15 Moeller MP: **Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing.** In: Pediatrics (2000), 106(3), NIL_83-NIL_91.
- 16 Yoshinaga-Itano C, Apuzzo MRL: **Identification of hearing loss after age 18 months is not early enough.** In: American annals of the deaf (1998), 143(5), S. 380-87.
- 17 Yoshinaga-Itano C, Apuzzo MRL. **The development of deaf and hard of hearing children identified early through the high-risk registry.** In: American annals of the deaf (1998), 143(5), S. 416-24.
- 18 Yoshinaga Itano C, Coulter D, Thomson V: **Infant hearing impairment and universal hearing screening.** In: J Perinatol (2000), 20, S132-S137.

Screeningprogramme auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Schwangeren und bei Risikogruppen

Dr. Marcial Velasco-Garrido

<h3 style="text-align: center;">Ausgangslage</h3> <ul style="list-style-type: none"> Mutterschafts-Richtlinien (Abschnitt A 2b) <ul style="list-style-type: none"> – Screening auf <i>Chlamydia trachomatis</i> bei Schwangeren – Erste Untersuchung – Zervikalen Abstrich Beratung in GemBA <ul style="list-style-type: none"> – „Screening auf genitale Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Frauen“ (Banz. Nr. 100 (S. 11 495) vom 29.05.2004) 	<h3 style="text-align: center;">Relevantes Problem</h3> <ul style="list-style-type: none"> Urethritis und Cervicitis Aufsteigende Infektionen des kleinen Becken (<i>pelvic inflammatory disease</i> PID) Extrauterine Schwangerschaft (Ektopie) Infertilität Schwangerschaft <ul style="list-style-type: none"> – Frühgeburt, Untergewichtige Kinder – Vertikale Transmission 																									
<h3 style="text-align: center;">Der Test</h3> <h4 style="text-align: center;">Systematische Übersichten</h4> <ul style="list-style-type: none"> ANAES 2003, Watson et al. 2002, AHQR 2001 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sens.</th> <th>Spez.</th> <th>Anwendung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCR</td> <td>82%-100%</td> <td>98%-100%</td> <td>Urin Vaginalabstrich</td> </tr> <tr> <td>LCR</td> <td>70%-96% 81%-98%</td> <td>99%-100% 96%-100%</td> <td>Urin Vaginalabstrich</td> </tr> <tr> <td>Antigen Nachweis</td> <td>70%-80%</td> <td>95%-100%</td> <td>Zervikal-/ Urethralabstrich</td> </tr> </tbody> </table>		Sens.	Spez.	Anwendung	PCR	82%-100%	98%-100%	Urin Vaginalabstrich	LCR	70%-96% 81%-98%	99%-100% 96%-100%	Urin Vaginalabstrich	Antigen Nachweis	70%-80%	95%-100%	Zervikal-/ Urethralabstrich	<h3 style="text-align: center;">Behandlung</h3> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsoptionen (CDC 2002) <ul style="list-style-type: none"> – Azythromicin 1g / 1x – Doxycyclin 100mg 2x/Tag 2Wo – Alternative (Erythromycin, Ofloxacin, etc.) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Lau & Qureshi (2002)</th> <th>Heilungsrate</th> <th>Nebenwirkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Azythromicyin</td> <td>97%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Doxycyclin</td> <td>98%</td> <td>23%</td> </tr> </tbody> </table>	Lau & Qureshi (2002)	Heilungsrate	Nebenwirkungen	Azythromicyin	97%	25%	Doxycyclin	98%	23%
	Sens.	Spez.	Anwendung																							
PCR	82%-100%	98%-100%	Urin Vaginalabstrich																							
LCR	70%-96% 81%-98%	99%-100% 96%-100%	Urin Vaginalabstrich																							
Antigen Nachweis	70%-80%	95%-100%	Zervikal-/ Urethralabstrich																							
Lau & Qureshi (2002)	Heilungsrate	Nebenwirkungen																								
Azythromicyin	97%	25%																								
Doxycyclin	98%	23%																								
<h3 style="text-align: center;">Effekt auf Krankheitsfolgen</h3> <h4 style="text-align: center;">RCT</h4> <ul style="list-style-type: none"> Scholes et al. 1996 <ul style="list-style-type: none"> – Frauen 18-34 , selektiert nach Risikoscore (P=7%) (N=2607) – Screening (& ggf. Therapie) vs. Kein Screening – Inzidenz von PID I: 1,3% C: 2,8% Ostergaard et al. 2000 <ul style="list-style-type: none"> – Frauen in weiterführenden Schulen (N=5487) (P=6%) – Screening per Post vs. Opportunistisches Screening – Inzidenz von PID I: 2,1% C: 4,2% 	<h3 style="text-align: center;">Effekt auf Krankheitsfolgen</h3> <h4 style="text-align: center;">nicht RCT</h4> <ul style="list-style-type: none"> Ökologische Studien (Egger et al. 1998, Kamwendo et al. 2000) <ul style="list-style-type: none"> – Implantation von Screening in Schweden (80er) – Senkung der Prävalenz von CT – Senkung der Inzidenz PID und Ektopie – Insbesondere bei 15-24 J 																									

<h3 style="text-align: center;">Kosten-Nutzen Assessment</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Reviews von CE-Analysen (ANAES 2003, Honey et al. 2002, AHQR 2001) <ul style="list-style-type: none"> – Modelle suggerieren Screening kosten-effektiver als nicht Screening wenn Prävalenz moderat bis hoch (3%-10%) <ul style="list-style-type: none"> • Nutzen durch Senkung von Prävalenz und Prävention der Komplikationen – Selektive Strategien kosten-effektiver – Anwendung von DNA-Amplifikation Tests (PCR/LCR) steigert C-E • Limitationen <ul style="list-style-type: none"> – Annahmen (Teilnahmeraten, Risiko Folgeerkrankungen) – Reinfektion nicht berücksichtigt 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Wilson & Junger (WHO)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Relevantes Problem</td> <td style="text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatisches Stadium</td> <td style="text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td>Verlauf der Krankheit</td> <td style="text-align: center;">?</td> </tr> <tr> <td>Geeignetes, Akzeptables Test</td> <td style="text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td>Behandlung</td> <td style="text-align: center;">✓</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung der Outcomes</td> <td style="text-align: center;">✓ (PID)</td> </tr> <tr> <td>Kosten-Nutzen</td> <td style="text-align: center;">?</td> </tr> </tbody> </table>	Wilson & Junger (WHO)		Relevantes Problem	✓	Asymptomatisches Stadium	✓	Verlauf der Krankheit	?	Geeignetes, Akzeptables Test	✓	Behandlung	✓	Verbesserung der Outcomes	✓ (PID)	Kosten-Nutzen	?
Wilson & Junger (WHO)																	
Relevantes Problem	✓																
Asymptomatisches Stadium	✓																
Verlauf der Krankheit	?																
Geeignetes, Akzeptables Test	✓																
Behandlung	✓																
Verbesserung der Outcomes	✓ (PID)																
Kosten-Nutzen	?																
<h3 style="text-align: center;">Internationale Empfehlungen</h3> <ul style="list-style-type: none"> • USPSTF (2001) <ul style="list-style-type: none"> – Screening alle sexuell aktive Frauen ≤ 25 – Screening Frauen mit erhöhtem Risiko <ul style="list-style-type: none"> • Mehrere Partner, Anwendung von Nicht-Barriere Antikonzeptiva, andere STD, Afro-Amerikan • ANAES (2003) <ul style="list-style-type: none"> – Screening von 15-25 jähriger Bevölkerung in Familienplanungszentren, Abtreibungskliniken, STD-Beratungszentren – Evaluation von Screening in anderen Strukturen der ambulanten Versorgung notwendig 	<h3 style="text-align: center;">Fragen für ein Screening</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Selektionskriterien <ul style="list-style-type: none"> – Alter + Sexualverhalten + ???? • Förderung der Teilnahme <ul style="list-style-type: none"> – Anschreiben? – Anschreiben + Probenentnahme Material • Opportunistisch <ul style="list-style-type: none"> – Allgemeinmedizin-Praxis und/oder Gynäkologische Praxen? • Erreichen von hoch Risikogruppen <ul style="list-style-type: none"> – Einbeziehung nicht-medizinischer Einrichtungen? • Evaluation <ul style="list-style-type: none"> – Etablierung eines CT Registers? 																
<h3 style="text-align: center;">Schlussfolgerungen</h3> <ul style="list-style-type: none"> • CT erfüllt einige der Kriterien, um Gegenstand eines Screening-Programmes in Deutschland zu werden • Die Fragen zur genaueren Gestaltung bedürfen eine Evaluation 																	

Impfprogramme: HTA-Bericht zu Masern, Mumps, Röteln

Ingrid Rosian-Schikuta

Einleitung

Im Auftrag von DIMDI führt das ÖBIG HTA-Berichte zur Masern, Mumps, Röteln (MMR) sowie Pneumokokken durch. Im Rahmen des 5. Symposiums von DAHTA-DIMDI zu „Health Technology Assessment – Screening und Prävention“ in Köln am 11. und 12. November 2004 werden nun erste Ergebnisse zum ökonomischen Teil des HTA-Berichts „Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung aus gesundheitspolitischer und ökonomischer Sicht“ präsentiert. Darüber hinaus werden Schwachstellen und Probleme von ökonomischen Studien diskutiert.

Fragestellungen

Das ÖBIG wurde vom DIMDI beauftragt, im Rahmen eines HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

1. Welchen Nutzen - im ökonomischen Sinn - hat die MMR-Impfung für Deutschland?
2. Welche Anstrengungen müssen zur Erreichung einer MMR-Durchimpfungsrate von über 95 % unternommen werden?

Im Rahmen des vorliegenden Tagungsberichts wird auf Frage 1 - den ökonomischen Nutzen der MMR-Impfung - eingegangen.

Mit der für HTA-Berichte üblichen methodischen Vorgehensweise bei der Literatursuche und Selektion von relevanten Publikationen kann das Autorenteam die Frage nach erfolgreichen Strategien zur Steigerung der Durchimpfungsrate nicht ausreichend beantworten. Mangels ausreichender Publikation epidemiologischer Daten und Informationen zu nationalen Impfprogrammen und Strategien müssen Informationen aus der grauen Literatur bzw. über Kontaktaufnahme bei relevanten nationalen und internationalen Institutionen beschafft werden.

Medizinischer Hintergrund

MMR gehören zu den systemischen Viruserkrankungen, die hauptsächlich im Kindesalter auftreten und durchaus mit Komplikationen verbunden sein können. So können Maserninfektionen Gehirnhautentzündungen (im Extremfall immer tödlich verlaufende subakut sklerosierende Panenzephalitis) zur Folge haben. Mumps kann Sterilität bei Männern verursachen und Röteln können in der Schwangerschaft zur massiven Schädigung des Embryos, der so genannten kongenitalen Rötelnembryopathie führen.

Schutzimpfungen sind eine Maßnahme der Primärprävention und seit mehr als 200 Jahren (z.B. gegen Pocken seit 1796) bekannt. Das Prinzip jeder Schutzimpfung ist immer das Gleiche: Durch das Einnehmen oder Injizieren abgeschwächter Erreger oder deren veränderter Giftstoffe in einer so abgeschwächten Form, dass sie keine Krankheit mehr auslösen können, soll der Körper zur Bildung von Abwehrstoffen angeregt werden.

Für Impfungen sollen nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) nach Möglichkeit Kombinationsimpfstoffe bevorzugt werden, da mit diesen gegen bis zu sechs Krankheiten gleichzeitig geimpft werden können⁹. Seit 1964 gibt es einen Masernimpfstoff, seit 1967 einen für Mumps und seit 1970 einen für Röteln. Die MMR-Kombinationsimpfungen werden in Deutschland seit 1991 verwendet.

Obwohl MMR-Schutzimpfungen in vielen europäischen Ländern zumindest für Kinder kostenlos angeboten werden und sich Experten sowie öffentliche Gesundheitsdienste einig sind, dass Impfungen zu den wichtigsten und effektivsten medizinischen Präventionsmaßnahmen gehören, lässt die Impfbereitschaft unter anderem auch aufgrund des verstärkten Auftretens von Impfgegnern und -skeptikern nach.

Demgegenüber steht der Wunsch der deutschen Bundesregierung, gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) speziell Masernerkrankungen bis 2010 zu eliminieren. Eine Voraussetzung hierfür ist die Erhöhung der Durchimpfungsrate auf 95 %, um die so genannte

Herdenimmunität zu erreichen. Nach Angaben der WHO beträgt die aktuelle Masern-durchimpfungsrate in Deutschland 91,3 % (Stand 2003 laut WHO¹⁸), nach anderen Quellen ist die Durchimpfungsrate jedoch deutlich niedriger (z.B. 77 % MMR-Durchimpfungsrate bei 2-Jährigen laut Laubereau et al.⁷ bzw. 70 % Masern-durchimpfungsrate laut Schmitt¹²). Letztere Angaben werden durch die Tatsache unterstützt, dass es in Deutschland in den letzten Jahren zwei größere Masernausbrüche (Coburg in Bayern 2001 mit fast 1.200 Fällen sowie 434 Fälle in Leer in Sachsen 2001 / 2002) gegeben hat).

Speziell die Elimination von Masern ist eines der erklärten Ziele der WHO, wobei als Maßzahl für die Ausrottung eine Inzidenz von jährlich weniger als einem Erkrankungsfall bei 100.000 Einwohnern definiert wurde (WHO¹⁵). In Deutschland lagen die Durchimpfungsraten für Masern jedoch lange unter diesem Wert. Seit 2000 steigen die Durchimpfungsraten und betragen nach Auskunft des RKI bei Kindern des Geburtsjahrgangs 1998 im April 2002 - aufgeschlüsselt auf die einzelnen Erkrankungen - bei Masern 90,3 %, bei Mumps 90 % und bei Röteln 84,1 %. Diese Werte beziehen sich auf die erste Teilimpfung, die zweite erhielten jeweils nur 21,2 % bei Masern, 20,7 % bei Mumps und 19,7 % bei Röteln. Nach Angaben der WHO belief sich die Durchimpfungsrate gegen Masern 2003 bereits auf 91,3 % (WHO¹⁸).

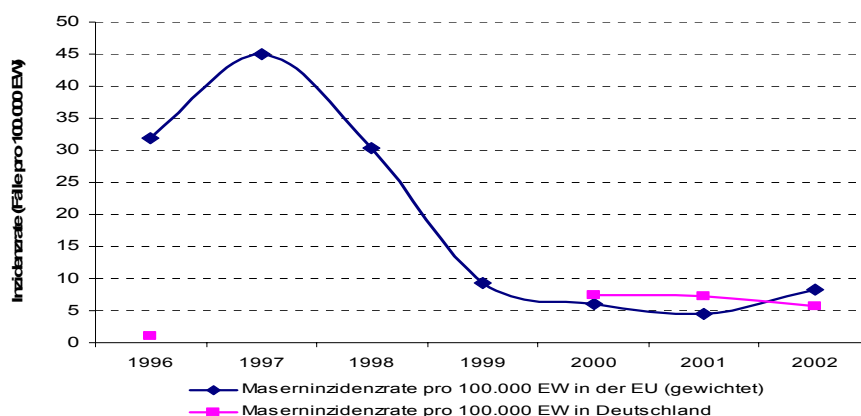
Die STIKO am RKI (STIKO¹⁴, Stand: Juli 2004) schlägt folgendes MMR-Impfschema für Kinder in Deutschland vor:

1. MMR-Kombinationsimpfung nach dem elften bzw. bis zum 14. Lebensmonat.
2. MMR-Kombinationsimpfung nach 15 bis 23 Monaten, frühestens jedoch vier Wochen nach der Verabreichung der ersten Impfung.

Epidemiologie

Abbildung 2 zeigt die Entwicklung der Maserninzidenz in der Europäischen Union auf Basis der Daten der WHO. Deutlich erkennt man den Rückgang der Erkrankungsfälle zwischen 1996 und 2002. In Deutschland waren für 2002 fünf Fälle pro 100.000 Einwohner ausgewiesen. Hier werden seit 1999 Daten zur Anzahl der Masernfälle und Merkmale ihres Auftretens an das „Nationale Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln“ am RKI mitgeteilt. Die Melder sind mehr als 1.000 niedergelassene Ärzte, die in einem Netzwerk bundesweit verbunden sind.

Abbildung 2: Entwicklung der Maserninzidenzrate in Deutschland und in der EU-15; 1996 bis 2002.



EW = Einwohner. EU = Europäische Union.

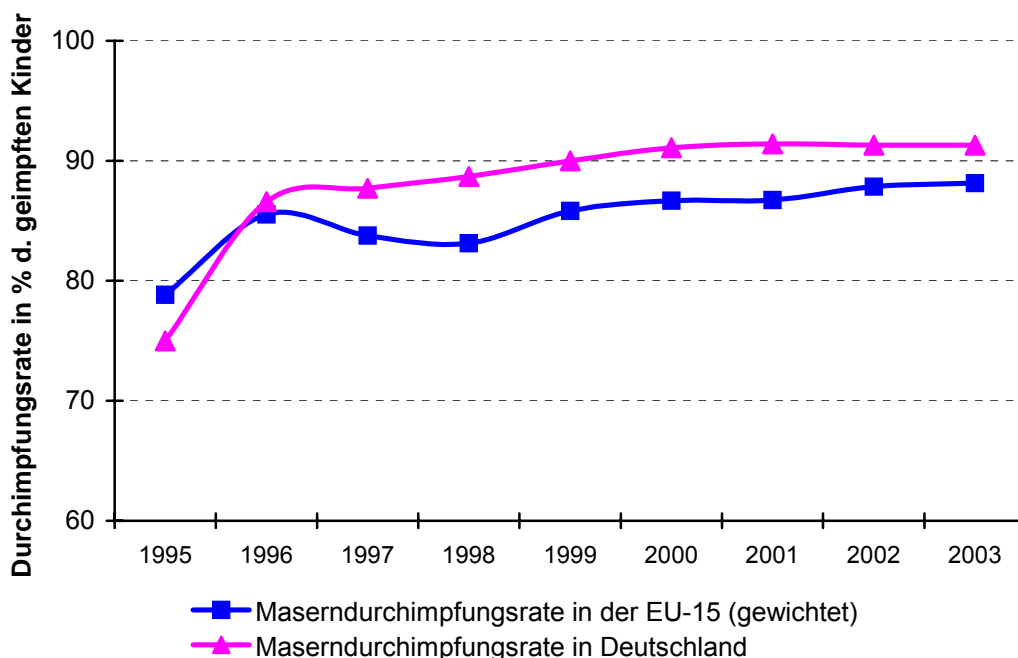
Quellen: WHO¹⁸ Abfrage vom 30. Juni 2004, OECD¹⁹, RKI¹⁰, MMS für Österreich 1997 und 1998²⁰.

Wenngleich der internationale Vergleich der Masernfälle für Deutschland günstig erscheint, bestehen des Landes offenbar größere regionale Unterschiede. Auffällig ist die überdurchschnittlich hohe Zahl an Masernerkrankungen in den westlichen Bundesländern. Die meisten Neuerkrankungen (Inzidenz) pro 100.000 Einwohner hatte Bayern mit 16,9, Schleswig-Holstein mit 8,2 und Nordrhein-Westfalen mit 7,0 sowie Baden Württemberg mit 6,2. Dagegen liegt die Inzidenz in den östlichen Bundesländern durchwegs unter einem Fall pro 100.000 Einwohner (Daten für 2001,

Quelle: http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-4451.html).

Die Entwicklung der Durchimpfungsraten für Masern bei Kindern zeigt Abbildung 3. Die WHO-Daten zeigen vermutlich die Durchimpfungsrate für die erste Teilimpfung. Laut RKI¹¹ ist der Impfschutz in Deutschland trotz steigender Tendenz jedoch noch nicht zufrieden stellend und für eine Eliminierung der Masern unzureichend, da nur 30 % der Kinder die notwendige zweite Masernimpfung vor Schuleintritt erhalten haben und die Impfraten in einigen Landkreisen - zum Teil auch bei der Erstimpfung - unter 80 % liegen.

Abbildung 3: Durchimpfungsraten für Masern bei Kindern in Deutschland und der EU-15; 1995 bis 2003.



EU = Europäische Union.

Quellen: WHO¹⁸ Abfrage vom 30. Juni 2004, OECD¹⁹, RKI¹⁰, ÖGIS 1997 und 1998 für Österreich²¹.

Ökonomie

Ziel des ökonomischen Kapitels ist die Bewertung der MMR-Impfung aus ökonomischer Sicht anhand der publizierten Literatur. Es wurde eine systematische Literaturübersichtsarbeit durchgeführt. Besonders darauf geachtet wurde, ob ökonomische Berechnungen für Deutschland vorliegen. Darüber hinaus wird geprüft, ob Ergebnisse aus anderen Ländern mit einem ähnlichen Entwicklungsstand vorliegen und ob diese auf Deutschland übertragbar sind. Demnach wurden Studien,

- die Kosten pro Masernfall ermitteln
- oder die Kosteneffektivität bzw.
- eine Kosten-Nutzwert- oder Kosten Nutzen-Rechnung beinhalten,

eingeschlossen.

Die Suchstrategie in den internationalen Literaturdatenbanken ergab insgesamt 2.766 Zusammenfassungen (Abstracts) und 242 Volltexte (Suchzeitraum 1999 – 2004). Davon entfielen auf ökonomische Studien 26 Volltexte. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben für die Bewertung sieben ökonomische Publikationen. Davon befasste sich nur eine Untersuchung aus den Vereinigten Staaten mit der Kombinationsimpfung MMR, alle übrigen bewerteten nur die Masern. Es fand sich nur eine Veröffentlichung, die die Kosten für Masern in Deutschland ermittelte.

Ergebnisse

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über zentrale Ergebnisse ökonomischer Untersuchungen hinsichtlich Kostenersparnis infolge einer MMR-Impfung. Es sind hier sowohl die Ergebnisse aus Sicht des Gesundheitswesens (direkte Kosten, die dem Gesundheitswesen entstehen) wie auch die Ergebnisse

aus der Perspektive der Gesamtgesellschaft (die üblicherweise Pflegeaufwand und Produktionsausfälle beinhalten) zusammengestellt worden.

Nur eine Untersuchung¹⁶ berechnet neben der Kostenersparnis für Masern auch die für Mumps und Röteln infolge der Verhütung der Krankheitsfälle. Alle anderen Untersuchungen betrachten nur Masern.

Die durchschnittliche Kostenersparnis pro Masernfall durch die Verhütung des Auftretens von Masern zeigt eine große Bandbreite. So wurden von Zhou et al.¹⁶ für die Vereinigten Staaten von Amerika durchschnittliche Ersparnisse pro Masernfall aus Sicht der Gesamtgesellschaft von rund € 1.977 am oberen Ende und von Carabin et al.⁴ € 163 für Spanien am unteren Ende der Bandbreite ermittelt. Für Deutschland belief sich die durchschnittliche Kostenersparnis pro verhüteten Masernfall auf € 236 (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht über zentrale Ergebnisse der ökonomischen Studien.

Autoren / Jahr	Land	Ergebnisse
Zwanziger et al. ¹⁷	USA	<u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis: €1.871 pro Masernfall und ein Gewinn von 0,086 gewonnene Lebensjahre (qualitätsbereinigt).
Carabin et al. ⁴	CAN, NL, UK	<u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis eines Masernfälle in CAN: €227, NL: €247, UK: €275.
Beutels et al. ²	Flandern (BE)	a) <u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis eines Masernfalls zwischen €320 (bei Kindern unter 4 Jahren) und €625 (bei Erwachsenen über 20 Jahren). b) ø Kostenersparnis pro Masernfall aus Sicht des <u>Gesundheitswesens:</u> zwischen €227 (< 4 Jahre) und €194 (> 20 Jahre).
Beutels / Gay ²	Hypothetisches Westeuropäisches Land	<u>Gesamtgesellschaft:</u> Erhöhung der Impftrate sowohl von Szenario A (= 70 %) wie Szenario B (= 90 %) auf 95 % erbringt Netto-Ersparnisse. <u>Gesundheitswesen:</u> Wenn die ursprüngliche Impftrate bereits 90 % (Szenario B) beträgt, erbringt die Erhöhung der 1. Teilimpfung auf eine 95 %ige Durchimpfungsrate Netto-Ersparnisse.
ÖBIG ⁸	A	<u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis pro Masernfall: €630.
Carabin et al. ⁴	BE, CAN, F, D, I, NL, ES, SE, UK	<u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis pro Masernfall: zwischen €163 (ES) und €373 (DK). D: €236.
Zhou et al. ¹⁶	USA	<u>Gesamtgesellschaft:</u> ø Kostenersparnis a) pro Masernfall €1.977. b) pro Mumpsfall €3.237. c) pro Rötelfall €3.803. <u>Gesundheitswesen:</u> ø Kostenersparnis a) pro Masernfall €916. b) pro Mumpsfall €1.501. c) pro Rötelfall €1.763.

Währungen wurden zum Referenzkurs der Europäischen Zentralbank von 2001 (da fast alle Primärpublikationen Preisbasis 2001 aufwiesen) in € umgerechnet.

USA = Vereinigte Staaten von Amerika. CAN = Kanada. NL = Niederlande. UK = Großbritannien. BE = Belgien. A = Österreich. F = Frankreich. D = Deutschland. I = Italien. ES = Spanien. SE = Schweden. DK = Dänemark.

Quellen: ÖBIG-eigene Zusammenstellung.

Diskussion

Im internationalen Vergleich schwanken die ökonomischen Ergebnisse zu den Kosten bzw. Kostenersparnissen pro Masernfall beträchtlich (vgl. Tabelle 7). Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Resultate sind:

a) Auf der Kostenseite

- Eingeschlossene Kosten: Wurden Kosten für Fälle von schwer beeinträchtigten Pflegebedürftigen berücksichtigt? Wurden Produktionsausfälle bzw. wenn ja, mit welchem Ausmaß bewertet? Was betragen die Impfstoffkosten in den verglichenen Ländern und was die Distributionskosten für die Durchführung der Impfung?
- Diskontraten: Laut internationalen Richtlinien sind ökonomische Bewertungen von Nutzen und Kosten, die in der Zukunft liegen, auf den gegenwärtigen Wert abzuzinsen. In einigen Studien wurde dies gemacht, in anderen nicht. Die Höhe des angewandten Diskontsatzes schwankte zwischen 3 und 8 %.
- Unterschiedliche Kostenstrukturen in den Gesundheitswesen der verglichenen Länder wie z.B. die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt oder für Arzneimittel. Die nationale Kostenstruktur spiegelt sich in der ökonomischen Berechnung wider und erklärt einige Unterschiede bei den Ergebnissen.

b) Modellannahmen

- Einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse bei der Ermittlung der Kostenersparnis durch die Verhütung eines Masernfalls hat die Annahme, welcher Anteil der an Masern erkrankten Personen einer stationären Behandlung bedarf. Beispielsweise nahmen Carabin et al.⁵ in ihrer Modellrechnung an, dass rund 2 % der an Masern erkrankten Personen stationär behandelt werden. Für Österreich ergab sich auf Basis der Dokumentation in der Krankenanstaltenstatistik mit rund 10 % ein weitaus höherer Anteil.
- Die Theorien zur Überlebenszeit der sehr seltenen aber schweren Folgeerkrankung von Masern, der subakut sklerosierenden Panencephalitis, schlagen sich beträchtlich auf die Kosten nieder. Beispielsweise nahmen Carabin et al.⁵ in ihrer Modellrechnung eine Überlebenszeit von 2,5 Jahren an (basierend auf Daten aus den 60er Jahren), in dieser Zeit sind die Patienten pflegebedürftig. Nach Expertenauskünften ist jedoch heute mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit für Patienten mit einer subakut sklerosierenden Panencephalitis von vier Jahren zu rechnen und damit ergeben sich höhere Ausgaben.
- Nicht unbeträchtlich schlägt sich der Anteil der Pflegebedürftigen in den Berechnungen nieder. Obwohl der durch eine Masernerkrankung bedingte Anteil der Pflegefälle gering ist, summieren sich die Kosten für Pflegeheim und Dauermedikation über die Zeit. In Österreich belief sich der Anteil der Kosten für Pflege und Dauermedikation fast auf die Hälfte der Gesamtkosten eines Masernfalls.
- Ein großes Manko für die ökonomischen Modellrechnungen sind die fehlenden oder lückenhaften epidemiologischen Daten zu erkrankten Personen und deren Behandlungsverlauf. Daher muss auf Annahmen zurückgegriffen werden, die nicht immer der Realität entsprechen können.

Schlussfolgerungen

Anhand des Beispiels der MMR-Impfung kann hinsichtlich des ökonomischen Teils eines HTA-Berichts Folgendes aufgezeigt werden:

Es gibt kaum ökonomische Untersuchungen zu Impfprogrammen in Deutschland. In internationalen Publikationen werden schwerpunktmäßig die Masern ökonomisch bewertet; zu Röteln und Mumps gibt es kaum aktuelle Untersuchungen. Da jedes Land mit den spezifischen Eigenheiten seines Gesundheitswesens unterschiedliche Kostenstrukturen aufweist, ist eine unreflektierte Übertragung von Ergebnissen aus anderen Ländern nicht zulässig. Darüber hinaus ist in ökonomischen Untersuchungen die Methodik der Berechnungen nicht oder nicht eindeutig nachvollziehbar, was wiederum für die Übertragbarkeit der Resultate ein weiteres Hemmnis darstellt. Beispielsweise fehlen

oft Angaben zu Mengeneinheiten und / oder Daten zu den Kosten bzw. Preisen relevanter Positionen (z.B. Preis pro Medikamentenpackung, Kosten pro Arztbesuch, Kosten pro Krankenhaustag oder Diagnosengruppen), die in den ökonomischen Modellrechnungen verwendet wurden.

Leider sind (noch) keine allgemein angewandten und verbindlichen Kriterien für die Evaluierung ökonomischer Studien im Einsatz. Es gibt zwar so genannte Checklisten (z.B. von Drummond et al.⁵) als Hilfestellung für die Beurteilung der Qualität ökonomischer Studien. Auch Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit diesem Thema. Aber die Checklisten sind in der Praxis noch nicht allgemein verwendbar und es fehlt noch eine Art Punktesystem. Es wäre sinnvoll und hilfreich im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit internationale verbindliche Richtlinien für die Erstellung von ökonomischen Untersuchungen sowie verbindliche Kriterien für die Evaluierung von ökonomischen Studien hinsichtlich deren Qualität und Übertragbarkeit zu bestimmen. Zusätzlich hilfreich für die Erstellung von ökonomischen Untersuchungen wären Datenbanken, die Informationen zu den durchschnittlichen Referenzkosten – z.B. für Sozialversicherungsleistungen - dokumentieren und allgemein zugänglich sind (dies ist beispielsweise in Großbritannien der Fall).

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass aufgrund unterschiedlicher Annahmen und Methoden die Ergebnisse zur Ermittlung des ökonomischen Nutzens von Impfprogrammen aus internationalen Publikationen nicht ohne weiteres verallgemeiner- und übertragbar sind. Dennoch kann trotz methodischer Einschränkungen für die Masernimpfung abgeleitet werden, dass es zu beträchtlichen Einsparungen sowohl aus Sicht des Gesundheitswesens wie auch der Gesamtgesellschaft kommt.

Literatur

1. Beutels, P; Gay, NJ: **Economic evaluation of options for measles vaccination strategy in a hypothetical Western European country.** In: *Epidemiology and Infection* 130 (2003), Nr. 2, S. 273-283.
2. Beutels, P; Van, D; Van, C, V; Gay, NJ; De, S; Meheus, A: **The difficult quest for data on "vanishing" vaccine-preventable infections in Europe: the case of measles in Flanders (Belgium).** In: *Vaccine* 20 (2002), Nr. 29-30, S. 3551-3559.
3. Carabin, H; Edmunds, WJ; Gyldmark, M; Beutels, P; Lévy-Bruhl, D; Salo, H; Griffiths, UK: **The cost of measles in industrialised countries.** In: *Vaccine* 21 (2003), Nr. 27-30, S. 4167-4177.
4. Carabin, H; Edmunds, WJ; Kou, U; Hof van den S; Nguyen van H: **The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialised countries.** In: *BMC Public Health* (2002), 2, S. 22.
5. Drummond, M; O'Brien, B; Stoddart, G; Torrance, G: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition.** In: Oxford Medical Publication 1997.
6. Hinman, AR; Orenstein, WA; Papania, MJ: **Evolution of measles elimination strategies in the United States.** In: *The Journal of Infectious Diseases* 189 Suppl 1 (2004), S. 17-22.
7. Laubereau, B; Hermann, M; Weil, J; Schmitt, HJ; Von, K: **Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland 1999: Grundsätzliche Impfbereitschaft, aber Impfungen häufig zu spät und inkomplett.** In: *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 149 (2001), Nr. 4, S. 367-372.
8. ÖBIG (Hrsg.): **Impfungen. Ökonomische Evaluation.** Wien, 2003.
9. RKI - Robert-Koch-Institut: **Interventionsprogramm Masern, Mumps, Röteln. Konzept für ein nationales Programm zur Eliminierung der Masern in der Bundesrepublik Deutschland.** Berlin, 2004.
10. RKI - Robert-Koch-Institut: **Ratgeber Infektionskrankheiten - Masern. Merkblätter für Ärzte.** In: *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts* (2002). Nr. 6, S. 41-45.
11. RKI - Robert Koch-Institut: **(K)eine Kinderkrankheit.**
http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-4451.html (14.08.2001)
12. Schmitt, HJ: **Factors influencing vaccine uptake in Germany.** In: *Vaccine* 20 (2002), Supplement, S. S2-S4.
13. Siedler, A; Hellenbrand, H; Rasch, G: **Measles Outbreak in Germany 2002.**
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/020321.asp> (23.9.2004)

14. STIKO: **Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut.** In: Epidemiologisches Bulletin (2004, Nr. 30, Stand Juli 2004, S. 236-250.
15. WHO Euro: **Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection.** Kopenhagen, 2003.
16. Zhou, F; Reef, S; Massoudi, M; Papania, MJ; Yusuf, HR; Bardenheier, B; Zimmerman, L; McCauley, MM: **An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States.** In: The Journal of infectious diseases Suppl 1 (2004), Nr. 189, S 131-S 145
17. Zwanziger, J; Szilagyi, PG; Kaul, P: **Evaluating the benefits of increasing measles immunization rates.** In: Health services research 36 (2001), Nr. 5, S. 885-909.
18. WHO: **Health for All Database 2004.** <http://data.euro.who.int/hfadb>
19. OECD: **Health Database 2004.**
20. MMS – Masern-Meldesystem für Österreich: **Meldungen im Rahmen des freiwilligen Sentinella-Masernmeldesystem der nationalen Masernreferenzzentrale am Institut für Virologie an der Universität Wien.** Stand: 11 / 2002.
21. ÖGIS: **Weiterführung des Gesundheitsinformationssystems Österreich.** (unveröffentlichter Bericht, ÖBIG). Wien, 2002.

Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln zur Prävention

Prof. Dr. Klaus Pietrzik

Die Sinnhaftigkeit von Nahrungsergänzungsmitteln wird nach wie vor kontrovers diskutiert, deshalb erscheint es notwendig, den aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund vorzustellen und die präventivmedizinische Bedeutung einer Nährstoffsubstitution zu diskutieren.

Hier besteht zunächst ein einhelliger Konsens sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene, dass zur Prävention von Neuralrohrdefekten und weiteren Schwangerschaftskomplikationen eine Supplementierung mit Folsäure erfolgen sollte, denn der Großteil der Bevölkerung erreicht mit der üblichen Ernährungsweise nicht die zur Gesundheitsprävention empfohlene Zufuhr von Folsäure. Eine optimale Folatversorgung in der Frühschwangerschaft kann die Häufigkeit angeborener Neuralrohrdefekte (Inzidenz ca. 1,5 / 1000 Schwangerschaften) um etwa 70 bis 75 % reduzieren, in etwa gleichem Maße werden auch Schwangerschaftsabbrüche aufgrund pränatal erkannter Neuralrohrdefekte vermindert. Tatsächlich erhalten nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame perikonzeptionelle Folsäurezufuhr. Eine Folsäuresupplementierung erst nach Eintritt der Schwangerschaft, z.B. aufgrund einer Empfehlung zur Supplementierung bei der ärztlichen Schwangerschaftsberatung, ist für eine effektive Prävention meist zu spät. Deshalb ist auch in Deutschland die gezielte Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln (beispielsweise Mehl, Salz), wie sie in anderen Ländern bereits praktiziert wird, dringend wünschenswert. Dies kann in Deutschland nur nach dem Freiwilligkeitsprinzip erfolgen, da aus gesetzlichen Gründen eine „Zwangsanreicherung“ nicht möglich ist. Die Erfolge, die in anderen Ländern durch eine Zwangs-anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure erzielt werden, sind beeindruckend. So wurde in Kanada eine um mehr als 50 %ige Risikoreduktion (USA minus 30 %) in Bezug auf Neuralrohrdefekte gemessen. Eine solche breitenwirksame Verbesserung der Folatversorgung lässt weitere gesundheitspräventive Effekte für die Allgemeinbevölkerung erwarten, insbesondere auch eine Senkung der Morbidität und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen¹.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen nehmen in der Todesursachenstatistik die erste Stelle ein, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Postmenopausal gleicht sich das Risiko der Frauen jedoch dem der Männer an, so dass offensichtlich den Östrogenen eine gewisse Schutzfunktion zukommt. Dies trifft auch für die Regulierung des Homocysteinblutspiegels zu, der mit Einsetzen der Menopause deutlich ansteigt und das gleiche Niveau wie bei den Männern erreicht. Homocystein ist inzwischen als eigenständiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen anerkannt. Diverse Fall-Kontroll-Studien und prospektive Studien zeigten übereinstimmend, dass bereits bei moderat erhöhten Homocystein-Serumspiegeln eine positive Assoziation zum Auftreten von koronarer Herzkrankheit (KHK) besteht.

In einschlägigen Untersuchungen an mehreren 100 jungen Frauen konnten wir zeigen, dass Homocysteinblutspiegel bereits im leicht erhöhten Bereich ($> 10 \mu\text{mol} / \text{l}$) regelmäßig auf eine Vitamingabe (Folsäure, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂) ansprechen und dadurch signifikant gesenkt ($< 10 \mu\text{mol} / \text{l}$) werden können.

Mit steigender Homocystein-Plasmakonzentration steigt das KHK-Risiko an, wobei jede Erhöhung der Nüchtern-Homocystein-Serumwerte um $5 \mu\text{mol}$ eine Odds Ratio (OR) von 1,7 für das KHK-Risiko nach sich zieht. Die pathologischen Effekte lassen sich in zwei Mechanismen zusammenfassen: einen direkt zelltoxischen Einfluss des Homocysteins und einer Veränderung der Gerinnungs-Homöostase. Da der Stoffwechsel des Homocysteins eng mit dem der B-Vitamine Folsäure, B₁₂, B₆ und B₂ verknüpft ist, ist ein physiologischer Abbau und Umbau der Aminosäure Homocystein nur bei ausreichenden Serumkonzentrationen der o.g. Vitamine gewährleistet. Ein therapeutisch-prophylaktisches Eingreifen in den Stoffwechsel des Risikofaktors Homocystein mit Hilfe dieser Vitamine ist möglich. Im Rahmen der Nurses Health Study mit mehr als 80.000 Frauen konnte gezeigt werden, dass nach langjähriger (> 15 Jahre) Vitaminsupplementierung das Risiko nahezu halbiert werden konnte. Im Rahmen eigener Untersuchungen wurden die Dosis-Wirkungsbeziehungen näher untersucht. Dabei wurde sowohl die Wirkung der einzelnen Vitamine als auch unterschiedlicher Kombinationen und Dosierungsvarianten auf den Homocysteinblutspiegel überprüft. Es zeigte sich, dass der Folsäure zwar das größte Wirkungspotential zukommt, in Kombination mit den anderen Vitaminen jedoch eine Wirkungssteigerung eintritt.

Aktuelle Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe weisen zudem darauf hin, dass speziell beim älteren Menschen ein unzureichender Vitamin B12-Status für die erhöhten Homocysteinspiegel (mit)verantwortlich ist. Einschlägige Untersuchungen an 180 Altersheimbewohnern zeigten, dass die erhöhten Homocysteinspiegel zu 12 % auf einen isolierten Vitamin B12-Mangel zurückzuführen sind, und dass weitere 29 % einen kombinierten Vitamin B12- und Folsäuremangel aufweisen, so dass insgesamt ca. 40 % dieser Altersgruppe einen unzureichenden Vitamin B12-Status haben. Die Ergebnisse erklären sich dadurch, dass 30 bis 50 % der Älteren (> 60 Jahre) an einer Gastritis leiden, wodurch die Ausnutzung des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin B12 limitiert ist. Dementsprechend sollte nicht nur eine Verbesserung der Folsäureversorgung für die Allgemeinbevölkerung propagiert, sondern zusätzlich beim älteren Menschen eine Supplementierung von Vitamin B12 empfohlen werden. Mehrere groß angelegte Interventionsstudien mit mehr als 50.000 Versuchspersonen, die diese Zusammenhänge definitiv beweisen, befinden sich in der Durchführung bzw. im Endstadium und lassen erste Ergebnisse in Kürze erwarten.

Aktuelle Daten aus den USA bestätigen die präventive Wirkung der Folsäure. Anlässlich der 44. Konferenz der American Heart Association im März 2004 in San Francisco wurden erste Ergebnisse publiziert, die den Rückgang von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um ca. 50.000 Fälle pro Jahr auf die seit 1998 praktizierte Zwanganreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure zurückführen.

Da derartige Maßnahmen in der Bundesrepublik Deutschland kaum durchführbar sind, ist es dringend geboten, über andere Wege (Optimierung der Ernährung durch mehr Obst und Gemüse, Vitaminpräparate etc.) eine bessere Vitaminversorgung zu erreichen.

Aufgrund der inzwischen nachgewiesenen Bedeutung des Homocysteins als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat sich die Dachliga Homocystein formiert, die einen Zusammenschluss deutscher, österreichischer und schweizerischer Fachwissenschaftler darstellt, die Richtlinien und Empfehlungen zum rationellen und klinischen Umgang mit Homocystein und thrombotischen Erkrankungen herausgegeben hat². Danach ist beim Gesunden ein Homocysteinspiegel < 12 µmol / l anzustreben, bei Risikopatienten sollte dieser 10 µmol nicht überschreiten. Zur Senkung erhöhter Homocysteinwerte werden Dosierungsempfehlungen für B-Vitamine gegeben, die im nutritiven Bereich liegen. Lediglich bei Therapieversagern kann nach spezieller Diagnostik der Einsatz pharmakologischer Dosierungen von B-Vitaminen angezeigt sein. Die Empfehlungen fußen auf den bisher zur Verfügung stehenden Daten und müssen bei zunehmendem Erkenntnisgewinn jeweils aktualisiert werden.

Die Sinnhaftigkeit der ergänzenden Zufuhr von essentiellen Nährstoffen ist darüber hinaus auch bei Mineralstoffen (z.B. Calcium) und Spurenelementen (z.B. Jod) gut belegt und rechtfertigt derartige Maßnahmen zur Prävention.

Zitierte Literatur

- 1 Koletzko B, Pietrzik, K: **Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr.** In: Dtsch. Ärzteblatt (2004), 101 (23), S. 1670-1681.
- 2 Stanger O et al.: **Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases.** In: Z Kardiol (2004), 93, S. 439-453.

Arzneistoffe im Alltag – Informationsquellen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Dr. Dirk R. Rudolf

1 Definitionen

Begriffsbestimmung

Pharmakovigilanz
gr. „pharmaco“ & lat. „vigilantia“

↔


Arzneimittelüberwachung =
Überwachung, Bewertung & Erhöhung der
Sicherheit von Arzneimitteln.

HTA Symposium Köln  3

Begriffsbestimmung

Unerwartete Nebenwirkung (UAW):
Eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis
von der Zusammenfassung der Merkmale des
Arzneimittels (SPC) abweicht

Definition EU-RL 2001/83/EG



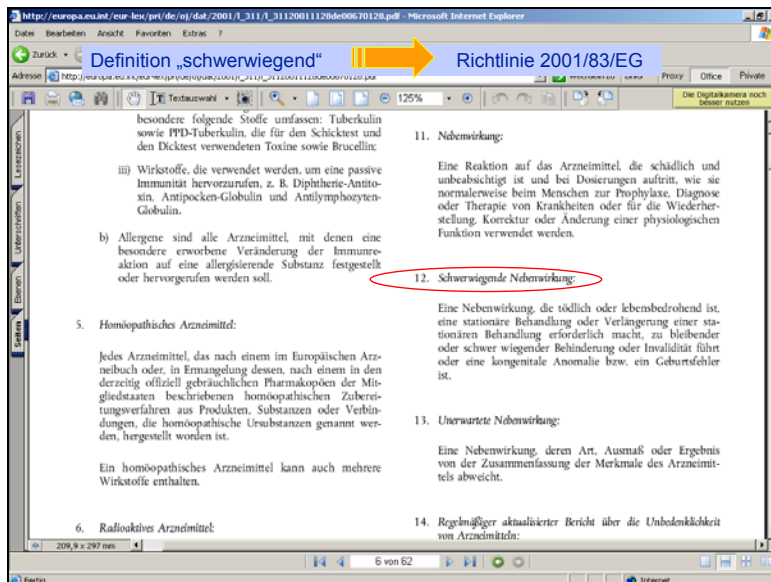
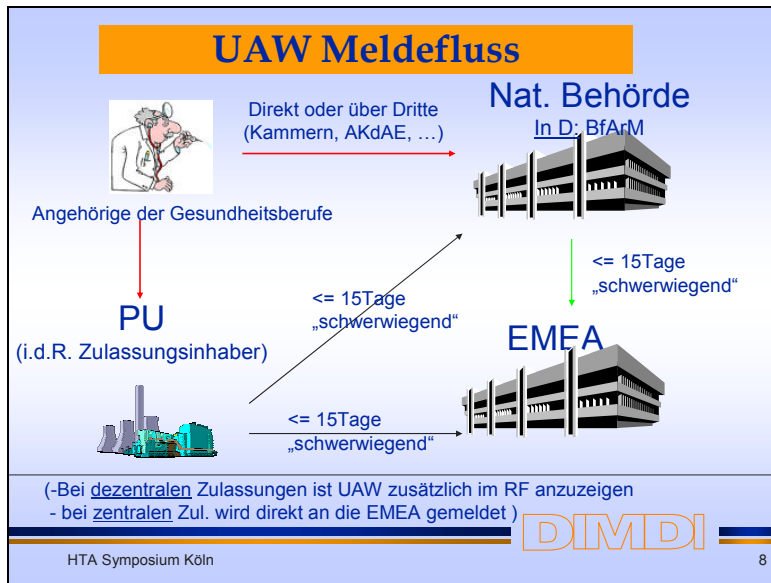


2 UAW-Meldefluss

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)
-ein wichtiges Instrument
der Pharmakovigilanz

DIMDI

HTA Symposium Köln 7



Rechtliche Grundlagen

- **Europäisch**
 - Humankodex RL 2001/83/EG
 - Verordnung (EWG) 2309/93 zum zentralen Verfahren und Einrichtung der EMEA;
 - Neu: VO (EG) 726/2004
 - Pharmacovigilance Guidelines; Volume 9 der „Rules Governing Medicinal Products in the EU“ (Empfehlungen, soweit nicht verbindlich in RL/VO vorgeschrieben)
 - Directive zu GCP 2001/20/EG (ist mit 12. AMG-Novelle in deutsches Recht implementiert)
- **National**
 - 10. Abschnitt des Arzneimittelgesetzes (AMG) regelt UAW-Meldewesen (Organisation, Stufenplan, Stufenplanbeauftragter)
 - 12. AMG-Novelle: Ergänzt diesen Abschnitt mit dem § 63 b Dokumentations- und Meldepflichten (bei PU und Behörden)

HTA Symposium Köln 10

Unerwünschte Arzneimittelwirkung ! Meldeverpflichtung für Ärzte in Deutschland

Berufsordnung Landesärztekammer BW §6
(21. Januar 2004)

Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekanntwerdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen (Fachausschuss der Bundesärztekammer)

HTA Symposium Köln

DIMDI

11

3 UAW-Informationsquellen

3.1 Datenbanken

- In **Literaturdatenbanken**, z.B. Medline, Embase, Derwent Drug File
 - Unter Verwendung geeigneter Suchprofile
z.B. f ft=rofecoxib? and ft=adverse effects
- In **Spezialdatenbanken**, z.B. ADIS-Reactions, ABDA-Aktuelle Info

(alle erwähnten Datenbanken werden auch über DIMDI angeboten)

HTA Symposium Köln

DIMDI

13

ADIS Newsletters

- Bibliographische Volltext-Datenbanken zu den wichtigsten Entwicklungen im Bereich **Arzneimittel u. Arzneimitteltherapie**
- Quellen:
 - Journals
 - Meetings
 - Konferenzen
 - Symposien



HTA Symposium Köln
14

ADIS Newsletters

- Sie entspricht inhaltlich den drei Zeitschriften (Subunits):
 1. **Reactions** (Pharmakovigilanz, Nebenwirkungsstudien und –fallberichte)
 2. **Inpharma** (Hochaktuelle Nachrichten aus dem Bereich Arzneimittel und –therapie)
 3. **PharmacoEconomics & Outcomes News** (ökonomische Aspekte d. Arzneimitteltherapie)



HTA Symposium Köln
15

Beispieldokument „Reactions“

Reactions

20/8/2003 800947393


Mirtazapine > >

Acute pancreatitis and first report of hypertriglyceridaemia and ketoacidosis: case report


A 44-year-old woman developed acute pancreatitis, hypertriglyceridaemia and ketoacidosis after starting mirtazapine treatment for an exacerbation of obsessive-compulsive disorder.

The woman, who also had a history of major depression, had been receiving sertraline and diazepam for 7 years when mirtazapine was added and titrated to 45mg at bedtime. Approximately 2 months later, she presented with acute, persistent epigastric pain which had started that morning and peaked after lunch. The pain was stabbing and radiated to the right upper quadrant of her abdomen and to her back, and she had nausea and vomiting. She had experienced a similar episode of abdominal pain 10 days earlier which had resolved with antacids.

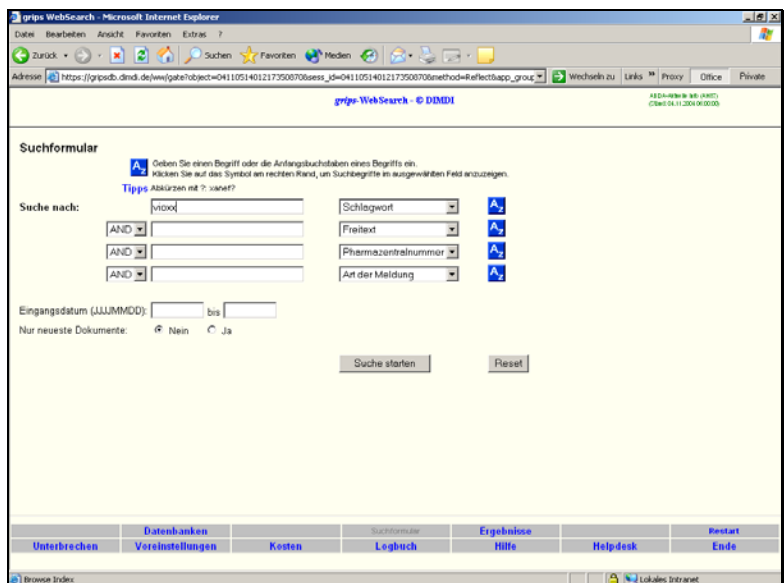
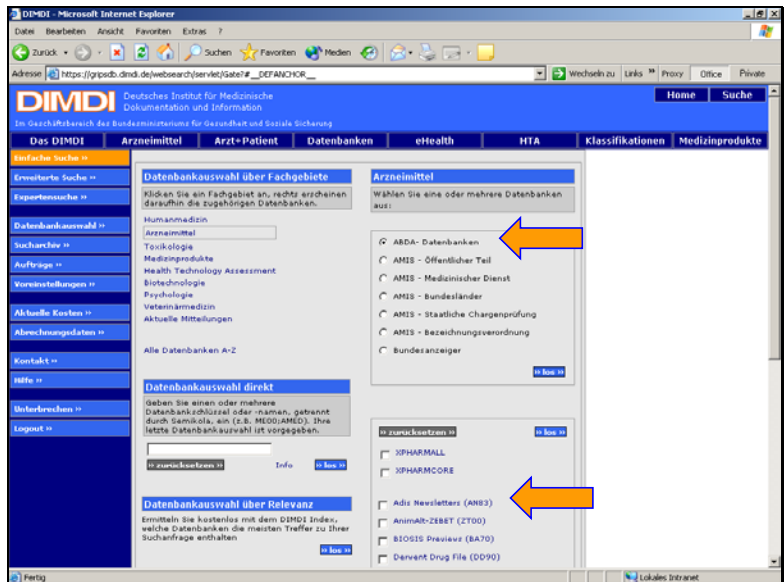
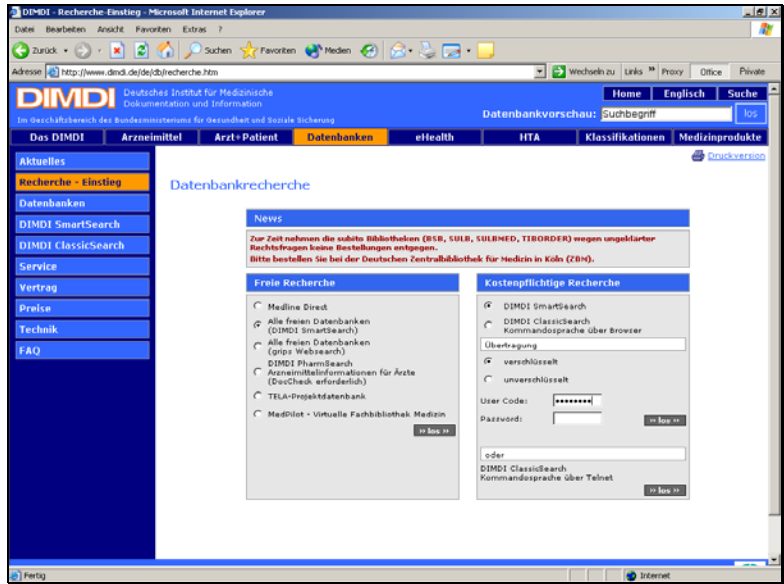
On examination, the woman was obese (BMI 43.7 kg/m²). Her abdomen was diffusely tender with increased intensity in her epigastric and right upper quadrant areas, and she had reduced bowel sounds. Laboratory investigations revealed an increased anion gap metabolic acidosis, an elevated WBC count (14.7 × 10⁹/mm³), a serum glucose level of 404 mg/dL, AST and ALT levels of

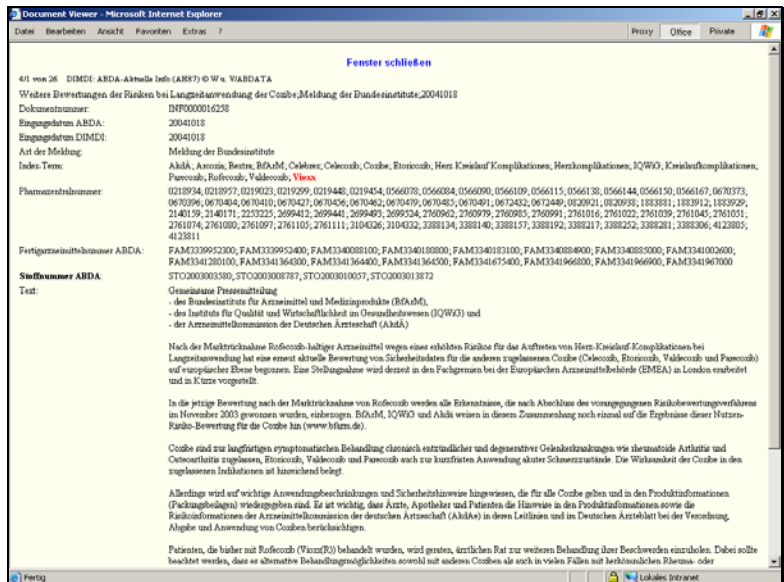
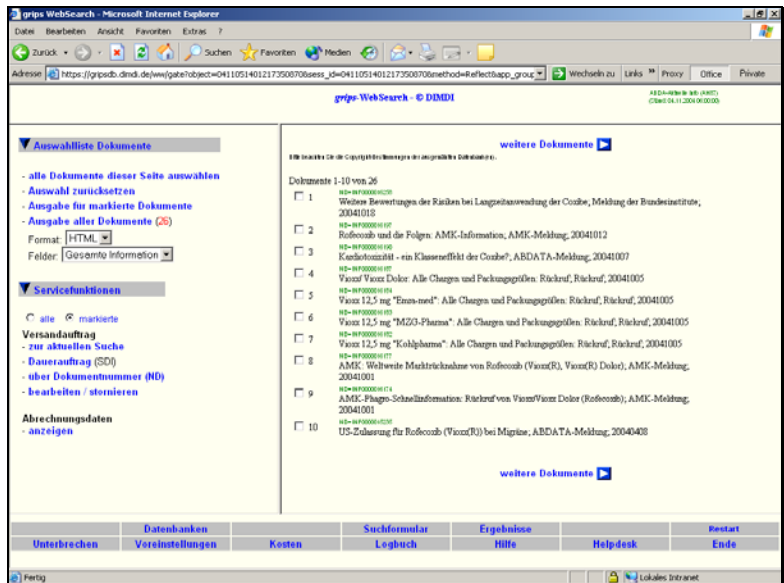


**Interessant z.B. im Rahmen
Der Erstellung von PSUR`s
(periodical safety update reports)**



HTA Symposium Köln
16





3.2 Internetquellen

- Behörden, z.B. die zuständigen Zulassungsstellen BfArM, PEI, BVL, EMEA, FDA
- Internetangebote der versch. Heilberufe-Vertretungen, z.B. AkdÄ
- Angebote der PU (aktuell z.B.: www.vioxx.de)

HTA Symposium Köln 22

Auf den homepages des BOB, z.B. www.bfarm.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Das BfArM | Arzneimittel | Medizinprodukte | Gefäßungsmittel | Grundstoffe | Presse

Pharmakovigilanz

Die Kenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln sind zum Zeitpunkt ihrer erstmaligen Zulassung nicht vollständig. Dies ergibt sich vor allem daraus, daß die klinische Erprobung eines Arzneimittels an einer relativ geringen Zahl von Patienten durchgeführt wird. Diese Patienten sind zudem unter verschiedenen Aspekten für die klinische Prüfung besonders ausgewählt worden und repräsentieren in der Regel nicht den Durchschnittspatienten in Arztpraxen. Seltene oder sehr seltene unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen oder andere Gefahren im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung können also in klinischen Prüfungen üblicherweise nicht erkannt werden. Insbesondere schwerwiegende seltene unerwünschte Wirkungen sind für die Gesamtbewertung eines neuen Arzneimittels von großer Bedeutung. Neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimitteln können sich auch noch lange Zeit nach ihrer Zulassung ergeben und hängen von neuen Entwicklungen in der medizinischen Wissenschaft ab.

Pharmakovigilanz

Das Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland sieht deshalb vor, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei über Anwendung laufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies bezieht sich auf alle in der Bundesrepublik am Markt befindlichen Fertigarzneimittel. Darin besteht die wichtigste Aufgabe der Abteilung Pharmakovigilanz. Sie muß laufend über bekannt gewordene, mit der Anwendung der Arzneimittel verbundene Neben- und Wechselwirkungen informieren sowie dafür sorgen, dass Patienten, Ärzte und andere Interessierte auf diese Risiken und ggf. auf Möglichkeiten zu ihrer Minderung hingewiesen werden. Wenn die Bewertung von Arzneimittelsicherheiten ergibt, dass der Zulassungsstatus von Arzneimitteln dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden muss, koordiniert die Abteilung notwendige Maßnahmen zur Gefahrenabwehr. Über derartige Veränderungen informiert sie Ärzte, Patienten und andere Interessierte.

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ARZTESCHAFT

Suche:

Arzneimittelsicherheiten

Arzneimittelschnellinformation

Bekanntgaben und Mitteilungen

Rote-Hand Briefe

(aus: Pharma Kodex, März 2002) Für Mitteilungen von neuartigen schwerwiegenden Nebenwirkungen, Rückrufen fehlerhafter Chargen oder andere Informationen, die den Arzt und/oder Apotheker unmittelbar erreichen sollen, ist sowohl auf den Briefumschlägen als auch auf den Briefen das Symbol einer roten Hand mit der Aufschrift "Wichtige Mitteilungen über ein Arzneimittel" zu benutzen.

Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

(1. Auflage 1999) Das Buch richtet sich an Ärzte, Pharmakologen und Apotheker, die das Risiko für ihre Patienten verringern möchten und ein übersichtliches Nachschlagewerk zur Art und Häufigkeit von UAWs benötigen. Ein wirklich hilfreiches und anwenderfreundliches Nachschlagewerk - für Ärzte mit Verantwortung!

UAW-Meldungen

Die Analysen und Auswertungen der UAW-Meldungen werden in regelmäßigen Abständen als Mitteilungen im Bekanntgabenteil des Deutschen Arzteblattes publiziert. Nachfolgend finden Sie die Mitteilungen in alphabetischer Reihenfolge.

Weiteres

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ARZTESCHAFT

Suche:

Rote-Hand Briefe

Für Mitteilungen von neuartigen schwerwiegenden Nebenwirkungen, Rückrufen fehlerhafter Chargen oder andere Informationen, die den Arzt und/oder Apotheker unmittelbar erreichen sollen, ist sowohl auf den Briefumschlägen als auch auf den Briefen das Symbol einer roten Hand mit der Aufschrift "Wichtige Mitteilungen über ein Arzneimittel" zu benutzen.

aus: Pharma Kodex, März 2002

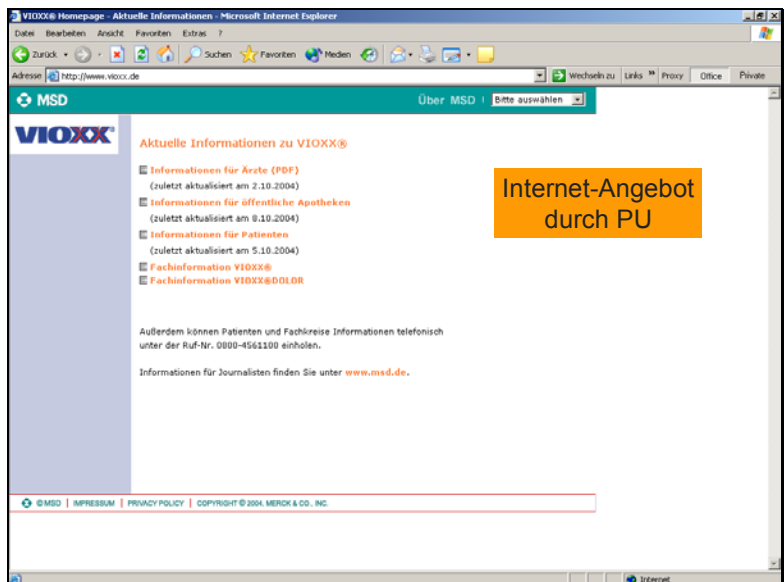
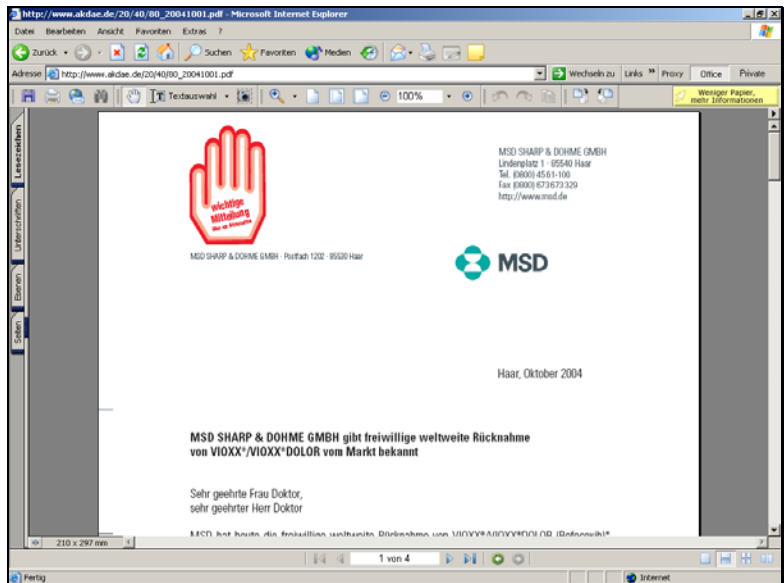
Dear Doctor Letter zu Zyprexa® 10 mg intramuskulär [PDF]
(Lilly Deutschland GmbH, vom 11.10.2004) Wichtige Information zur Arzneimittelsicherheit. Berichte über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Anwendung von Zyprexa® 10 mg intramuskulär (Olanzapin).

Rote-Hand Brief zu Rücknahme von Vioxx® (Rofecoxib) [PDF]
(Merck & Co., Inc. vom 30.09.2004) Merck & Co., Inc. gibt die weltweite Rücknahme des Arthritis- und Akutschmerzmittels Vioxx®/Vioxx®BOLOR (Rofecoxib) vom Markt bekannt.

Rote-Hand Brief zu Herzklappenerkrankungen unter Pergolid [Parko]® [PDF]
(Lilly Deutschland GmbH, vom 27.07.2004) Wichtige Information zu Pergoldmesilat und dem Auftreten von Herzklappenerkrankungen. Die Lilly Deutschland GmbH wird die Produktinformation zu Parko® weltweit um einen weiteren Warnhinweis ergänzen. Es werden zusätzliche diagnostische Maßnahmen sowie strenge Indikationsstellungen empfohlen.

Sirdalud® - Neue Erkenntnisse bezüglich Interaktionen [PDF]
(Novartis Pharma GmbH, vom 25.06.2004) Die gleichzeitige Gabe von Sirdalud® und Flvoxamin ist kontraindiziert, Vorsicht bei Kombination mit anderen Inhibitoren des Cytochroms P450 1A2.

Rote-Hand Brief zu SonoVue (Schwefelhexafluorid) [PDF]



4 Harmonisierung des UAW-Meldewesens

Zitat ICH*-homepage:

The Need to Harmonise
 The history of medicinal product registration, in much of the industrialised world, has followed a similar pattern which could be described as: *Initiation, Acceleration, Rationalisation and Harmonisation.*

*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

DIMDI

HTA Symposium Köln 29

Anforderungen an UAW-Meldungen durch Industrie (EU, USA, J)

Elektronische Übermittlung

Standardisierung von Format und Inhalt:

- ICH*-Vorgaben:
 - E2B M2-konform
 - MedDRA-Kodierung der Inhalte

(Ausführungshinweise für zust. Behörden und die Industrie werden durch die EMEA in der Note for guidance „Regulatory Electronic Transmission of Individual Safety Reports (ICSRs) in Pharmacovigilance“ (Doc.Ref.: EMEA/H/31387/01/FINAL) gegeben.)

*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

DIMDI

HTA Symposium Köln 30

UAW-Meldungen durch den PU

HTA Symposium Köln **EMEA** DIMDI 31

„Wünsche“ an UAW-Meldungen durch Dritte

- Elektronische Übermittlung
- Verwendung eines strukturierten Thesaurus (z.B. ICD 10 /WHO-ART) anstelle Freitext
- Verwendung von Katalogen für AM-Bezeichnungen, Stoff-Bez., Applikationsweg, Schwere des Ereignisses,.....
- Einheitliche Umsetzung

HTA Symposium Köln

DIMDI

32

Zukunft / Mehrwert

- bessere Signalgenerierung, damit früheres und zielgenauerer Eingreifen
- Systematische Aufarbeitung der Meldung, ev. in einer Datenbank (vgl. ADIS Reactions)
- Verwendung im Rahmen der Erstellung von PSURs

HTA Symposium Köln

DIMDI

33

Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!

HTA Symposium Köln

DIMDI

34

Hormontherapie im Klimakterium

Prof. Dr. Martina Dören

Einleitung

Die Wechseljahre und die Menopause sind physiologische Prozesse, die nicht einer medizinischen Therapie therapiert werden müssen⁵⁶. Jede Hormontherapie bedarf einer Indikation sowie deren regelmäßiger Überprüfung hinsichtlich von Wirkungen und Nebenwirkungen.^{3, 7} Da auch nicht-humane Östrogene sowie überwiegend synthetische Gestagene eingesetzt werden, ist die Bezeichnung „Hormontherapie“ anstelle von „Hormonersatztherapie“ korrekter.

In den letzten Jahren sind verschiedene prospektive Studien publiziert worden, die die relative geringe Bedeutung von als Wechseljahrsbeschwerden bezeichneten subjektiv angegebenen Befindlichkeitsstörungen und Beschwerden für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Frauen in der Lebensmitte zeigen (u. a.⁴; plazebokontrollierte prospektive klinische Studien: v.a. WHI-Studie (WHI = Women's Health Initiative)), methodisch gleichwertige und vom Umfang her vergleichbare Studien fehlen in Deutschland.

Im Folgenden werden v.a. wesentlich Ergebnisse der so genannten WHI-Studie (Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Arm der derzeit aufgrund des Designs und der Fallzahl aussagefähigsten klinischen Studie) und prospektiver Kohortenstudien dargestellt.

Mögliche Indikationen einer Therapie mit Östrogenen im Klimakterium

Vasomotorische Symptome

Östrogene können Hitzewallungen lindern oder beseitigen. Dies ist durch zahlreiche plazebokontrollierte, doppelblinde Studien für z.B. > 1 mg Östradiol, > 25 µg Östradiol transdermal, oder > 0,3 mg konjugierte Östrogene gezeigt worden (Minimaldosen; ⁴⁷). Eine beeinträchtigte Stimmungslage (damit sind keine Depressionen gemeint) kann positiv beeinflusst werden. Eine Verbesserung der Lebensqualität, auch bei (jüngeren) Frauen, deren Hitzewallungen durch eine Östrogen-Gestagen-Therapie (WHI-Studie) gebessert wurden, wurde nicht gezeigt. Wenn Östrogene angewendet werden, soll dies mit der geringst möglichen Dosis geschehen und nur so lange wie der Nutzen die Risiken überwiegt⁶³.

Vaginale Symptomatik

Eine Östrogentherapie kann die Trockenheit der Scheide, die mit zunehmendem Alter häufiger wird, aber nicht obligat ist, und zu Dyspareunie führen kann, vermindern. Eine Verbesserung der Drang-, weniger der Stressinkontinenz durch Östrogene ist in kontrollierten mehrmonatigen Studien gezeigt worden⁵³. Diese Studienergebnisse kontrastieren mit denen umfangreicher Untersuchungen, in denen eine Östrogen-Gestagen-Therapie über Jahre angewendet wurde, die hier eine Zunahme von Inkontinenz beschrieben.²³ Dieses Ergebnis wurde auch in der Nurses Health Study (prospektive Beobachtungsstudie) gefunden (s.a. Nachtrag).

Fakultative Indikation

Osteoporoseprophylaxe

Viele klinische Studien zeigen, dass Östrogentherapie bei Frauen mit und ohne Osteoporose zu einem Anstieg der Knochendichte im Bereich von Wirbelsäule und Unterarm, weniger im Schenkelhals führt; vergleichbare Befunde ergeben sich für das Steroid Tibolon¹⁶. Beobachtungsstudien zeigen eine Reduktion von Schenkelhals-, Wirbelsäulen- und Radiusfrakturen durch Östrogentherapie^{49, 83, 57}. Die WHI-Studie ist die mit Abstand umfangreichste kontrollierte klinische Studie mit Fraktur als Endpunkt. Im medianen Zeitraum von 5,2 Jahren traten fünf Schenkelhalsfrakturen weniger pro 10.000 hormonell behandelten Frauen / Jahr im Vergleich zur Plazebogruppe auf (Hormontherapie: täglich konjugierte equine Östrogene 0,625 mg + Medroxyprogesteronazetat 2,5 mg;⁸⁶). Für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein identisch reduziertes Risiko. Im Östrogenarm der WHI-Studie wurden vergleichbare Senkungen des Frakturrisikos beschrieben⁷⁴. Diese Untersuchung erfasste erstmals im Kontext mit der primären Hypothese, den Nutzen einer Hormontherapie für die primäre Prävention koronarer Herzerkrankungen (KHK) nachzuweisen, die Häufigkeit von Karzinomen, Schlaganfall,

Thromboembolien und Frakturen. Erhöhte Risiken für Herzinfarkt und die Zunahme von Brustkrebs in der Hormongruppe führte zum vorzeitigen Abbruch des Östrogen-Gestagen-Studienarms, da diese Risiken höher bewertet wurden als der Nutzen der Hormontherapie (verminderte Risiken für Frakturen und kolorektale Karzinome) im Vergleich zu Placebo, auch bei den Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko⁹. Anders ausgedrückt: Eine Osteoporoseprophylaxe ist zwar erstmalig im Kontext einer umfangreichen Studie mit dem Endpunkt „Fraktur“ belegt, wird aber bei schon relativ kurzer Anwendung mit Risiken erkaufte. Seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ist im Mai 2004 eine Einschränkung der Indikation Osteoporoseprophylaxe erfolgt; eine Östrogentherapie soll nur noch bei erhöhtem Osteoporoserisiko und bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit pharmakologischer Alternativen angewendet werden⁶³.

Risiken

Mammakarzinom

Präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Östrogene und ihre Metabolite die Entwicklung des Mammakarzinoms fördern können. Östrogene, neueren Daten zufolge eher noch mehr Östrogen-Gestagen-Kombinationen, gehören zu epidemiologisch verifizierten Risikofaktoren. Eine Auswertung der Nurses Health Study legt nahe, dass inzidente Brustkrebsfälle nicht nur auf einen Selektionsfehler aufgrund durchgeführter Mammografien zurückgeführt werden können³⁹. Etliche Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zeigten, dass das Brustkrebsrisiko durch Östrogen-Gestagen-Therapien im Vergleich zur Östrogen-Monotherapie weiter gesteigert wird.¹ Offenbar wird die duktale Epithelproliferation durch Gestagene gefördert³². Die umfangreichste Metaanalyse epidemiologischer Studien zeigte ein mit der Therapiedauer ansteigendes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms¹³. Diese Analyse beruht überwiegend auf Studien zur Östrogentherapie mit konjugierten equinen Östrogenen in einer Dosis von 0,625 mg / Tag. In der WHI-Studie - Östrogen-Gestagen-Kombination - wurden acht zusätzliche Brustkrebsfälle / 10.000 Frauen / Jahr im Vergleich zur Placebogruppe diagnostiziert. Der Risikoanstieg war bei den Frauen mit der Studie vorangegangener Hormontherapie größer als bei denen, die erstmals eine Hormontherapie durchführten⁸⁶. Im Östrogenarm der WHI-Studie wurden innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 6,8 Jahren sieben Krebserkrankungen in der Hormongruppe *weniger* als in der Placebogruppe gefunden (jeweils auf 10.000 Frauen / Jahr berechnet; Tendenz nicht signifikant⁷⁴). Die Ergebnisse beider Arme der WHI-Studie stehen im Einklang mit der derzeit weltweit umfangreichsten prospektiven Observationsstudie, die einen Anstieg des relativen Risikos bei Frauen mit Östrogen-Gestagen-Präparaten, weniger bei denen mit Östrogenpräparaten und Tibolon, zeigte⁵². Erkenntnisse zu anderen als oralen Anwendungsformen sind limitiert, eine umfangreiche französische Kohortenstudie zeigte ebenfalls Unterschiede in den Risikoanstiegen von Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Therapien sowie Erhöhungen des relativen Risikos bereits in den ersten beiden Therapiejahren bei der Kombination parenteraler Östrogene mit synthetischen Gestagenen.¹⁹

Eine Bewertung der WHI-Ergebnisse, die von einer Übertragbarkeit auf andere Östrogen-Gestagen-Kombinationen ausgeht, legt nahe, dass sich bei 65- bis 69-jährigen Frauen, die im Durchschnitt für mehr als elf Jahre eine Östrogen-Gestagen-Therapie durchführen würden, das Brustkrebsrisiko verdoppeln könnte²⁶ und somit ein relevanter Anteil der Mammakarzinome in Deutschland mit einer Hormontherapie in Zusammenhang gebracht werden kann²⁵; Östrogen-Gestagen-Kombinationen sind die relativ häufigste Verordnungsform.⁶⁸

Viele Studien legen nahe, dass Mammakarzinome bei Hormonanwenderinnen eher östrogen-rezeptorpositiv sind, in einem früheren Tumorstadium diagnostiziert werden, und einen günstigeren histologischen Typus aufweisen; alles als prognostisch günstig geltende Faktoren. Eine weitere Publikation von Ergebnissen der WHI-Studie zeigte das Gegenteil: Tumorgöße, Nodalstatus und Metastasierung waren in der Östrogen-Gestagen-Gruppe ungünstiger¹⁰, Angaben aus dem Östrogenarm liegen derzeit nicht vor. Etliche umfangreiche epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Risikozunahme vorwiegend lobuläre Karzinome betrifft;^{59, 15, 60, 79} in der WHI-Studie wurden keine Unterschiede zwischen lobulären und duktalem Karzinomen bei vergleichsweise geringer Fallzahl gefunden.¹⁰

Endometriumkarzinom / Hyperplasie

Östrogene stimulieren das Endometrium. Sie können zu Hyperplasie und zu Endometriumkarzinom führen. Die regelmäßige Anwendung eines Gestagens bei nichthysterektomierten Frauen ist obligat⁷². Die zusätzliche monatliche Gabe von Gestagenen über mindestens zehn, besser zwölf bis 14 Tage ist erforderlich, um einen ansonsten regelhaft mit der Östrogenmonotherapie assoziierten Risikoanstieg aufzuheben⁴⁵. Sowohl in der WHI-Studie als auch in Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) mit jeweils identischer kombiniert kontinuierlicher Östrogen-Gestagen-Kombination zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen zwischen Hormon- und Placebogruppe.^{86, 37, 36} Auch die orale Anwendung von Östriol geht mit einer Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom einher⁸² und sollte daher, wenn nicht mit einem Gestagen kombiniert, vermieden werden.

Ovarialkarzinom

Das Risiko der Entwicklung des Ovarialkarzinoms ist nach langfristiger Hormontherapie möglicherweise ebenfalls erhöht, wie manche der neueren epidemiologischen Studien nahe legen⁶⁵. Der Anstieg dieser Erkrankung im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie war nicht signifikant.² Ergebnisse aus dem Östrogenarm der WHI-Studie sind bisher nicht publiziert worden.

Kolorektale Karzinome

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für das zweithäufigste Karzinom bei Frauen in Deutschland scheint bei langfristig bestehender Östrogentherapie vermindert zu sein⁵⁴. Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie wurden sechs kolorektale Karzinome weniger pro 10.000 hormonell behandelte Frauen / Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe gefunden⁸⁶, im Östrogenarm gab es keine Unterschiede zwischen Placebo- und Hormongruppe⁷⁴. Hinsichtlich der Progredienz ergeben sich Parallelen zum Mammakarzinom; die kolorektalen Karzinome in der Östrogen-Gestagen-Gruppe waren bei Diagnosestellung weiter fortgeschritten im Vergleich der zur Placebogruppe hinsichtlich der Prognosefaktoren.¹¹

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Primärprävention der koronaren Herzerkrankung

Östrogene üben vielfältige genomische und nicht-genomische Wirkungen an Blutgefäßen aus. U.a. sind Effekte auf Hämostase / Fibrinolyse, Stickstoffmonoxid-, Endothel-, Lipid-, Kohlenhydrat- und Homocysteinstoffwechsel, Herzmuskelfunktion und Gefäßtonus, und Interaktionen mit zahlreichen Zytokinen, C-reaktives Protein (CRP), Adhäsionsmolekülen und Osteoprotegerin beschrieben.^{50, 62} Östrogene wurden in der Vergangenheit nicht zuletzt wegen dieser Studienlage aufgrund einer sich auf zahlreiche Beobachtungsstudien (u.a. die Nurses Health Study) sowie Arbeiten mit Surrogatparametern⁷⁵ stützenden Datenlage auch zur Kardioprotektion empfohlen. Epidemiologische Daten zeigen zwar, dass es einen alterskorrelierten Anstieg des koronaren Risikos bei Frauen gibt; ein Effekt der Menopause lässt sich jedoch nicht zeigen.^{84, 77, 5}

Bisher ergaben Metaanalysen, dass Östrogene das relative Risiko für KHK senken.⁶ Werden Studien geringerer methodischer Qualität ausgeschlossen, ergibt sich ein anderes Bild, wenn weiterhin für Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Cholesterinkonzentration, Rauchen, Alkoholgenuss, Ausbildung, sozioökonomischer Status und körperliche Bewegung adjustiert wurde. Es zeigte sich dann, dass das relative Risiko für KHK 1,07 betrug (Konfidenzintervall (KI) 0,79 - 1,48) und sich nicht von dem von Frauen ohne Hormontherapie unterscheidet.³⁸ Diese Analyse schloss noch nicht die Ergebnisse des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie ein, deren primärer Endpunkt die Häufigkeit von KHK bei Frauen war. Es zeigte sich, dass das relative Risiko für KHK (tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte) mit 1,29 erhöht war (KI 1,02 - 1,63). In absoluten Risiken ausgedrückt, traten sieben zusätzliche Herzerkrankungen pro 10.000 hormonell behandelten Frauen / Jahr im Vergleich zur Placebogruppe auf.⁸⁶ Eine nachfolgende Analyse des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie bestätigte, dass in der Hormongruppe zumindest in den ersten fünf Jahren das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko erhöht war.⁴⁸

Hinsichtlich einiger Risikofaktoren wie „body mass index“ und Nikotinabusus zeigt eine Analyse aus einer deutschen Kohortenstudie, dass viele Frauen mit Übergewicht und Raucherinnen eine seit mehr als zehn Jahren eine Hormontherapie durchführen.⁴⁶ Die anamnestischen Angaben korrelieren durchaus mit denen aus der WHI-Studie (Östrogen-Gestagen-Arm).

Im Östrogenarm der WHI-Studie wurde innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 6,8 Jahren keine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos gefunden.⁷⁴ Somit deutet sich hier wie beim Mammakarzinom eine Dichotomie der Ergebnisse zwischen dem Östrogen-Gestagen- und dem Östrogenarm an.

Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung

Einige Observationsstudien hatten ebenfalls nahe gelegt, dass Östrogene protektiv sein könnten. Die HERS war die erste doppelblinde plazebokontrollierte prospektive Studie zur Evaluation einer bestimmten Östrogen-Gestagen-Therapie (0,625 mg konjugierte equine Östrogene + 2,5 mg Medroxy|pro|gesteron(acetat) für die Sekundärprävention bei manifester KHK (Z. n. Myokardinfarkt, perkutane Angioplastie, Bypassoperation). Die primären Endpunkte waren nicht-tödliche Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle. Nach vorzeitiger Beendigung der Studie nach vier Jahren ergaben sich keine Unterschiede zwischen Hormon- und Plazebogruppe (37). Die Ergebnisse der offen weitergeführten HERS-Studie zeigten nach im Median 6,8 Jahren im Kern gleiche Ergebnisse (24). Weitere Auswertungen zeigten, dass keine Subgruppe von der Hormontherapie profitierte (21). Eine im Design der HERS-Studie ähnliche Untersuchung (Östradiolvalerat 2 mg / Tag ohne Gestagen) erbrachte im Kern identische Ergebnisse (73).

Die Auswertung der WHI-Studie (Östrogen-Gestagen-Arm) zeigte auch, dass 400 der 16.608 Frauen anamnestiche Befunde aufwiesen, die im Sinn einer kardiovaskulären Vorerkrankung zu werten sind und daher im Kontext der Sekundärprophylaxe diskutiert werden sollten. Das relative Risiko für KHK war bei Frauen mit Herzinfarkt in fast identischer Weise erhöht wie bei denen ohne diese Anamnese.⁸⁶ Im Östrogenarm wurden ebenfalls Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (4,1 % der Gesamtgruppe) eingeschlossen.

Eine kleine (n = 255) randomisierte prospektive 2,5-jährige Studie bei Frauen mit Herzerkrankungen, die mit einer transdermalen Therapie behandelt wurden (Östradiol / Norethisteronazetat, Kontrollgruppe: keine Therapie, nicht doppelblind), zeigte eine nicht-signifikante Erhöhung für die primären Endpunkte Angina, Herzinfarkt, oder kardial bedingte Todesfälle in der Hormongruppe (Relatives Risiko (RR) 1,29, KI 0,84-1,95)¹².

Zur kardiovaskulären Prävention sollten Maßnahmen eingesetzt werden, deren Wirksamkeit belegt oder zumindest wahrscheinlich ist, ohne selbst weitere Risiken hinzuzufügen.^{58, 71} Dazu zählen ausreichende körperliche Aktivität, Anstreben von Normalgewicht, Behandlung von Blutdruckerhöhung und Dyslipidämie, optimale Einstellung eines Diabetes mellitus und Tabakentwöhnung.^{30, 56}

Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls

Beobachtungsstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse im Kontext der Primärprävention.⁴⁴ Den Ergebnissen einer Metaanalyse zufolge sind Schlaganfälle häufiger bei Frauen, die Hormone angewendet hatten.⁵⁷ In der WHI-Studie traten nicht-tödliche Schlaganfälle signifikant vermehrt auf: Acht zusätzliche Schlaganfälle pro 10.000 hormonell behandelte Frauen / Jahr im Vergleich zur Plazebogruppe.⁸⁶ Die meisten Schlaganfälle waren ischämischen Ursprungs.⁸¹ Der Östrogenarm der WHI-Studie wurde wegen eines erhöhten Schlaganfallrisikos ebenfalls vorzeitig beendet: Zwölf zusätzliche Schlaganfälle pro 10.000 hormonell behandelte Frauen / Jahr im Vergleich zur Plazebogruppe.⁷⁴ Östrogene als Monotherapie sind nicht zur Sekundärprävention geeignet, gezeigt in einer kleineren plazebokontrollierten Studie (Östradiol 1 mg / Tag)⁸⁰. Zur Verhinderung von Schlaganfällen sei auf die Möglichkeiten der Risikoreduktion wie bei kardiovaskulären Erkrankungen verwiesen.

Thromboembolie

Venöse Thromboembolien treten bei Frauen im Alter zwischen 50 bis 79 mit einer Prävalenz von etwa 1,3 Ereignissen / 10.000 im Jahr auf.⁶¹ Eine Metaanalyse zeigte, dass eine Hormontherapie das relative Risiko etwa verdoppelt⁵¹ und bei genetischer Disposition wie der APC-Resistenz (APC = aktiviertes Protein C; Faktor V Leiden-Punktmutation), die bei 2 bis 7 % der Frauen und Männern beschrieben wurde, wird ein Anstieg um den Faktor 15 angegeben.⁶⁶ Im ersten Therapiejahr ist das Thromboserisiko stärker ausgeprägt und vermindert sich im Laufe der Zeit. In einer nichtpopulationsbasierten Fall-Kontroll-Studie wurde bei transdermaler Östrogenanwendung im Gegensatz zu oraler Östrogen Therapie kein erhöhtes relatives Risiko für Thromboembolien gefunden.⁶⁷ Insgesamt ist die Studienlage nicht hinreichend, um das vielleicht geringere Risiko parenteraler Applikationsformen derzeit beurteilen zu können. Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-

Studie traten venöse Thromboembolien / Lungenembolien signifikant vermehrt auf: Zehn zusätzliche Thrombosen und acht zusätzliche Lungenembolien pro 10.000 hormonell behandelte Frauen / Jahr im Vergleich zur Placebogruppe (Inzidenz HR: 2,11, KI 1,58-2,82; HR = Hazard ratio)^{86, 14}, im Östrogenarm waren dies sechs zusätzliche Thrombosen und drei zusätzliche Lungenembolien pro 10.000 hormonell behandelte Frauen / Jahr im Vergleich zur Placebogruppe (Inzidenz HR: 1,33, KI 0,99-1,79)⁷⁴.

In der HERS-Studie wurde ebenfalls ein Risikoanstieg für Thrombosen in der Östrogen-Gestagen-Gruppe gefunden, die Zunahme der Lungenembolien war nicht signifikant.³⁶ Eine kleinere kontrollierte Studie bei Frauen mit Thromboseanamnese wurde vorzeitig beendet, da vermehrt Thrombosen in der Hormongruppe (Östradiol + Norethisteronazetat oral, täglich) auftraten.^{33, 34} Eine weitere doppelblinde placebokontrollierte Studie brachte analoge Ergebnisse, auch wenn aufgrund der Fallzahl keine signifikanten Ergebnisse beschrieben wurden.¹²

Kognitive Effekte

Eine umfangreiche, weitgehend parallel zur WHI-Studie durchgeführte placebokontrollierte Studie (WHIMS) zeigt im Gegensatz zu etlichen Observationsstudien,⁴³ dass eine Östrogen-Gestagen-Therapie (das gleiche Medikament wie in der WHI-Studie) nicht zu einer Verbesserung kognitiver Partialfunktionen⁶⁴ und zu einer Verminderung des relativen Risikos für M. Alzheimer führt⁶⁹, sondern im Gegenteil die Wahrscheinlichkeit der Diagnose M. Alzheimer erhöht wurde. Im Östrogenarm dieser Studie wurde keine Reduktion von Demenzdiagnosen⁷⁰ und keine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten im Vergleich zur Placebogruppe ermittelt.

Gallenblasenerkrankungen

Diese sind der HERS^{37, 36} und Beobachtungsstudien zufolge bei mit Hormonen behandelten als bei unbehandelten Frauen⁵⁷. Offenbar bewirken konjugierte equine Östrogene, dass die Synthese von Gallensäuren gehemmt wird; auch transdermales Östradiol kann Veränderungen induzieren, die einer Gallensteinbildung Vorschub leisten⁷⁸ (s.a. Nachtrag).

Kontraindikationen in speziellen Situationen

Ein Mammakarzinom ist eine Kontraindikation für eine Hormontherapie; hinsichtlich des Umgangs mit Hormontherapie sei auf Konsensusempfehlungen verwiesen¹⁷. Ergebnisse aus zwei eher kleinen, aber kontrollierten, klinischen Studien in Schweden zeigten nach gemeinsamer Auswertung, dass die Rezidivrate bei Frauen mit bestehendem Brustkrebs, die wegen Wechseljahrsbeschwerden eine Hormontherapie anwendeten, erhöht ist.³⁵ Retrospektive Beobachtungsstudien hatten das Gegenteil nahe gelegt.

Die Studienlage ist für eine etwaige Hormontherapie nach Endometriumkarzinom sehr unzureichend. Konkrete Hinweise fehlen, dass eine Östrogentherapie, die bei Frauen in Stadium I oder II begonnen wurde, die weitere Prognose verschlechtert.

Nicht belegte Indikationen

Eine Hormontherapie ist nicht geeignet, um die Alterung der Haut, Faltenbildung, Haarausfall oder Trockenheit der Augen zu behandeln sowie als negativ empfundene Veränderungen der Sexualität zu verbessern, da entsprechende kontrollierte Studien mit geeigneten, validen Endpunkten fehlen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bessert sich nicht durch eine Sexualhormontherapie (s. „Vasomotorische Symptome“). Inkontinenz ist keine Behandlungsindikation (s. „Urogenitale Symptomatik“).

Alternativen und zur postmenopausalen Östrogentherapie

Zunehmend werden Extrakte von Isoflavonen⁷⁶ und Soja, weniger von Rotklee, in klinischen Studien auf ihre Tauglichkeit zur Therapie von Wechseljahrsbeschwerden geprüft²¹. Kontrollierte Studien, die überwiegend nur für wenige Wochen bis selten sechs Monate durchgeführt wurden, zeigen meistens negative Ergebnisse. Eine Metaanalyse zur Beurteilung eines Extrakts aus der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) kommt zu dem Schluss, dass ein überzeugender Beweis durch entsprechende randomisierte kontrollierte Studien nicht erbracht wurde⁸. Auch die Analyse klinischer Studien zu Rotklee (*Trifolium pratense*) erbrachte keinen Beleg für eine Wirksamkeit bei menopausalen

Symptomen²¹. Daher können zumindest zurzeit die als Nahrungsergänzungsmittel erhältlichen Phyto-Östrogene und auch Cimicifuga-Extrakte nicht als gleichwertige Alternative zur Östrogentherapie hinsichtlich der Therapie vasomotorischer Beschwerden angesehen werden, dies nicht nur wegen der Studienlage⁴¹, sondern auch so lange keine hinreichenden Daten zur Sicherheit vorliegen⁵⁵. Für Therapien wie Akupunktur⁴², Verhaltens- und Entspannungstherapie³⁹, gymnastische Übungen²⁸ und Reflexzonenmassage⁸⁵ besteht keine gesicherte Evidenz.

Zusammenfassung

Der mit „Wechseljahre“ bezeichnete Abschnitt in der Lebensmitte von Frauen stellt eine natürliche Lebensphase dar. Er kann mit Beschwerden einhergehen, die mit einer Östrogentherapie behandelt werden können. Hitzewallungen sowie genitale Trockenheit können Indikationen dieser Östrogentherapie sein, sofern seitens der Frauen eine Behandlungsnotwendigkeit aufgrund stark eingeschränkter Lebensqualität gesehen wird. Wie viele Frauen in Deutschland Beschwerden in der Lebensmitte haben, die mit hinreichender Sicherheit den „Wechseljahren“ zugeschrieben werden können und damit potentiell von einer Östrogentherapie profitieren könnten, ist aufgrund nicht vorhandener, populationsbasierter Daten aus Untersuchungen mit validierten Instrumenten zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht genauer abzuschätzen. Eine Östrogentherapie zur Prävention einer Osteoporose ist aufgrund der kurz- und langfristig bestehenden Risiken der Hormontherapie nur noch in Ausnahmefällen möglich.

Eine ergebnisoffene Information von Frauen zu Effekten von Sexualhormonen in der Lebensmitte muss die bisherigen Ergebnisse der WHI und anderer kontrollierter prospektiver klinischer Studien mit Endpunkten berücksichtigen. Die Entscheidung über eine Therapie kann letztendlich nur von den Frauen nach eingehender Beratung zu Nutzen - v.a. Hitzewallungen genitale Trockenheit, geringeres Frakturrisiko - und Risiken - Thromboembolie, Schlaganfall, Brustkrebs, Herzinfarkt - getroffen werden. Wenn auch die genannten Risiken als klein angesehen werden können, ist die Größenordnung des Nutzens im Vergleich als noch kleiner zu bewerten. Die Information von Frauen muss auch die Option „keine Pharmakotherapie“ und eine Beratung zu evidenzbasierten Maßnahmen der Prävention von Erkrankungen, die bei Frauen mit dem Alter häufiger werden, einschließen. Die Einstellung beratender Ärztinnen und Ärzte zur Hormontherapie sowie die Aussagen von Medien spielen eine wesentliche Rolle für das tatsächliche Anwendungsverhalten von Hormontherapie bei Frauen in Deutschland nach der WHI-Studie (populationsbasierte Befragung).

Nachtrag

Das National Institute of Health stellte im März 2005 seine Bewertung der Evidenz (epidemiologische Studien, kontrollierte klinische Studien) vor. Die Forderung nach einer „Demedikalisierung der Menopause“ war Kernergebnis des Berichts eines Panels von Expertinnen und Experten (<http://consensus.nih.gov/ta/025/025MenopauseINTROpostconf.htm>).

Zwischenzeitlich publizierte Ergebnisse aus beiden Armen der WHI-Studie zeigen, dass das Risiko für Inkontinenzsymptome bei Frauen nach einjähriger Hormontherapie größer war als in den Placeboarmen.⁸⁷

Gallenblasenerkrankungen und die Wahrscheinlichkeit einer Cholecystektomie waren in beiden Armen der WHI-Studie im Vergleich zu Placebo erhöht, mehr in der Östrogen- als in der Östrogen-Gestagen-Gruppe.⁸⁸

Tabelle 1: Informationsmöglichkeiten.

Informationen für Ärztinnen und Ärzte

Hormontherapie im Klimakterium (Kurz- und Langfassung)

<http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>

Informationen speziell für Frauen in der Lebensmitte

Wechseljahre und Hormontherapie

Informationsbroschüre des BMGS

http://www.bmgs.bund.de/deu/txt/aktuelles/pm/bmgs04/5150_5208.cfm

Stiftung Warentest

Handbuch Medikamente, 2004, Kapitel Sexualhormonsystem

Handbuch Selbstmedikation, 2002, Kapitel Beschwerden in den Wechseljahren

Literatur

1. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD: **Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer**. File Inventory, Systematic Evidence Review Number 14. August 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/prev/hrtbcinv.htm>
2. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M et al. **Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures**. In: JAMA (2003), 290, S. 1739-1748.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Hormontherapie im Klimakterium, 2003**. www.akdae.de
4. Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM, Ganz PA, Ory M: **Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychological and demographic factors**. In: Qual Life Res (2004). 13, S. 933-956.
5. Barrett-Connor E: **Cardiovascular endocrinology: an epidemiologist looks at hormones and heart disease in women**. In: J Clin Endocrinol Metab. (2003), 88, S. 4031-4042.
6. Barrett-Connor E, Grady D: **Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations**. In: Ann Rev Public Health (1998), 19, S. 55-72.
7. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C et al.: **Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause**. In: Frauenarzt (2003), 44, S. 138-141.
8. Borrelli F, Ernst E: **Cimicifuga racemosa: a systematic review of its clinical efficacy**. In: Eur J Clin Pharmacol (2002), 58, S. 235-241.
9. Cauley JA, Robins J, Chen Z et al.: **Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial**. In: JAMA (2003), 290, S. 1729-1738.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: **Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women**. In: JAMA (2003), 289, S. 3243-3253.
11. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ et al.: **Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women**. In: New Eng J Med (2004), 350, S. 991-1004.
12. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM: **A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study**. In: Brit J Obstet Gynaecol (2002), 109, S. 1056-1062.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: **Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52. 705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer**. In: Lancet (1997), 350, S. 1047-1059.
14. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS et al.: **Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis**. In: JAMA (2004), 292, S. 1573-1580.
15. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al.: **Relation of regimes of combined hormone replacement therapy of lobular, ductal, and other histologic types of breast cancer**. In: Cancer (2002), 95, S. 2455-2464.

16. Dören M, Nilsson JA, Johnell O: **Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis.** In: Hum Reprod (2003), 18, S. 1737-1746.
17. Emons G, Beckmann MW, Bock K et al.: **Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Hormonsubstitution nach Mammakarzinom.** In: Gynäkologe (2002), 35, S. 1114-1116.
18. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB: **Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study.** In: JAMA (2004), 291, S. 2959-2568.
19. Fournier A, Berrino F, Riboli F, Avenel V, Clavel-Chapelon F: **Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.** In: Int J Cancer (2004), 114; S. 448–454.
20. Freedman RR, Woodward S: **Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring.** In: Am J Obstet Gynecol (1992), 167, S. 436-439.
21. Fugh-Berman A, Kronenberg F: **Red clover (Trifolium pratense) for menopausal women: current status of knowledge.** In: Menopause (2001), 8, S. 333-337.
22. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M et al.: **Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.** In: Circulation (2002), 105, S. 917-922.
23. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T: **The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study.** In: Obstet Gynecol (2001), 97; S. 16-20.
24. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. for the HERS Research Group: **Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen / progestin Replacement Study follow-up (HERS II).** In: JAMA (2002), 288: S. 49-57.
25. Greiser E: **Hormonersatztherapie und erhöhtes Risiko für Mamma-Ca und Endometrium-Ca in Deutschland.** In: J Menopause (2001), 2, S. 59-64.
26. Greiser E, Steding C, Giersiepen K, Janhsen K: **WHI Breast Cancer Results and Public Health Concern.** In: BMJ (2002), 325, S. 1243.
27. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC: **Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence.** In: Obstet Gynecol (2004), 103, S. 254-260.
28. Hammar M, Berg G, Lindgren R: **Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flashes ?** In: Acta Obstet Gynecol Scand (1990), 69, S. 409-412.
29. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE et al.: **Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.** In: N Engl J Med (2003), 348, S. 1839-1854.
30. Heart Protection Study Collaborative Group: **MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet (2002), 360, S. 7-22.
31. Heitmann C, Greiser E, Dören M: **The impact of the Women's Health Initiative randomized controlled trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany.** In: Menopause (2005), im Druck.
32. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR et al.: **Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast.** In: J Clin Endocrinol Metab (1999), 84, S. 4559-4565.
33. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM: **Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study.** In: Thromb Haemost (1999), 82, S. 1218-1221.
34. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM: **Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the**

- randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET).** In: *Thromb Haemost* (2000), 84, S. 961-967.
35. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees: **HABITS (Hormonal replacement therapy after breast cancer – its it safe ?), a randomised comparison: trial stopped.** In: *Lancet* (2004) 363, S. 453-455.
 36. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. for the HERS Research Group: **Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy.** In: *JAMA* (2002), 288, S. 58-66.
 37. Hulley S, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS) Research Group: **Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart disease in Postmenopausal Women.** In: *JAMA* (1998), 280, S. 605-613.
 38. Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC: **Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease.** In: *Ann Int Med* (2002), 137, S. 273-284.
 39. Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R: **The effects of relaxation response training on menopausal symptoms.** In: *J Psychosomat Obstet Gynecol* (1996), 17, S. 202-207.
 40. Joffe MM, Byrne C, Colditz GA: **Postmenopausal hormone use, screening, and breast cancer: characterization and control of a bias.** In: *Epidemiology* (2001), 12, S. 429-438.
 41. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ: **Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review.** In: *Obstet Gynecol* (2004), 104, S. 824-836.
 42. Kronenberg F: **Giving hot flushes the cold shoulder – without drugs.** In: *Menopause Management* (1993), 2, S. 20-27.
 43. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK et al.: **Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis.** In: *JAMA* (2001), 285, S. 1489-1499.
 44. Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM et al.: **Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women.** In: *Arch Int Med* (2002), 162, S. 1954-1960.
 45. Lethaby A, Farquhar S, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D: **Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review).** In: *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2), CD 000402.
 46. Löwel H, Heier M, Schneider A et al.: **Hormontherapie (II): Vergleiche sind zulässig.** In: *Deutsches Ärzteblatt* (2003), 100, S. A-2561-A-2561-2.
 47. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: **Oral oestrogen and combined oestrogen / progestogens therapy versus placebo for hot flushes. (Cochrane Review).** In: *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (4); CD 002978.
 48. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al.: **Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease.** In: *New Engl J Med* (2003), 349, S. 523-534.
 49. Marcus R, Wong M, Heath III, H, Stock JL: **Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in Large Clinical Trials with Fracture as an Endpoint.** In: *Endocrine Reviews* (2002), 23, S. 16-37.
 50. Mendelsohn ME, Karas RH: **The protective effects of estrogen on the cardiovascular system.** In: *N Engl J Med* (1999), 340, S. 1801-1811.
 51. Miller J, Chan BKS, Nelson HD: **Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force.** In: *Ann Int Med* (2002), 136, S. 680-690.
 52. Million Women Study Collaborators: **Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.** In: *Lancet* (2003), 362, S. 419-427.
 53. Moehrer B, Hextall A, Jackson S: **Oestrogens for urinary incontinence in women. (Cochrane Review).** In: *Cochrane Library*, Issue 2, 2003, Oxford: Update Software.
 54. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL: **Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis.** In: *Obstet Gynecol* (1999), 93, S. 880-888.
 55. National Center for Complimentary Medicine (2002): **Alternative Therapies for Managing Menopausal Symptoms.** <http://nccam.nih.gov/health/alerts/menopause/>

56. National Heart, Lung, and Blood Institute; Office of Research on Women's Health; National Institute of Health; and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation: **International Position Paper on Women's Health and Menopause: a comprehensive approach**. NIH publication No. 02-3284, July 2002.
57. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: **Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review**. In: JAMA (2002), 288, S. 872-881.
58. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Dören M, Skouby SO: **Results from WHI and HERS II – implications for women and the prescriber of HRT**. In: Maturitas (2002), 42, S.255-258.
59. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, et al.: **Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk**. In: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2002), 11, S. 593-600.
60. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al.: **Detection method and breast carcinoma histology**. In: Cancer (2002), 95, S. 470-477.
61. Perez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A: **Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study**. In: BMJ (1997), 314, S. 796-800.
62. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al.: **Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease**. In: JAMA (2002), 288, S. 980-987.
63. **Pressemitteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte v. 06.05.2004**. http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?more=0410.php
64. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al; The WHIMS investigators: **Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the The Women's Health Initiative Memory Study randomised controlled trial**. In: JAMA (2003), 289, S. 2663-2672.
65. Risch HA: **Homone replacement therapy and the risk of ovarian cancer**. In: Gynaecol Oncol (2002), 86, S. 115-117.
66. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A et al.: **Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis**. In: Br J Haematol (2002), 116, S. 851-854.
67. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group: **Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk**. In: Lancet (2003), 362, S. 428-432.
68. Schwabe U, Rabe T: **Sexualhormone**. In: Schwabe, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2003. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2003, S. 776-798.
69. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al.: **Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial**. In: JAMA (2003), 289, S. 2651-2662.
70. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS et al.: **Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study**. In: JAMA (2004), 291, S. 2947-2958.
71. Solomon CG, Dluhy RG: **Rethinking postmenopausal hormone therapy**. In: New Engl J Med (2003), 348, S. 579-580.
72. Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft: **Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Gegenwärtiger Erkenntnisstand**. In: J Menopause (2000), Suppl 1, S. 1-12.
73. The ESPRIT team: **Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial**. In: Lancet (2002), 360, S. 2001-2008.
74. The Women's Health Initiative Steering Committee: **Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial**. In: JAMA (2004), 291, S. 1701-1712.
75. The Writing Group for the PEPI Trial: **Effects of oestrogen or estrogen / progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen / progestin Interventions (PEPI) Trial**. In: JAMA (1995), 273, S. 199-208.

76. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K et al.: **Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial.** In: JAMA (2003), 290, S. 207-214.
77. Tunstall-Pedoe H: **Myth and paradox of coronary risk and the menopause.** In: Lancet (1998), 351. S. 1425-1427.
78. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, Judd HL: **Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women.** In: J Clin Endocrinol Metab (1998), 83, S. 410-414.
79. Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G et al.: **Important increase of invasive lobular breast cancer in Geneva, Switzerland.** In: Int J Cancer (2003), 104, S. 778-781.
80. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: **A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke.** In: N Engl J Med (2001), 345, S. 1243-1249.
81. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al.: **Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative; a randomised trial.** In: JAMA (2003), 289, S. 2673-2684.
82. Weiderpass E, Baron JA, Adami H-O et al.: **Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study.** In: Lancet (1999), 353, S. 1824-1828.
83. Wells G, Tugwell P, Shea B et al.: **Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women.** In: Endocrine Reviews (2002), 23, S. 529-539.
84. **WHO Scientific Group on Research on The Menopause:** WHO technical report series 866, Geneva, Switzerland, 1996.
85. Williamson J, White A, Hart A et al.: **Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms.** In: Brit J Obstet Gynaecol (2002), 109, S. 1050-1055.
86. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: **Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.** In: JAMA (2002), 288, S. 321-333.
87. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al.: **Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence.** In: JAMA (2005), 293, S. 935-948.
88. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al.: **Effect of estrogen therapy on gallbladder disease.** In: JAMA (2005), 293, S. 330-339.

Aus- und Weiterbildung

HTA in der Politik: nationale und internationale Situation und Strukturen

Prof. Dr. Reinhard Busse

Health Technology Assessment

[...] a form of **policy research** that systematically examines short- and long-term consequences –in terms of health and resource use– of the application of a health technology [...] The goal of HTA is to provide input to **decision making in policy** and practice. (Henshall et al. 1997)

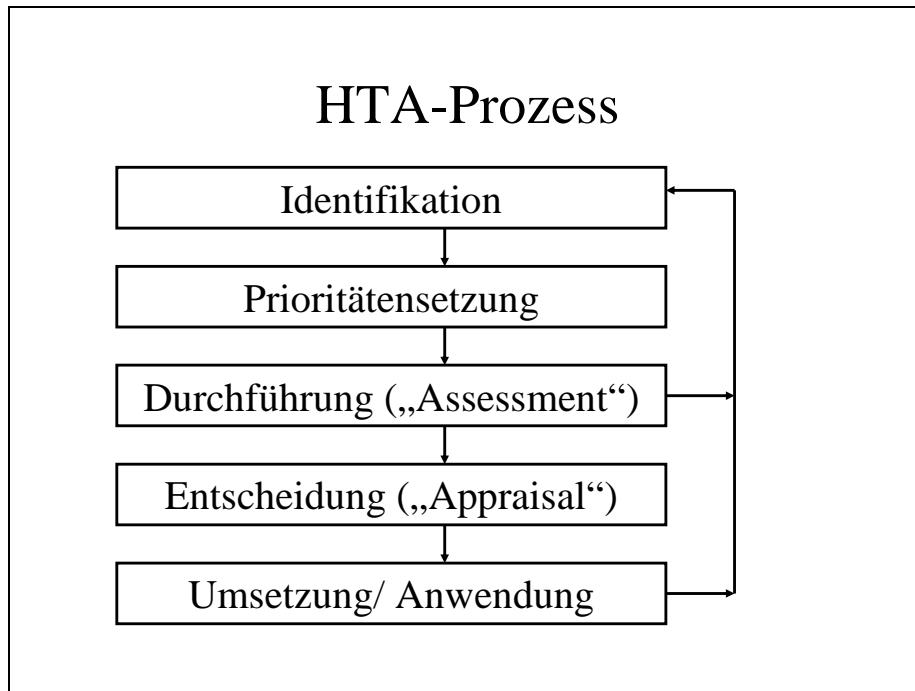
Health Technology Assessment

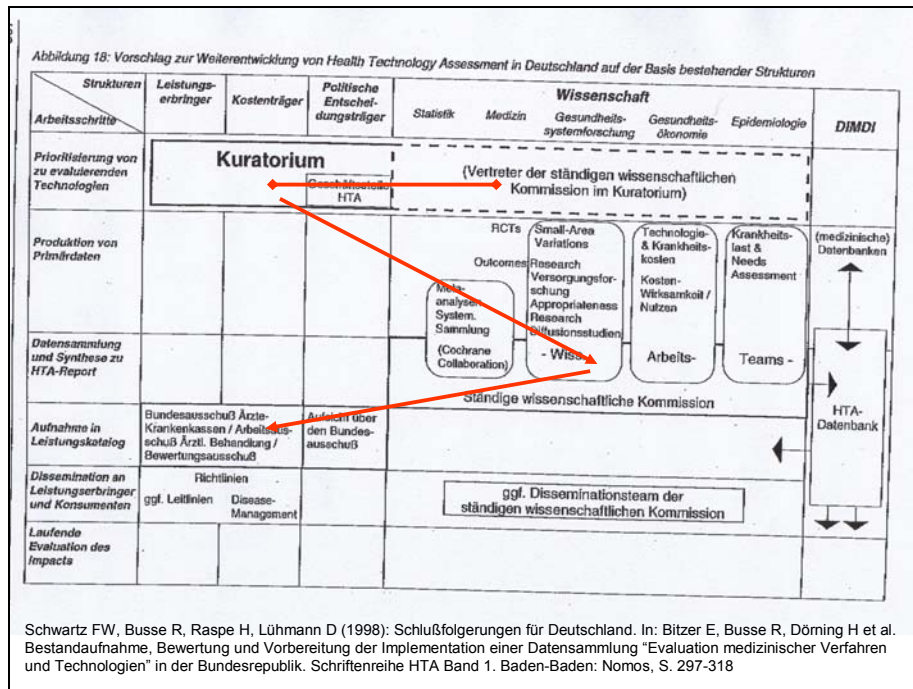
[...] a form of **policy research** that systematically examines short- and long-term consequences –in terms of health and resource use– of the application of a health technology [...] The goal of HTA is to **provide input** to decision making in policy and practice. (Henshall et al. 1997)

HTA und Politik

- Ist HTA Wissenschaft oder Politik?
- Ist HTA Wissenschaft und Politik?
(*Wenn ja, wer sollte dann das Sagen haben?*)
- Ist HTA Wissenschaft in der Politik?
- Ist HTA Wissenschaft für Politik?
- (*Und wer ist eigentlich „die Politik“?
Ministerium, Zahler, Leistungserbringer?*)

- Richtig falsch ist keine Überlegung ...
- ... es kommt jedoch darauf an, welche Stufe des HTA-Prozesses wir meinen ...
- ... und in welchem System wir uns befinden.





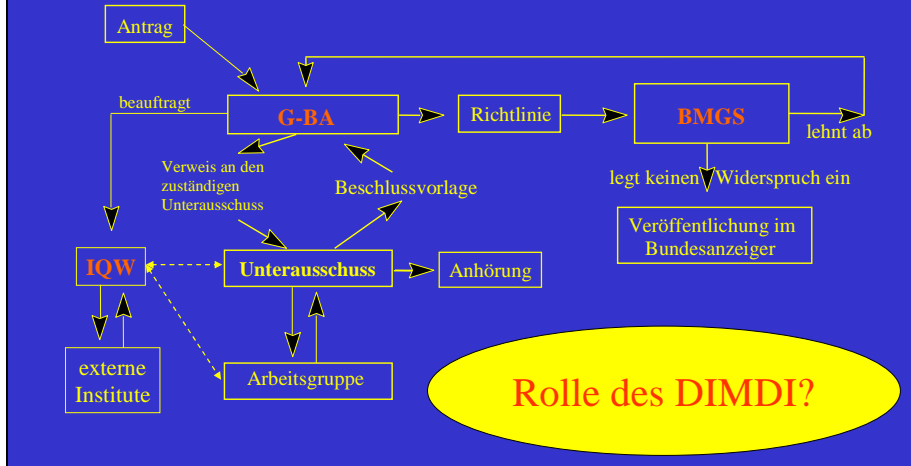
Eine vereinfachte Systematik europäischer Gesundheitssysteme

- Steuerfinanziert, zentral:
England & Wales, Norwegen, Portugal
- Steuerfinanziert, dezentral:
Schweden, Finnland, Dänemark, Spanien, Italien
- GKV, starke Selbstverwaltung:
Deutschland, Österreich, Belgien, Luxemburg
- GKV, schwache Selbstverwaltung:
Niederlande, Frankreich, Schweiz

Country	HTA Institutions	General role of HTA	Linkage to clinical practice /EBM/Guidelines
France	national agency: ANAES for HTA and accreditation of hospitals	HTA takes an important role in almost all health policy process. Accreditation of services and devices relies on HTA	Explicit aim of ANAES is also to develop and disseminate clinical practice guidelines for France and to promote consensus on best practice.
Germany	national HTA agency since 2001: DAHTA@DIMDI; since 2004 Institute for Quality and Efficiency in Health Care	Growing HTA activities (among the decision-makers) and influence, especially concerning coverage decisions in ambulatory care; impact of DAHTA reports weak	Explicit aim of developing clinical practice guidelines.
Greece	No formal programme or HTA institutions	HTA seems to have little impact yet	No clear mission here
Ireland	No formal programme or HTA institutions	Growing interest on HTA but yet no impact	
Italy	No institution or programme. Some HTA research conducted by universities and private companies in an uncoordinated way.	Little impact of HTA yet but growing interest	

Country	HTA Institutions	General role of HTA	Linkage to clinical practice /EBM/Guidelines
Luxembourg	Department within the Ministry of Health dealing with HTA.	Interest of HTA is growing but impact is little to none	
Netherlands	National fund for HTA, Dutch Research Council, several academic programmes	HTA recognised tool for decision making, some coverage decisions are based on HTA.	Explicit mission to develop guidelines for best-practice.
Portugal	HTA institution is being planned	HTA plays little role yet, growing interest of decision makers, physicians have a negative attitude towards evaluation	Physicians show a negative attitude towards evaluation.
Spain	Agencies of autonomous regions (CAHTA, OSTEBA, AETSA, UETS) and at national level (AETS).	HTA is a recognised tool and informs the policy making process	HTA institutions are explicitly commissioned
Sweden	National agency: SBU	HTA is involved in the decision making process, impact still growing	Involvement in elaboration of guidelines is given but not a clear task
Switzerland	Department within Ministry of Health	Coverage policy is explicitly based on HTA.	
UK	NICE issues guidance based on HTA, national HTA programme since 1993	High activity level of HTA, however concerns about impact on decision making still exist.	Guidance on best practice is an explicit aim of NICE.

HTA in Deutschland in Zeiten von G-BA und IQWiG: Haben wir die richtige Balance?



Alberta Heritage Foundation for Medical Research

A Study of the Impact of 2000-2001 HTA Products

Prepared by:
TurnKey Management

January 2002

IP-11 Information Paper

Leitthema: Health Technology Assessment

H. Sigmund - F. & Kristensen
Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment

Hilft HTA dem Gesundheitswesen und der Gesundheitspolitik?

Frage: ... etablierten HTA-Institution – ... Zentrum für Evaluation und HTA

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Informationssystem Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland

Der Einfluss von HTA-Berichten auf die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung.

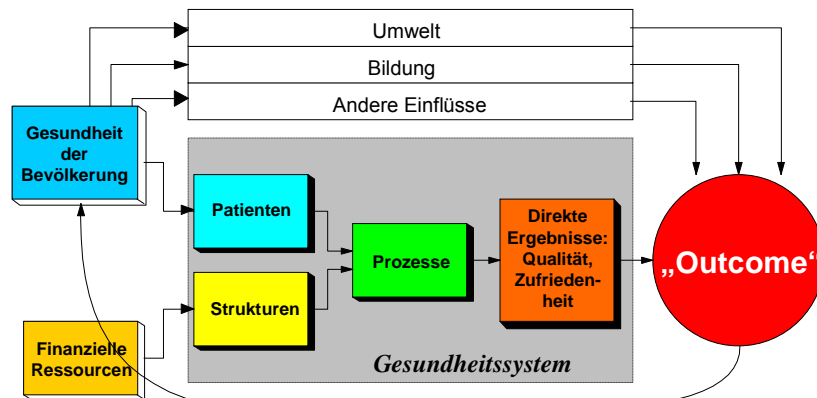
Eine systematische Übersichtsarbeit

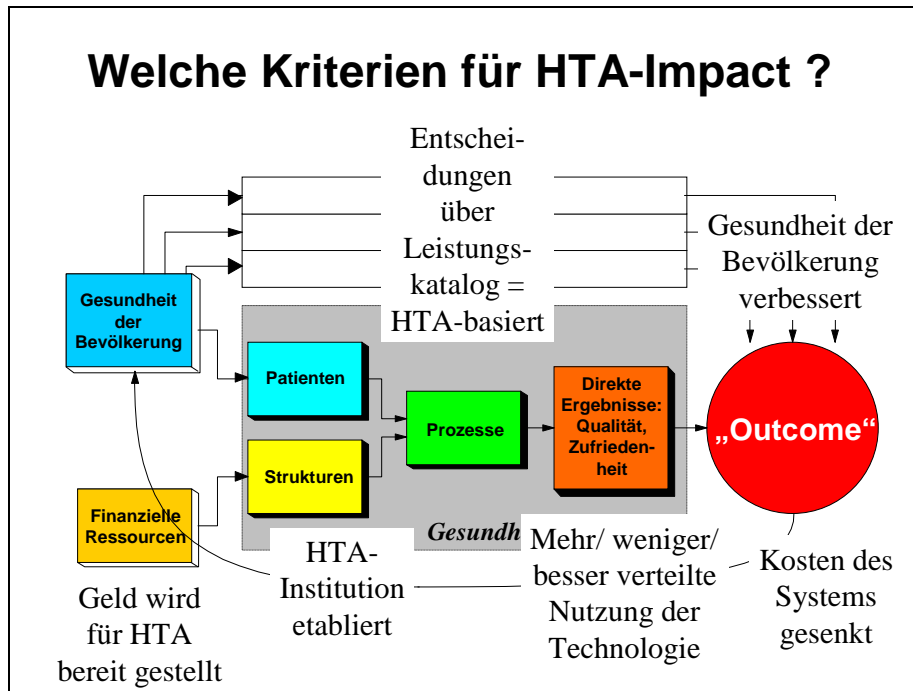
Gibt es eine Best Practice für Politik und HTA?

HTA als zu evaluierende Technologie betrachtet: *Was genau ist die Technologie, was die Zielgruppe?*

- „HTA“ an sich
- Bestimmte Art der Verankerung von HTA im System
- Einzelner HTA-Bericht
- Entscheidungsträger über Leistungskatalog
- Leistungserbringer
- Bevölkerung

Welche Kriterien für HTA-Impact ? *Modell zur Gesundheitssystemforschung*





Mehr/ weniger/ besser verteilte Nutzung der Technologie

Tab. 15: Art des Einflusses, Bedingungen damit der Einfluss wirksam wird und Indikatoren

Art des Einflusses	Bedingung	Indikator
Zugang zur Technologie wird verhindert	Gesetzgebung, politischer Wille, Unterstützung durch Berufsverbände	(Nicht-)Vorhandensein der Technologie
Kontrollierte/limitierte Einführung, z.B. mittels Budgetzuweisung	Finanzierung durch die Regierung, institutionalisierte Kontrolle der Nutzung	Zahl der Einheiten mit der Technologie; Höhe der Vergütung;
Platzierung/Verbreitung	Finanzierung durch die Regierung; Lizenzierung	Orte und Verbreitung von Einheiten
Anwendungsindikationen werden beeinflusst	Finanzierung durch die Regierung; Möglichkeit die Anwendung zu kontrollieren (peer review; Leitlinien der Berufsverbände)	Grad der Anwendung einer Technologie für verschiedene Indikationen
Kompetenz im Umgang mit der Technologie wird erhöht	Möglichkeit die Akkreditierung an die Kostenübernahme zu koppeln	Akkreditierungs- und Qualitätssicherungsprogramm ist etabliert
Ein angemessener Umgang wird verstärkt	Einflussreiche Institution mit der Fähigkeit Leitlinien zu entwickeln	Leitlinien stehen zur Verfügung; Zahl der inadäquaten Prozeduren

Originalstudie: Hailey et al. 1990

Methoden zur Impact-Messung

- EBM-Level 1 (RCT): nicht wirklich möglich
- EBM-Level 2 (Kohortenstudie etc.): theoretisch möglich, aber viele Confounder
- EBM-Level 3 (Fall-Kontroll-Studie): möglich, aber ebenfalls viele Confounder
- EBM-Level 4 (Fallserie ohne Kontrolle): genutzt
- EBM-Level 5 (Experten-Meinung): bislang am häufigsten genutzt

Tab.9: Einfluss von HTAs auf die Entscheidungen zu Screeningprogrammen

Land	Technologie	Einfluss auf Policy	Einfluss auf Praxis
D	Mammographie	Unklar; wahrscheinlich niedrig	Unklar; wahrscheinlich niedrig
	PSA	Wahrscheinlich niedrig	Wahrscheinlich niedrig
NL	Mammographie.	Hoch	Hoch
	PSA	Hoch	Niedrig
	Ultraschall	Niedrig	Niedrig
S	Mammographie.	Hoch	Hoch
	PSA	Hoch	Niedrig
	Ultraschall	Hoch	Hoch
GB	Mammographie	Hoch	K.A
	PSA	Hoch	K.A
I	Mammographie	Hoher Einfluss scheint plausibel	K.A
	Ultraschall	Niedrig	Niedrig
Summe		8x Hoch 2x Wahrscheinlich niedrig 2x Niedrig	3x Hoch 2x Wahrscheinlich niedrig 4x Niedrig 3x K.A.

Originalstudie: Banta et al. 2001

Tab.5: Relativer Einfluss von HTA auf die Einführung und Diffusion von Gesundheitstechnologien

Einfluss von HTA	CABG	CT/MRI	Laparoskopische Cholezystektomie	Renale Erkr. im Endstadium	Neonatale intensivs	Brustkrebs
Höchster	S	S	S	S, CAN	CAN	S
↓	CAN	GB, CAN		F		CAN, NL
	GB	NL, F, AUS		NL		USA
	F	USA		AUS		AUS, F
	NL	D	AUS, NL, GB, F, CAN, USA, D	GB		D
	AUS					
	USA					
Niedrigster	D					

Der Gesamteinfluss von HTA ... wurde mittels „best judgement“ der Autoren folgenderweise eir ...

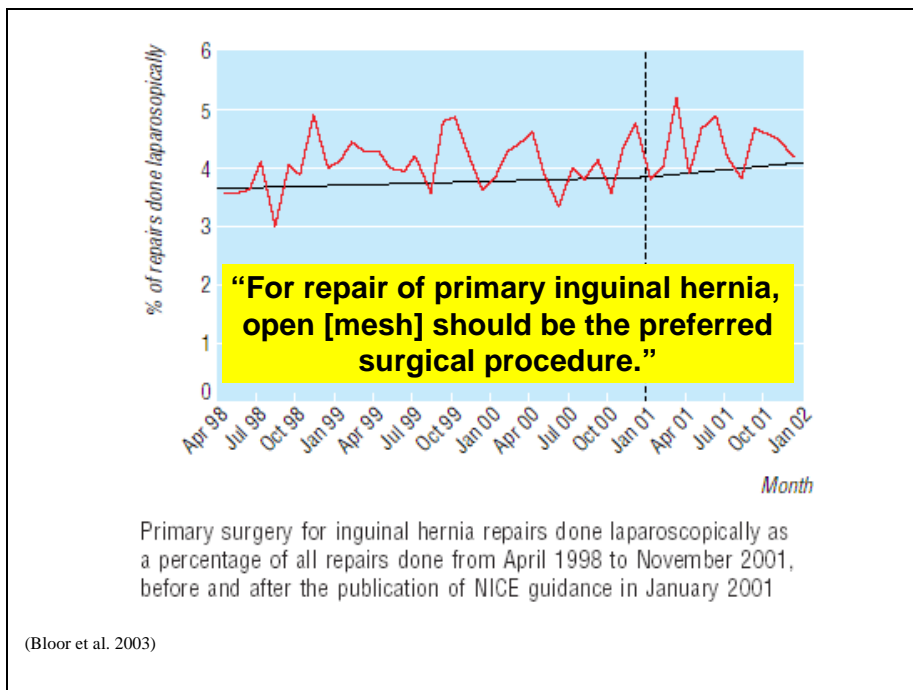
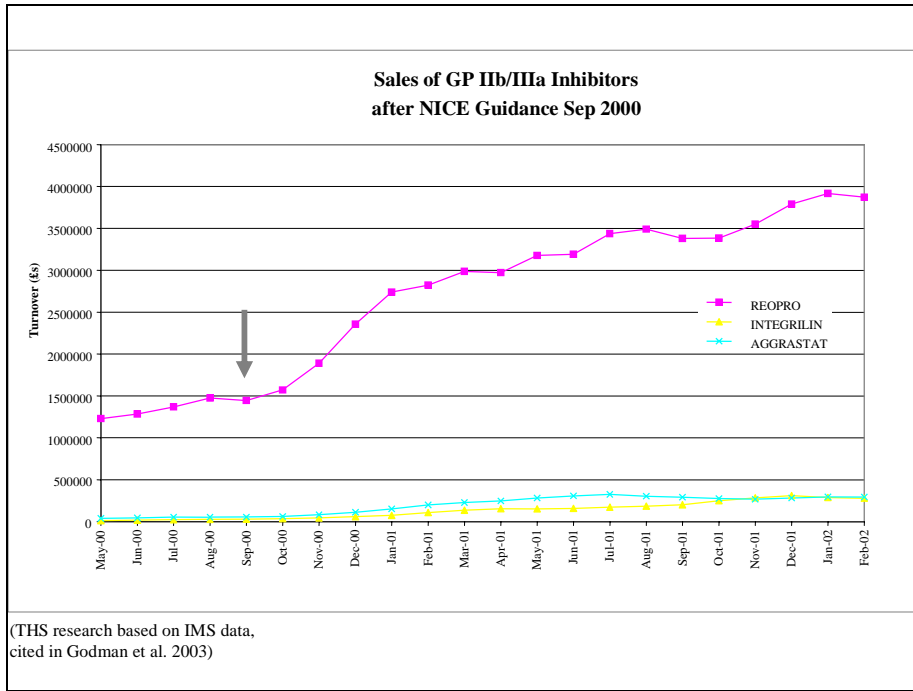
Tab.6: Einschätzung des ... von HTA nach Ländern

Hoher Einfluss	Schweden
Mässiger Einfluss	Kanada, Niederlanden
Geringer Einfluss	Australien, Großbritannien
Sehr geringer Einfluss	USA, Frankreich
Kein Einfluss (HTA noch im Aufbau)	D

Originalstudie: Battista et al. 1994

UK: Impact of NICE

- NICE established in 1999
- Variable impact
 - Statement *pro* Glycoproteine IIb/IIIa inhibitors resulted in higher sales and increased PTCA rates in UK
 - Statement *against* laparoscopic hernia repair issued in January 2001 remains without effect



Das sieht nicht sehr überzeugend aus.

Liegt es daran,

- ... dass HTA generell wenig bewirkt?
- ... dass die Briten den falschen Mix zwischen Wissenschaft und Politik wählen?
- ... dass staatliche Systeme eben für HTA ungeeignet sind? Oder ist es in GKV-Ländern noch schlechter?

Präsentation auf:
<http://mig.tu-berlin.de>

Die Anwendung gesundheitsökonomischer Modelle für HTA

Christoph Vauth

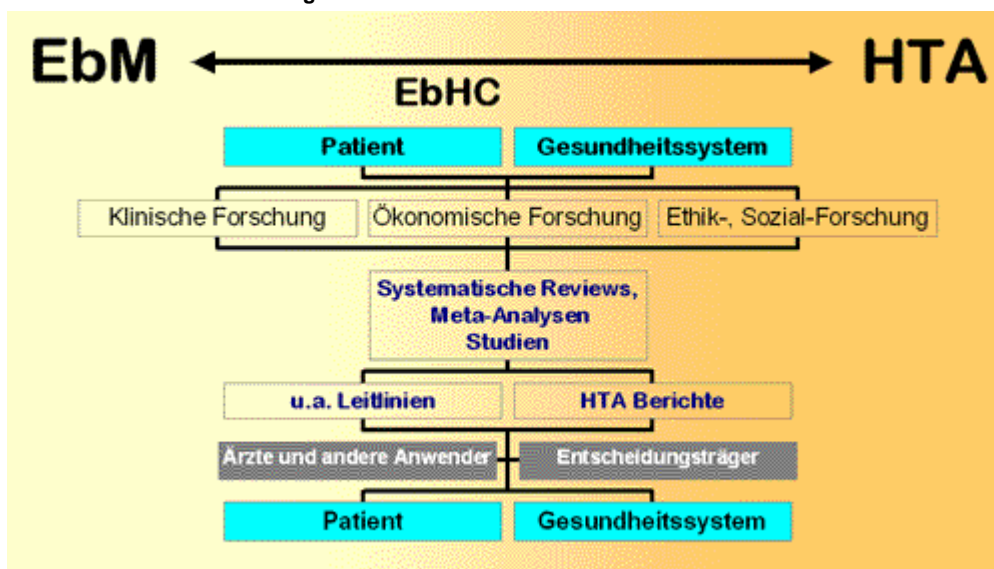
Grundlagen von Health Technology Assessment

Health Technology Assessment (HTA) ist zunächst eine Methodik zur systematischen und transparenten Bewertung medizinischer Verfahren und Technologien unter medizinischen, ökonomischen, juristischen, sozialen und ethischen Aspekten mit dem Ziel, die dazu gehörigen Entscheidungsprozesse zu unterstützen. Der Begriff der Technologie in der gesundheitlichen Versorgung umfasst Medikamente, Instrumente, Prozeduren und Verfahren sowie Organisationssysteme.

Zielsetzung von HTA ist es, ein Informationssystem zur Bewertung medizinischer Verfahren und Technologien aufzubauen. Dabei soll die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung sowohl im der gemeinsamen Selbstverwaltung als auch in der Politik von der Etablierung dieses neuen Informationssystems durch die zur Verfügungstellung systematischer Informationen auf eine validere Basis gestellt werden. HTA dient nicht nur dazu, die großen Entscheidungsträger im weiteren Feld der Gesundheitspolitik mit Informationen versorgen, sondern auch die Mitarbeiter aus allen Bereichen der medizinischen Heilberufe, der Verwaltung und der Industrie. Ein wichtiger Punkt des deutschen HTA-Programms ist ferner die deutliche Berücksichtigung der Patienten- bzw. Konsumentenperspektive bereits in der Form der Zusammenfassung als eigenständige Patientenversion in einer nicht nur wissenschaftlich geprägten Sprache. Zusammenfassend dient HTA folglich dazu, valide Informationen zu einem spezifischen Themenfeld zusammenzustellen und zu bewerten um bei fehlender wissenschaftlicher Evidenz entsprechende Forschungslücken zu schließen.

Die Zielgruppen von HTA resultieren aus den vorgegebenen Zielsetzungen. Den (gesundheitspolitischen) Entscheidungsträgern sollen z.B. robuste Aussagen zur Kosteneffektivität neuer Technologien zur Verfügung gestellt werden. Auf Basis dieser Daten können Beschlüsse zur Kostenerstattungsfähigkeit oder im Arzneibereich zur Bildung von Festbetragsgruppen vorbereitet werden. Ebenso können ambulante oder stationäre Leistungsanbieter Antworten zu ihren spezifischen Informationsbedürfnissen dem HTA-Bericht entnehmen: Wirksamkeit und Sicherheit sowie Kosten neuer Technologien oder Systeme bzw. Angaben zu Leistungsspektren, die bislang noch nicht angeboten bzw. genutzt wurden. Weitere Zielgruppen von HTA sind die Kostenträger als ein weiterer wesentlicher Gestalter im Rahmen der Selbstverwaltung, die Mitarbeiter in den medizinischen Heilberufen in ihren unterschiedlichen Funktionen, die Industrie als derzeit größter Innovator sowie die Patienten bzw. Konsumenten als intendierte Zielgruppe medizinischer Neuerungen.

Abbildung 4: Strukturelle Gemeinsamkeiten EbM und HTA.



Die Vorgehensweise im Rahmen eines HTA-Berichts verdeutlichen die Autoren der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care in dem von Perleth (2002)

zusammengestellten Methodenmanual zur Erstellung von HTA-Berichten. Dort wird gezeigt, dass der HTA-Prozess als transparentes und standardisiertes Verfahren aufzufassen ist, das strengen wissenschaftlichen Grundsätzen verpflichtet ist. Kernbestandteil ist, Wesentliches von Unwesentlichem zu trennen um so relevante und methodisch gute Informationen zu identifizieren, die einen hohen Evidenzgrad widerspiegeln. Die Standardisierung drückt sich in einem strengen Gliederungsschema aus, das bei jedem beauftragtem HTA-Bericht gleichermaßen anzuwenden ist. Die Transparenz wird dadurch gewährleistet, dass neben der Durchführung und Dokumentation einer strukturierten Recherche zusätzlich die Anwendung von medizinischen sowie ökonomischen Checklisten angezeigt ist. Ihr Gebrauch soll eine möglichst objektive methodische Bewertung der einzelnen Studien ermöglichen. Abbildung 1 verdeutlicht die gemeinsame Zielrichtung von HTA und EbM.

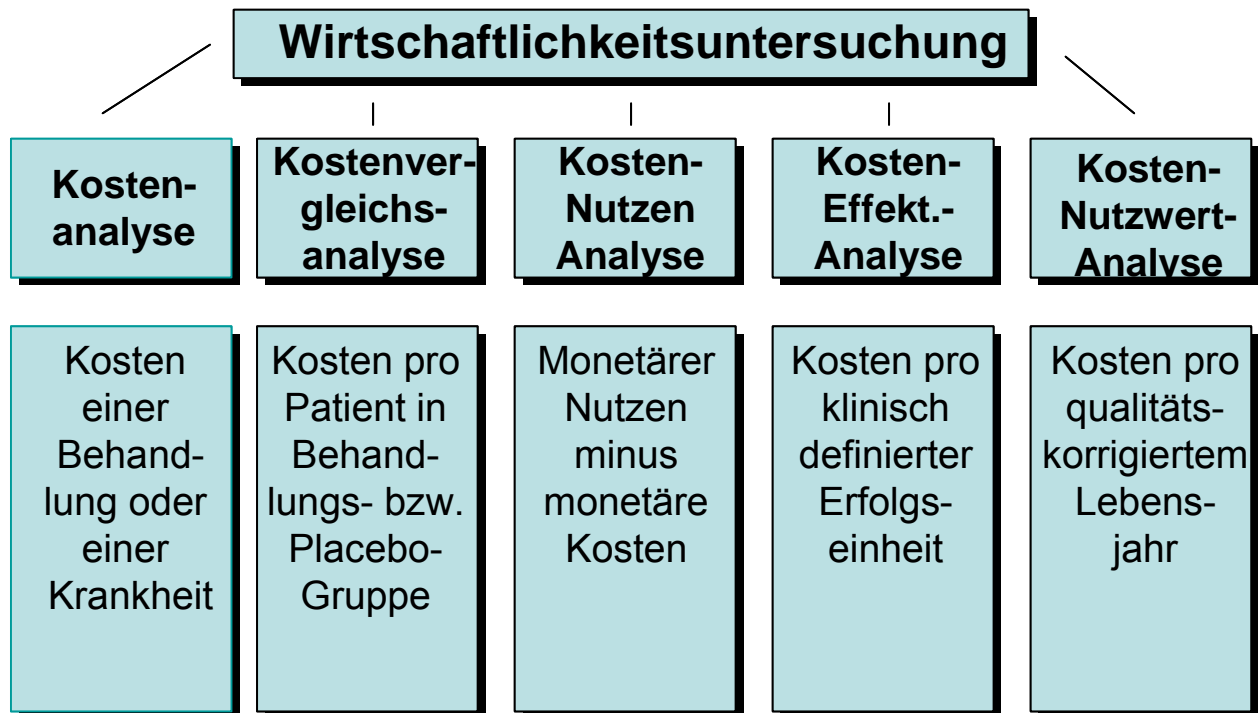
Ökonomische Studientypen im Rahmen von Health Technology Assessment

Im Gesundheitswesen stehen wir vor dem Problem, kaum marktmäßige Allokationen vorzufinden. Der Preis eines Guts als zentrales Knappheitsmaß wird nicht erst durch die Struktur unseres Krankenversicherungssystems weitgehend außer Kraft gesetzt. Eine tatsächliche Preisdifferenzierung ist nur eingeschränkt möglich bzw. geboten. Die Folge der daraus entstehenden Unvollkommenheiten auf dem Markt für Gesundheitsleistungen ist ein breiter Staatseingriff, um die verschiedenen negativen Effekte zu internalisieren.

Die Evaluation als Grundlage einer rationalen Entscheidungspolitik soll dazudienen, eine wissenschaftliche Grundlage für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen über den Ressourcenverzehr sowie die daraus ableitbare Nutzenstiftung aufzuzeigen. Somit stellen gesundheitsökonomische Evaluationen eine „second-best“-Lösung da, die als Ersatz für die marktmäßige Beurteilung anzuwenden ist. Gerade bei der Abschätzung der ökonomischen bzw. budgetären Folgen gesundheitspolitischen Entscheidungen, die insbesondere aus der Aufnahme oder Ablehnung der Erstattungsfähigkeit neuer medizinischer Verfahren und Therapien resultieren, haben sich Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen in der Praxis bewährt. Nicht umsonst wird die Einführung einer vierten (ökonomischen) Hürde bei der Zulassung von Arzneimitteln alle Jahre wieder diskutiert. Festzuhalten bleibt aber auch, dass Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen kein Maß zur Abschätzung der optimalen Ausgaben für Gesundheit sind, sondern nur eine Facette bei der Planung staatlicher Aktivität darstellen.

Abbildung 5 zeigt die fünf typischen Formen von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, die in der Gesundheitsökonomie unterschieden und angewendet werden:

Abbildung 5: Grundformen von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen.



Quelle: In Anlehnung an Schulenburg / Greiner⁴.

Im Folgenden sollen die in Abbildung 5 genannten Studienformen kurz definiert und gegeneinander abgegrenzt werden, ohne jedoch weiter in die Tiefe der wissenschaftlichen Grundlagen zu gehen:

- **Kostenanalyse** (cost-analysis)

Die Kostenanalyse stellt die einfachste Form der ökonomischen Betrachtung eines Sachverhalts dar. In der Gesundheitsökonomie liegt bei diesem Studientyp der Fokus der Betrachtung auf der Berechnung der Kosten einer Behandlung, Diagnose, Prozedur, Organisation oder eines Krankheitsbilds bzw. -komplexes. Innerhalb eines HTA-Berichts wird im Rahmen der Darstellung des sozioökonomischen Hintergrunds häufig auf Kostenanalysen verwiesen, um die volkswirtschaftliche Bedeutung bzw. die Budgetwirkung der betrachteten Technologie zu verdeutlichen.

- **Kostenvergleichsanalyse** (cost-cost analysis / cost-minimisation analysis)

Bei der Kostenvergleichsanalyse wird der Ressourcenverbrauch von zwei Technologien verglichen, die zu gleichwertigen medizinischen Behandlungsergebnissen gelangen. Diese Form der Wirtschaftlichkeitsuntersuchung ist insbesondere bei klaren medizinischen Erfolgsparametern (Heilung, Operation etc.) anwendbar, da hier Maßnahmen vom Ergebnis her identisch sind.

- **Kosten-Nutzen-Analyse** (cost-benefit analysis)

Die Verknüpfung der Ergebnisse einer Kostenberechnung mit den dazugehörigen monetären Nutzenwerten ist eine weit verbreitete Methode der ökonomischen Bewertung. Hier wird den Kosten einer Maßnahme der in Geldeinheiten bewertete Nutzen gegenübergestellt. Diese monetäre Umrechnung eines nichtmonetären Nutzens ist die große Problematik im gesundheitlichen / medizinischen Umfeld. Die Kosten-Nutzen-Analyse wird häufig als Synonym für alle gesundheitsökonomischen Evaluationsformen genutzt.

- **Kosten-Effektivitätsanalyse** (Kosten-Wirksamkeits-Analyse, cost-effectiveness-analysis)

Um die kritisch betrachtete Problematik der monetären Nutzenbewertung zu umgehen und sich gleichzeitig von der Annahme der absolut gleichwertigen Behandlungsergebnisse zu lösen, wurde die Kosten-Effektivitätsanalyse entwickelt. Hier werden die nicht monetär bewertbaren medizinischen bzw. gesundheitlichen Komponenten in klar definierten medizinischen Erfolgsgrößen gemessen und den Kosten gegenübergestellt (z.B. Senkung Blutdruck um X % kosten bei A 5.000 € und bei B 7.500 €, Senkung Cholesterin, Zunahme

schmerzfreier Tage, Verlängerung der Gehstrecke, Lebenszeitverlängerung in Jahren, erfolgreiche Behandlungen etc.).

Bei der Kosten-Effektivitätsanalyse ist zusätzlich die unbedingte Anwendung der zulässigen Wortwahl zu beachten. So wird unter „efficacy“ die klinische Wirksamkeit einer Maßnahme unter kontrollierten Bedingungen verstanden. Diese Effektivitätsdefinition wird in der Regel bei klinischen Studien verwendet. „Effectiveness“ ist demgegenüber die Wirksamkeit im klinischen / ärztlichen Alltag, inklusive Verschwendung, mangelnder Compliance etc. Mit „efficiency“ ist die optimale Produktion einer Gesundheitsleistung gemeint, die insbesondere die gegebenen Mittel berücksichtigt (Effizienz). Die Kosten-Effektivitätsanalyse bezieht sich in der Regel auf die „effectiveness“, d.h. die Anwendung im klinischen Alltag.

- **Kosten-Nutzwert-Analyse**

Neben den klar definierten medizinischen Erfolgsparameter, die die klinische Beziehungsgröße für die ökonomischen Kostengrößen in der Kosten-Effektivitätsanalyse bilden, sind die Lebensqualität und -erwartung weitere (patientenorientierte) Bezugspunkte für ökonomische Evaluationen. Zusätzlich erfolgt eine Normierung des Behandlungsergebnisses (z.B. Kosten pro gewonnenem qualitätskorrigierten Lebensjahr (QALY) / Kosten pro QALY), sodass jede medizinische Maßnahme nach dem gleichen Muster bewertet und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet wird.

EURONHEED

Die Bedeutung gesundheitsökonomischer Studien nimmt weltweit ständig zu. Institutionen wie das National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien, die Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) in den USA oder die Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) sehen die Durchführung gesundheitsökonomischer Studien als notwendig an, um z.B. über die Zulassung oder Preisbildung von Arzneimitteln zu befinden. Auch in Deutschland ist absehbar, dass gesundheitsökonomische Studien durch die Gründung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (§139a SGB V) weiter an Bedeutung gewinnen werden.

Status quo ist weiter, dass es derzeit nur Insellösungen zur strukturierten Erfassung von Studien mit gesundheitsökonomischem Hintergrund gibt. Die öffentliche Datenbank des National Health Service (NHS EED) konzentriert sich auf den Kontext des britischen Gesundheitssystems. Gleiches gilt für das französische Gesundheitssystem bei der CODECS-Datenbank. Daneben existiert noch die HEED-Datenbank (HEED = Health Economic Evaluations Database), die ihre Daten nur kostenpflichtig anbietet. Eine strukturierte Erfassung und Aufbereitung gesundheitsökonomischer Studien für einen multinationalen Kontext erfolgt somit derzeit nicht.

Vor diesem Hintergrund hat die EU-Kommission im 6. Forschungsrahmenprogramm die Gründung eines Netzwerks regionaler gesundheitsökonomischer Datenbanken beschlossen. Das EURO NHEED-Projekt soll aufbauend auf bestehenden Strukturen (CODECS und NHS EED) ein Netzwerk etablieren, das annähernd den gesamten europäischen Forschungsraum abdecken soll.

Abbildung 6: Partner in EURONHEED.

Frankreich (Koordinator) M. Gérard de Pouvourville / Philippe Ulmann Collège des Economistes de la Santé	Großbritannien Ms. Julie Glanville NHS Centre for Reviews & Dissemination
Deutschland Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg Universität Hannover Institut für Versicherungsbetriebslehre	Schweden Prof. Bengt Jönsson Stockholm Health Economics Consulting AB
Niederlande Prof. Dr. Frans Rutten Erasmus University Rotterdam Dept. Of Health Policy and Management	Italien Prof. Livio Garattini Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri CESAV - Centre for Health Economics
Spanien Prof. Fernando Antonanzas Villar Universidad de la Rioja Department of Economics	

Ziel von EURONHEED ist die Erfassung und Bewertung aller gesundheitsökonomischen Studien in Europa auf Basis eines abgestimmten methodischen Vorgehens. Insbesondere die Einigung auf einen einheitlichen Thesaurus sowie auf eine einheitliche Bewertungsmethodik für die strukturierten Zusammenfassungen soll einen vereinfachten Zugang zu den Studiendaten innerhalb Europas bewirken. Die Anfertigung der strukturierten Zusammenfassungen für den deutschsprachigen Raum ist die Kernaufgabe dieses Teilprojekts. Die Zusammenfassungen gliedern sich in sechs Bereiche:

1. Thema der Studie (Technologie, Krankheit, Intervention, Hypothese / Studienfrage),
2. Kernelemente der Studie (Studienart, Population, Rahmenbedingungen, Quellen,...),
3. Klinische Outcomes (je nach Studiendesign aus Primärdatenerhebung, Übersichtsarbeit (review), Annahmen),
4. Ökonomische Analyse (Nutzenparameter, direkte Kosten, indirekte Kosten, statistische Analyse, Sensitivitätsanalyse),
5. Ergebnisse (Nutzenparameter, Kosten, Zusammenhang zwischen Kosten und Nutzen),
6. Kritischer Kommentar (nur zur gewählten Methodik).

Da das deutsche Teilprojekt auch die Zusammenfassung von Studien aus der Schweiz und aus Österreich umfasst, ist zur Qualitätssicherung ein Beirat (advisory board) mit Wissenschaftlern aus diesen drei Ländern gegründet worden: Professor Leu (Universität Bern), Professor Schneider (Universität Linz) sowie Professor Graf von der Schulenburg (Universität Hannover). Dieses Gremium soll dafür Sorge tragen, dass die jeweiligen landestypischen Besonderheiten auch bei der strukturierten Zusammenfassung berücksichtigt werden.

Der Start der Datenbank ist für Mitte 2005 geplant. Bis dahin ist es unter anderem die Aufgabe des deutschen Projekts, die bestehenden Studien zu identifizieren, bibliographisch zu erfassen und strukturiert zusammenzufassen. Ist die Datenbank erst einmal im Internet frei verfügbar, liefert sie einen nicht zu unterschätzenden Mehrwert für die Wissenschaft, pharmazeutische Industrie, Politik und praktizierende Ärzte, da sie einen einfachen Zugriff auf neueste Forschungsergebnisse bietet, und diese hinsichtlich ihrer verwendeten Methodik klar umreißt und kommentiert.

Gesundheitsökonomische Modellierungsstudien

Hintergrund von Modellierungsstudien ist die klare Entscheidungssituation unter Unsicherheit, in der nicht nur Mediziner ihre Entscheidungen zu fällen haben. Die bewusste oder auch unbewusste Abwägung der durch die Entscheidung determinierten Konsequenzen ist nicht nur notwendig, sondern häufig geboten. In der gesundheitsökonomischen Bewertungswelt werden Modellierungsstudien dazu

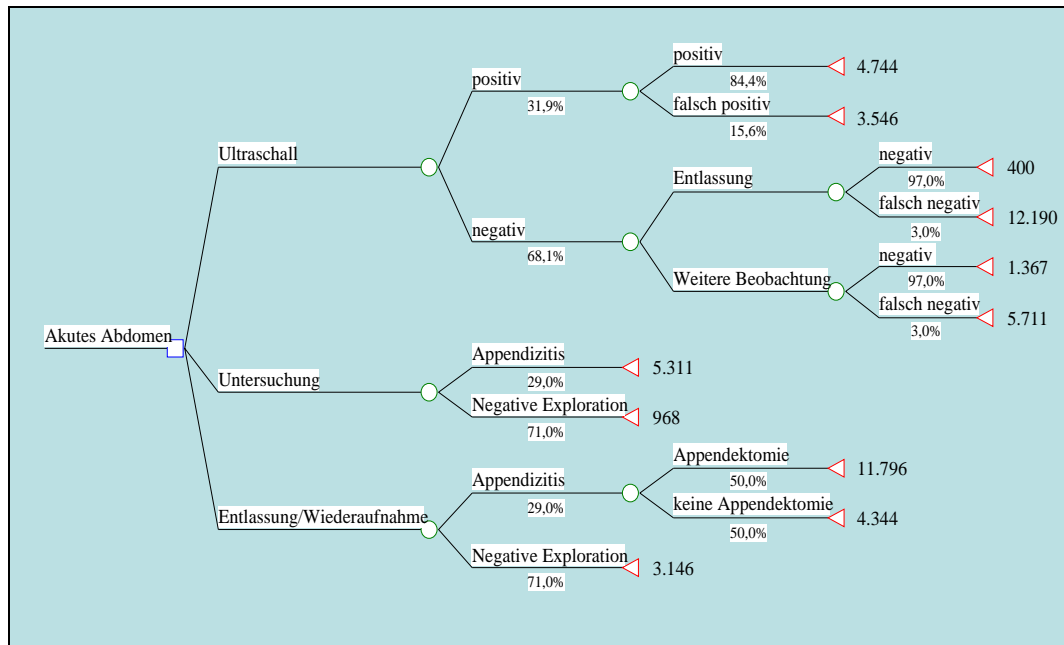
eingesetzt, die medizinischen Entscheidungen und ihre ökonomischen Äquivalente zusammenzuführen. Ziel ist es, einen Vergleich von zwei oder mehreren medizinisch wirksamen (effektiven) Strategien hinsichtlich ihrer Effizienz bezogen auf einen zuvor determinierten medizinischen Outputparameter durchzuführen. Aufgrund des mathematisch-formalen Ansatzes wird dieses Verfahren auch als formale Entscheidungsanalyse bezeichnet.

Zur Durchführung jeder gesundheitsökonomischer Modellierungsstudie ist die Nutzung von Daten u.a. aus klinischen, ökonomischen, pharmakologischen oder epidemiologischen Studien notwendig. Falls keine Arbeiten derartiger Evidenz vorliegen, muss in Teilbereichen auf andere Informationsquellen zurückgegriffen werden. Dephi-Untersuchungen, in denen Experten zu ihren Erfahrungen und Einschätzungen z.B. bezüglich der Wahrscheinlichkeit der durchschnittlichen Krankheitsprogression befragt werden, dienen als Intermediär zwischen Informationen mit höchster oder zumindest hoher Evidenz und notwendigen Autorenannahmen. Gerade bei Modellierungsstudien bewahrheitet sich der Satz, dass Studienergebnisse immer nur so gut sind wie die einbezogenen Daten.

Im Folgenden sollen an dieser Stelle kurz die zwei wesentlichen Vertreter gesundheitsökonomischer Modellierungsstudien vorgestellt werden: das Entscheidungsbaumverfahren und die Markov-Modellierung. Beide Verfahren nutzen Ereignisbäume zur Darstellung der einbezogenen Handlungsalternativen, der verfolgten medizinischen und ökonomischen Konsequenzen sowie der zu Grunde gelegten Wahrscheinlichkeiten und Gesundheitszustände. Ziel ist es, die betrachteten Handlungsmöglichkeiten zu gewichten, um so eine optimale Strategie zu identifizieren. Dabei folgt die Entscheidungsanalyse dem Prinzip der Nutzenmaximierung, d.h., die Alternative mit dem höchst möglichen (im Voraus definierten medizinischen oder ökonomischen) Outcome ist die Alternative der Wahl.

Das Entscheidungsbaumverfahren wird bei der Betrachtung kurzer Zeiträume (i.d.R. eine Zeitperiode) und einfacher Entscheidungssituationen angewandt, in der alle zu berücksichtigenden Ereignisse eintreten. In Abbildung 7 wird ein einfaches Beispiel angeführt: Ausgehend vom Stamm (links), der die Zielpopulation darstellt (Patienten mit der Differenzialdiagnose „Akutes Abdomen“) folgt weiter ein Entscheidungsknoten (Rechteck), der in diesem Fall die Wahl zwischen drei Handlungsalternativen zulässt: Ultraschalldiagnostik, operative Untersuchung oder Entlassung des Patienten. Die darauf folgenden Ereignis- oder auch Zufallsknoten (Kreis) verdeutlichen die möglichen Konsequenzen, die nach Wahl der Handlungsalternative mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintreten werden. Bei der Handlungsalternative „Ultraschall“ ist dieses ein positiver oder negativer Befund. Kumuliert ergibt sich an einem Ereignisknoten eine Gesamtwahrscheinlichkeit von eins. An den Ergebnisknoten (rechte Seite der Abbildung) lassen sich die durch die Wahl der verschiedenen Handlungsalternativen unter Berücksichtigung denkbarer Zufallereignisse berechenbaren Kosten ablesen. Im vorliegenden Fall „Ultraschalluntersuchung“, die zunächst keinen Befund ergab (mit $p = 0,681$) entstehen mit der Entlassung des Patienten Kosten in Höhe von 400 US-Dollar, soweit der Befund tatsächlich stimmte ($p = 0,97$). Die Einzelwahrscheinlichkeit für dieses Ereignis des in Folge einer Ultraschalluntersuchung entlassenen Patienten, der tatsächlich keinen Befund aufweist (richtig negativ) wäre $0,681 \times 0,97 = 0,66057$ gegenüber einer Eintrittswahrscheinlichkeit eines falsch positiven Befundes von 0,049764 (zu Kosten von 3.546 US-Dollar).

Abbildung 7: Einfaches Beispiel eines Entscheidungsbaums.

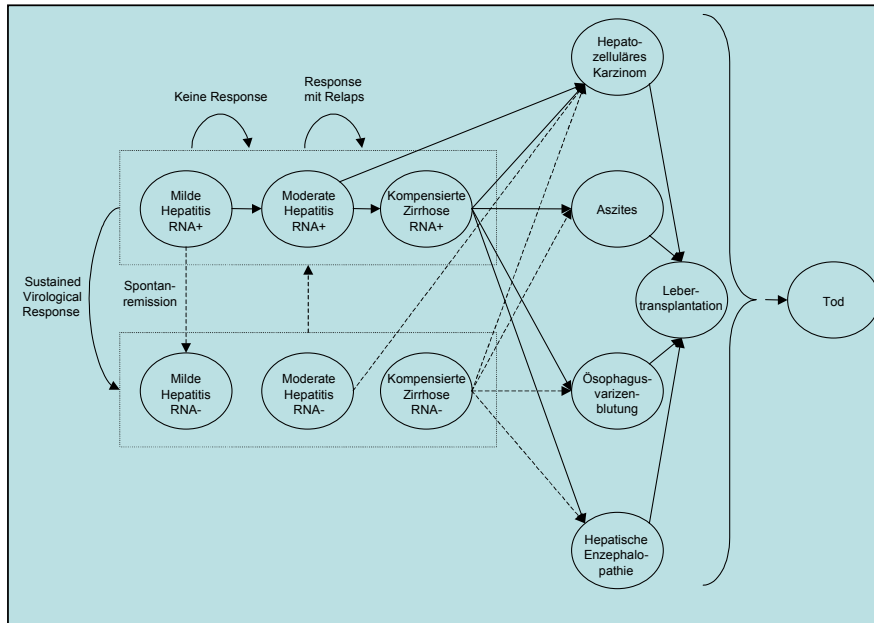


Quelle: Axelrod et al. (2000).

Markov-Modelle basieren in wesentlichen Teilen auf den Erkenntnissen und Techniken der Entscheidungsbaumtechnik. Sie sind die andere Form entscheidungsanalytischer Modelle. Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte Gesundheitszustände (Markov-Zustände), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können. Dabei wird die Zeit in feste Zeitintervalle (Markov-Zyklen), z.B. Jahre, eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Mitglieder der Kohorte mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen Gesundheitszustand verweilen, an der untersuchten Krankheit bzw. anderen Ursachen sterben. In einem Markov-Modell hängen die Übergangswahrscheinlichkeiten allein vom momentanen Gesundheitszustand ab (Markov-Annahme).

In der so genannten Markov-Spur werden für die Patientenkohorte pro Zyklus die Effektivität (klinische Ereignisse, Lebensjahre, QALY) und die angefallenen Kosten festgehalten. Die Erwartungswerte für Kosten und medizinische Effektivität ergeben sich durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte über den gesamten Zeithorizont der Analyse und können für die verschiedenen evaluierten medizinischen Technologien gegenübergestellt werden. Aus dem Quotienten der Kosten- (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) ergibt sich das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis einer Technologie im Vergleich zu einer anderen. Aber auch für die rein klinische Entscheidungsanalyse zur Abwägung von Lebensdauer und -qualität eignet sich der Einsatz von Markov-Modellen. Verdeutlicht am Beispiel der chronischen Hepatitis C den Einsatz eines Markov-Modells.

Abbildung 8: Markov-Modell beim chronischen Hepatitis-C-Virus.



Quelle: Siebert, U; Sroczynski, G ⁷.

Markov-Modelle sind als entscheidungsanalytische Methode anzuwenden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Das Entscheidungsproblem beinhaltet zeitveränderliche Risiken oder Kosten.
- Der Zeitpunkt des Eintretens eines bestimmten Ereignisses (time-to-event) spielt eine Rolle.
- Relevante Ereignisse können mehrmals auftreten.

Innerhalb eines HTA-Berichts fließen Markov-Modelle als zusätzliche ‚entscheidungsanalytische Bewertung‘ mit ein. Grundlage sind dabei (Teil-)Ergebnisse der in der medizinischen und ökonomischen Bewertung identifizierten und analysierten Publikationen, die innerhalb des Modells miteinander verknüpft werden. Entgegen der in Deutschland überwiegend als Literaturbeurteilung angelegten Technik des HTA-Berichts ist die entscheidungsanalytische Bewertung eine eigenständige Forschungsarbeit dar.

Kritische Bewertung gesundheitsökonomischer Evaluationen innerhalb von Health Technology Assessment

Die ökonomische Bewertung innerhalb eines HTA-Berichts hat verschiedene Zielgrößen. Einerseits soll ein umfassender Überblick über die publizierten Ergebnisse ökonomischer bzw. medizinischer Studien mit ökonomischem Inhalt gegeben werden. Andererseits soll die Qualität der angewandten Methodik innerhalb der identifizierten Publikationen verdeutlicht werden. Drittens soll die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungshintergrund hinterfragt werden. Folgende Bewertungskriterien sind elementar für die möglichst objektive Bewertung einer (gesundheits-)ökonomischen Studie:

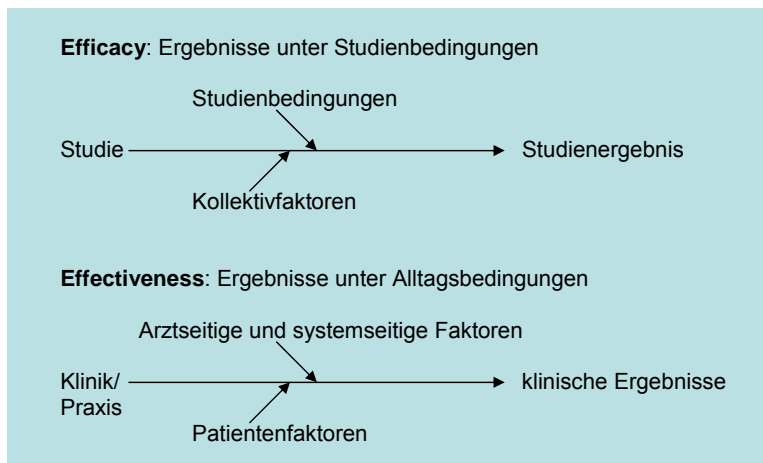
- Formulierung der Fragestellung,
- Evaluationsrahmen,
- Analysemethode und Modellierung,
- Gesundheitseffekte,
- Kosten,
- Diskontierung,
- Ergebnispräsentation,
- Behandlung von Unsicherheiten,
- Diskussion,

- Schlussfolgerungen.

Diese zehn Determinanten werden formal anhand einer spezifischen Checkliste für ökonomische Studien mit Hilfe von 56 Einzelfragen bewertet. Tatsächlich ist es so, dass die Checkliste durch den abbildbaren Score keine spezifische / reliable Qualitätsaussage treffen kann. Bei der Bewertung einzelner Studien wird aus diesem Grund auf studienformspezifische Einzelfragen besonders geachtet. Im Folgenden sollen sechs ausgewählte Problemfelder näher betrachtet werden, die grundsätzlich für alle Studientypen von Bedeutung sind. Damit soll keine Bewertung hinsichtlich der besonderen Relevanz ausgedrückt werden, sondern lediglich eine subjektive Auswahl von Problemen vorgenommen werden, die innerhalb von HTA häufig beobachtet wurden.

Die Evidenz und der Einfluss von Studienbedingungen auf das Ergebnis stehen an zentraler Stelle eines HTA-Berichts. Die Bewertung der Aussagekraft und der Relevanz einer identifizierten Studie oder einer Übersichtsarbeit sind Aufgaben, die in einem HTA-Bericht bearbeitet werden. Gleichzeitig sind bei sehr aktuellen oder sehr spezifischen Fragestellungen Evidenzlücken zu beobachten. Mit Hilfe von HTA kann im besten Fall diese Kenntnislücke geschlossen oder zumindest als Defizitanalyse konkretisiert werden, um diese dann durch geeignete weiterführende Primärstudien gezielt ausreichende Evidenz zu schaffen.

Abbildung 9: Wirksamkeit unter klinischen sowie unter Alltagsbedingungen.



Quelle: Eigene Abbildung.

Im Rahmen von HTA wird ferner gezielt nach Möglichkeiten zur Übertragung qualitativ guter Evidenz auf andere Indikationsbereiche gesucht. Dabei ist allerdings das bereits zuvor beschriebene „efficacy-effectiveness“-Problem von besonderer Bedeutung, die hier noch einmal in Abbildung 6 verdeutlicht werden soll. Klinische Studien und solche unter Alltagsbedingungen werden im Umfeld unterschiedlicher Einflussgrößen durchgeführt. Auf die noch dazu divergierende Motivlage hinsichtlich der generellen Durchführung der beiden Studienarten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Festzustellen ist, dass die Studien nicht immer zu gleichlautenden Ergebnissen führen, und dass es dann unter Umständen zu einer „conflicting-evidence“ mit widersprüchlichen Ergebnissen kommen kann, die „ex cathedra“ noch dazu zu verschiedenen Evidenzebenen zu zählen sind.

Die Wahl der Alternativen, die innerhalb einer Studie berücksichtigt werden, hat eine wesentliche Bedeutung für die spätere Aussagekraft hinsichtlich der dem HTA-Bericht zu Grunde liegenden Fragestellung. So führt die Nichtberücksichtigung einzelner verfügbarer alternativer Technologien innerhalb einer Studie unter Umständen zu der Notwendigkeit einer genau zu beachtenden Abgrenzung der Aussagekraft für einzelne Zielpopulationen. Im methodischen (Qualitäts-)Kontext fällt im Rahmen des HTA-Berichts auf, dass Studien die Bezeichnung „Kosteneffektivitätsanalyse“ tragen, ohne einen tatsächlichen Vergleich von zwei oder mehr alternativen Technologien vorzunehmen. Effektivitätsanalysen bedingen aber den Vergleich mit zumindest einer Alternative. Ferner muss die Auswahl der Alternativen ausdrücklich begründet werden. Häufig erfolgt die Wahl der eingeschlossenen Technologien z.B. aufgrund der Einführung einer Neuerung im Vergleich zum bisherigen Praxisstandard, aufgrund der Ausweitung der Einsatzbereiche oder aber der Übertragung auf neue Zielgruppen.

Die Wahl der Perspektive ist nicht nur innerhalb von HTA-Berichten von Bedeutung. Grundsätzlich wird innerhalb eines HTA-Berichts die gesamtgesellschaftliche oder zumindest die Sicht der Kostenträger, d.h. der GKV, eingenommen. Bei der Bewertung der identifizierten ökonomischen Studien ist es so, dass durch die von den Autoren klar formulierte Perspektive die einzuschließenden Kosten- und auch Nutzenarten bereits in weiten Teilen determiniert werden. Häufig muss dann jedoch festgestellt werden, dass entweder ein Erklärungsirrtum hinsichtlich der eingenommenen Perspektive vorliegt, oder aber grundsätzliche Kosten- oder Nutzenarten nicht weiter einbezogen wurden. So ist die Aussage, dass eine gesamtgesellschaftliche Sicht eingenommen wurde, ohne begründete bzw. diskutierte Nichtberücksichtigung indirekter Kosten eine respektable methodische Fehlleistung der Autoren. Zusätzlich sollten innerhalb eines HTA-Berichts die Ergebnisse aus Kosten-Nutzwert-Analysen, die sich auf Kosten pro QALY beziehen, einen besonderen Stellenwert einnehmen, da hier indirekt die Patientenperspektive in die Studienergebnisse mit einfließt. Durch die in der Aufgabenstellung des deutschen HTA-Programms klar formulierte Zielstellung der patientenorientierten Sichtweise sind diese Resultate ein wichtiger Parameter für die späteren Zielgruppen des HTA-Berichts.

Zum Verständnis und späteren Übertragung der Ergebnisse ist eine weitestgehende Transparenz sämtlicher Inputgrößen anzustreben. So müssen die klinischen Effektivitätsparameter der zu Grunde liegenden Primärstudie(n) erläutert sein, ohne die eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die daraus resultierende Zulässigkeit der Verwendung in einem anderen Studienkontext nicht gegeben ist. Außerdem muss hinterfragt werden, ob die Studienkollektive bzw. Interventions- und Kontrollgruppen tatsächlich vergleichbar sind, oder ob eine Ergebnisverzerrung vorliegen kann. Gerade in Bezug auf Preise und Mengen als die zentralen ökonomischen Inputfaktoren ist ein höchstes Maß an Transparenz anzustreben. Aus diesem Grund sollten diese Daten getrennt angegeben werden, um so die Effekte späterer Preisanstiege kalkulierbar zu machen. Gerade im Rahmen des HTA-Prozesses ist die Kenntnis dieser einzelnen Inputgrößen hilfreich bei der Bewältigung der Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse. Weitere besonders relevante Informationen resultieren u.a. aus der Angabe des Bezugsjahrs der Preise, der vorgenommenen Diskontierung, einbezogener Wechselkurse sowie der Kennzeichnung der verwendeten Annahmen.

Im Bereich der entscheidungsanalytischen Evaluationen ist die Nutzung von Annahmen häufig nicht auszuschließen. Allerdings muss die Übertragbarkeit von klinischen Effektparametern aus anderen Umgebungen (geographisch, ethnisch, teilweise genetisch [z.B. Viren], Gesundheitssystem usw.) regelmäßig hinterfragt werden. Der Evidenzgrad der hinterlegten Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen einzelnen Gesundheitszuständen bzw. bei einzelnen Interventionen ist ein wesentlicher Anhaltspunkt bei der späteren externen Validität des Modells. Weitere wesentliche Probleme bei entscheidungsanalytischen Evaluationen sind die Aktualität der genutzten Studien, die Methodik der Identifikation ebendieser Studien (narrativ oder strukturiert), der Evidenz der Annahmen (Autor oder Delphi-Befragung), der Auswahl der berücksichtigten Gesundheitszustände, Störwirkungen, Interventionsoptionen, Endzustände, der Berücksichtigung der natürlichen Sterblichkeit sowie der Preisbildung bei den verschiedenen Zuständen.

Zuletzt soll der Punkt der Übertragbarkeit von Studienergebnissen im internationalen Kontext noch einmal genauer betrachtet werden. Ein HTA-Bericht soll einen umfassenden Überblick über die weltweit vorhandene bzw. publizierte Literatur zu einer genau definierten Fragestellung liefern. Dazu ist es notwendig, Forschungsergebnisse aus anderen Ländern vor dem Hintergrund ihrer Übertragbarkeit auf das deutsche Versorgungssystem zu bewerten. Aus ökonomischer Sicht ist diese internationale Datenerhebung problematisch: So können sich die ökonomisch relevanten Parameter (z.B. die Zahl der Krankenhaustage, die Anzahl der notwendigen Laboruntersuchungen oder intensivmedizinische Behandlungen) innerhalb dieser Studien je nach Erhebungsort nicht unerheblich unterscheiden. Gerade im Vergleich US-amerikanischer und mitteleuropäischer Kliniken zeigen sich häufig bedingt durch unterschiedliche Versorgungssettings stark differierende Ergebnisse bezüglich der Kosten einer Intervention und entsprechend der möglichen Einsparungen bzw. Mehrkosten gegenüber der Vergleichsalternative. Aus diesem Grund kommt die ökonomische Bewertung innerhalb eines HTA-Berichts häufig zu dem Schluss, dass die Ergebnisse internationaler Studien nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da z.B. die zuvor betrachteten Kriterien zur ausreichenden Transparenz der Inputgrößen nicht gegeben ist.

Fazit

Die Kenntnis gesundheitsökonomischer Modelle ist wesentliche Voraussetzung der ökonomischen Bewertung innerhalb eines HTA-Berichts. Nicht nur für die HTA-Autoren, sondern auch für die Nutzer dieser Berichte. Ferner müssen die besonders kritischen Punkte der Modellbildung, von denen einige hier kurz skizziert wurden, mit besonderer Aufmerksamkeit überprüft werden, denn: Die methodische Qualität hat unmittelbare Auswirkung auf die Ergebnisqualität. Dabei sind Checklisten sowie methodische Vorgaben zur Erstellung einer strukturierten Zusammenfassung nicht nur hilfreich sondern geboten, um ein höchstes Maß an Objektivität und Vollständigkeit zu gewährleisten.

Vertiefende Literaturhinweise

1. Beck, JR; Pauker, SG: **The Markov process in medical prognosis.** In: Medical Decision Making (1983), Volume 3, Nr. 4, S. 419-458.
2. Drummond, M; Pang, F: **Transferability of economic evaluation results.** In: Drummond, M; McGuire, A (Hrsg.): Economic Evaluation in Health Care - Merging Theory with Practice. 1996, Oxford, New York.
3. Russel, LB; Siegel, JE; Daniels, N; Gold, MR et al.: **Cost-Effectiveness Analysis as a Guide to Resource Allocation in Health: Roles and Limitations.** In: Gold, MR et al. (Hrsg): Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford, New York, Athens, Berlin., 1996.
4. Schulenburg, JM. Graf v.d.; Greiner, W: **Gesundheitsökonomik.** Tübingen, 2000.
5. Schöffski, O; Uber, A: **Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen.** In: Schöffski, O; Schulenburg, JM Graf v.d. (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Zweite Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, 2000, S. 175-203.
6. Siebert, U; Mühlberger, N; Schöffski, O: **Formale Entscheidungsanalyse.** In Schöffski, O; Schulenburg, JM Graf v.d. (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Zweite Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, 2000, S. 88-120.
7. Siebert, U, Sroczyński, G: **Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationsherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin.** DAHTA@DIMDI Band 8, 2003.
8. Sloan, FA: **Valuing Health Care, Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies.** Cambridge University Press, Cambridge, 1995.