

tung, sondern lediglich um eine Empfehlung, mit der ein Patient zum Beispiel einen Sportkurs oder eine Ernährungsberatung bei seiner Krankenkasse beantragen kann. Die ärztliche Präventionsempfehlung ist von der Krankenkasse zu berücksichtigen, wenn sie über den Leistungsanspruch eines Versicherten entscheidet.

Bei seiner Kasse erfährt der Versicherte auch, welche Angebote diese bereithält und finanziell fördert. Die Krankenkassen stehen daher in der Pflicht, möglichst regional gut erreichbare Angebote bereitzustellen. Sie können dazu auch entsprechend zertifizierte Leistungen (Kurse) zum Beispiel des organisierten Sports oder der Fitnessstudios bezuschussen. Weiterhin müssen die Krankenkassen dafür sorgen, dass die Angebote zielgruppengenaue sind und sich somit klar von Angeboten für gesundheitlich vorbelastete Versicherte abgrenzen. Die Präventionskurse im Handlungsfeld Bewegung stellen keinen Ersatz für Reha-Sport dar. Krankenkassen fördern ausschließlich zeitlich befristete Maßnahmen, der Versicherte muss gegenüber seiner Krankenkasse die regelmäßige Teilnahme an dem Kurs dokumentieren.

Wie bisher haben Versicherte weiterhin die Möglichkeit, auch ohne ärztliche Präventionsempfehlung entsprechende Leistungen oder Zuschüsse bei ihrer Krankenkasse zu beantragen. Pro Jahr werden nach dem gültigen Leitfaden des GKV-Spitzenverbandes zwei Kurse für einen Versicherten bezuschusst.

„Ein erster Schritt zu mehr Verhaltensprävention“

Aus Sicht der Bundesärztekammer kann die in dieser Form vorliegende Präventionsempfehlung aber nur ein erster Schritt zu mehr Verhaltensprävention sein. Sie fordert statt einer bloßen Präventionsempfehlung für zertifizierte Angebote der Krankenkassen – wie im Gesetz vorgesehen – ein umfassendes ärztliches Präventionsmanagement. Dazu gehören eine Exploration gesundheitlicher Belastungen, eine ärztliche Beratung und Begleitung von Präventionsaktivitäten auch außerhalb der von Krankenkassen bezuschussten Kursangebote und die Bewertung ihrer Wirksamkeit. Zusätzliche ärztliche Leistungen sind bei der Honorierung dann entsprechend zu berücksichtigen. Die Bundesärztekammer stützt sich mit ihrer Kritik auf entsprechende Beschlüsse des 117. Deutschen Ärztetages 2014 in Düsseldorf, in der die Prävention als integraler Bestandteil ärztlicher Tätigkeit definiert wurde. **RA**

Dr. med. Oliver Funken ist Vorsitzender des Ausschusses Prävention und Gesundheitsberatung der Ärztekammer Nordrhein. Zum Thema lesen Sie auch einen Beitrag in Heft 7/2014, Seiten 12 ff. des *Rheinischen Ärzteblatts*.

Von Elefanten, roten Haaren und Phase-3-Studien – wenn aus Medizinern Detektive werden

Trotz aller Erfolge der evidenzbasierten Medizin besteht ärztliche Tätigkeit zu einem großen Anteil daraus, mit dem Unbekannten, mit Unsicherheit und einer unzureichenden Informationsbasis umzugehen – und trotzdem das Beste für den sich anvertrauenden Patienten zu erreichen. Das zeigte sich exemplarisch auf zwei Veranstaltungen in Bonn und Köln, die das Rheinische Ärzteblatt nachzeichnet.

von **Bülent Erdogan**

Medizin als Erfahrungswissenschaft am und mit dem Menschen ist mehr oder weniger auch Detektivarbeit. Dieses Bild zeichneten kürzlich jedenfalls die Ärztinnen und Ärzte des Zentrums für Seltene Erkrankungen an der Uniklinik Bonn (ZSEB). Auf der vom Gefängnisarzt und ARD-„Tatort“-Pathologen Joe Bausch moderierten Festveranstaltung zum fünfjährigen Bestehen berichteten Ärztinnen und Ärzte über dieses spannende wie weiterhin prekäre Teilgebiet der Medizin. Als selten gilt eine Erkrankung in Europa dann, wenn ihre Prävalenz bei weniger als fünf zu 10.000 liegt. Zwischen 7.000 und 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. In elf Spezialambulanzen behandeln Mediziner in Bonn etwa 2.000 Patienten im Jahr. Dazu kommt seit 2014 die „InterPoD“, die interdisziplinäre Kompetenzeinheit für Patienten ohne Diagnose (*wir berichteten*).

An einem Beispiel erläuterte Bausch, was er damals über das Häufige wie das Seltene in der Medizin lernte. „Und wenn Sie Huf-Getrappel, Hufe hören, dann müssen Sie nicht damit rechnen, dass gleich Elefanten oder Giraffen um die Ecke kommen“, habe der Dozent den Nachwuchsmedizinern eingebläut. „Sondern dann kommen Pferde, fertig“, sei der Tenor jener Zeit gewesen.

„Viele seltene Krankheiten sind durch komplexe Syndrome gekennzeichnet, die die klassischen Grenzen zwischen den Fachgebieten überschreiten, sodass sie einer interdisziplinären Versorgung bedürfen“, sagte Professor Dr. Thomas Klockgether, Direktor der Klinik für Neurologie und Leiter des Bonner Zentrums. Während Ärztinnen und Ärzte, gerade im Klinikalltag, heute nur noch wenig Zeit hätten, wolle man sich im Zen-

trum die notwendige Zeit für die besonderen Krankengeschichten der Menschen nehmen – auch wenn die Rahmenbedingungen nicht einfach seien.

„Am Anfang steht der diagnostische Blick“, sekundierte Professor Dr. Wolfgang Holzgreve, Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des auf dem Venusberg beheimateten Uniklinikums. Je nach Leiden würden 80 bis 90 Prozent der Patienten mit einer seltenen Krankheit in Unikliniken behandelt. „Und das ist teuer.“ Im DRG-System sei das „heute noch nicht abgebildet“, sagte er.

Mehr noch: Während der ARD-„Tatort“ der Pathologie mit der Figur des Rechtsmediziners Professor Dr. Karl-Friedrich Boerne gar ein Denkmal setzt, habe man auch an einer eigentlich dafür prädestinierten Einrichtung wie einer Uniklinik den Anspruch aufgeben müssen, jeden Toten zu obduzieren, sagt Professor Dr. Nicolas Wernert, Dekan der Medizinischen Fakultät. Dennoch, also trotz der prekären finanziellen Grundlage, wolle man das ZSEB nie wieder missen, denn was dort betrieben werde, das sei „sportliche Hochleistungsmedizin“.

„Internationale Vernetzung ist unabdingbar“

Auch wenn es für viele Erkrankungen keine kausalen Therapien gebe, könne schon die zutreffende Diagnose entlastend wirken, sagte der Bonner Humangenetiker Professor Dr. Markus Nöthen. Zum Beispiel dann, wenn es um die Abklärung des „Wiederholungsrisikos“ geht, also um die Frage, ob auf das erste zum Beispiel schwer erkrankte oder nicht lebensfähige Kind ein zweites folgt. Zudem wirke die Erkenntnis, dass die Ursache für eine Erkrankung oder eine Fehlbildung oder einen frühzeitigen Tod des Kindes ein Gendefekt war, vor allem für die Mütter entlastend.

Für eine solche Entlastung ist nach Ansicht von Professor Dr. Annette Grüters-Kieslich, Leiterin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit den Schwerpunkten Endokrinologie und Diabetologie der Charité, angesichts der auch weltweit oft geringen Zahl an Betroffenen eine internationale Vernetzung unabdingbar. Doch das reicht der Berliner Ärztin nicht. Viele Patienten mit Seltene Erkrankungen seien darauf angewiesen, dass die Ärzte und Behandlungsteams hartnäckig an ihren Krankheitsgeschichten dranbleiben, um doch eine Therapie zu finden. Dazu gehöre auch, die eigenen Sinne offenzuhalten: Wenn es zum Bei-

spiel bei Patienten zu einer Häufung bestimmter Merkmale wie der seltenen Haarfarbe Rot komme, dann müsse sich das Team eben die Frage stellen: „Es gibt zwar auch in Berlin Menschen mit roten Haaren, aber nicht so viele wie in Dublin“, – und dies zum Anlass nehmen, weiter nach der entscheidenden Antwort zu suchen. Denn immer wieder finde man diese Antwort, zum Beispiel, indem man zum Hörer greife und mit dem Kollegen in Übersee telefoniere.

Medizinische Erkenntnisse zu Seltenen Erkrankungen könnten zudem die Schlüssel zu ganz neuen Pathomechanismen und Therapien liefern, sagte Grüters-Kieslich, die ihren Vortrag auch mit Kritik verband, wonach der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen bis heute lediglich auf dem Papier steht und es sich zum Beispiel bei allen derzeit 25 Zentren in Deutschland um „selbst ernannte Zentren“ handelt. (Eine Karte mit Zentren können Sie hier einsehen: <https://www.se-atlas.de/map/zse/>)

„Lungenkrebs ist nicht gleich Lungenkrebs“

Auf Siebenmeilenstiefeln, so hat es jedenfalls den Anschein, eilt derweil die sogenannte personalisierte (Krebs-)Medizin von Erfolg zu Erfolg. So stellte Kongresspräsident Professor Dr. Jürgen Wolf auf der inzwischen sechsten Personalized Medicine Convention, kurz Permedicon, die am 30. November und 1. Dezember in der Kölner Messe stattfand, die provokante Frage, ob in der Onkologie mit der molekularen Diagnostik – zumindest in Entitäten wie dem Lungenkarzinom – noch randomisierte kontrollierte Studien (Randomized controlled Trials, RCTs), wie sie bisher stattfinden, das Instrument der Wahl sind. So seien Phase-3-Studien darauf ausgelegt, „kleine Unterschiede mit hoher statistischer Signifikanz“ festzustellen, sagte der Ärztliche Leiter des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) Köln. Das bedeute, dass man gar nicht mit großen Effekten rechnet. „Man rechnet mit einer relativen Unwirksamkeit der Medikamente. Das ist genau das Problem, dass wir in der Onkologie über Jahrzehnte gehabt haben. Die Fortschritte waren mit wenigen Ausnahmen, gerade bei den großen Tumorerkrankungen, marginal. Das hängt auch damit zusammen, dass die meisten Studien mit unselektionierten Patienten stattgefunden haben.“

Heute wisse man, „dass Lungenkrebs eben nicht gleich Lungenkrebs ist, sondern aus vielen einzelnen Subgruppen besteht“, sagte Wolf. Die molekulare Gendiagnostik biete nun die Option, bereits in Phase-1-Studien nach Treibermutationen im Tumor zu fahnden und Therapien in Angriff zu nehmen – und vom Prinzip des „Trial and Error“ in eine biologisch-rationale Medizin hinüberzuwechseln. Wolf spricht in diesem Zusammenhang von einem „Paradigmenwechsel“

„einer Verschiebung des „Proof of Principle“ von Phase 3 zu Phase 1.

„Ich denke, es gibt ein Umdenken“, sagte Professor Dr. Sibylle Loibl von der German Breast Group mit Sitz in Neu-Isenburg. Beim Mammakarzinom sei ein Paradigmenwechsel indes nicht erkennbar. Sie warnt davor, Phase 1-Studien allgemein als Basis für eine Medikamentenzulassung zu nehmen. Man wisse in diesem Stadium nichts über Nebenwirkungen, außerdem basierten die Informationen auf sehr wenigen und hochselektionierten Patienten. Dieser Selektions-Bias gelte sogar für Phase-3-Studien mit Blick auf weitere, bis dahin unbekannte Nebenwirkungen bei der flächendeckenden Anwendung.

„Was wir wollen, ist Phase-3-Evidenz“, sagte Professor Dr. Tim H. Brummendorf vom Universi-

gruppe nicht vorenthalten dürfe, nur um randomisiert einen Überlebensvorteil darstellen zu können. Leider teile die Industrie die Daten aus Phase-2-Studien „notorisch, systematisch“ nicht.

Bei Bärbel Söhlke wurde im Jahr 2012 ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) im vierten Stadium mit einer Translokation des ROS1-Gens im Tumor diagnostiziert. Seit einigen Jahren wird sie erfolgreich und nach eigenen Angaben bei kompletter Remission nebenwirkungsfrei mit einem eigentlich für die ALK-Translokation entwickelten Medikament therapiert, für das die EU die Zulassung vor drei Monaten erweitert hat. „Da frage ich mich, welche Information, welches relevante Wissen über Wirkung und Nebenwirkung lag denn vor drei Monaten vor, welches nicht auch schon vor vier Jahren



Gibt es eines Tages für jeden Krebs eine maßgeschneiderte Therapie?

Foto: science photo/Fotolia.com

tätsklinikum Aachen. Angesichts der Entwicklung, dass aus häufigen Tumoren durch molekulare Substratifizierung künftig „im günstigsten Fall“ 30 oder 40, dann sehr seltene, Tumorerkrankungen würden, sei aber zu erwarten, dass die Zahl der Patienten für Phase-3-Evidenz nicht ausreichen wird, ohne viele Jahre auf eine ausreichende Datenbasis warten zu müssen und dabei zu riskieren, vom Fortschritt überholt zu werden. Eine Antwort hierauf könne eine bedingte Zulassung und die Einrichtung von Registern sein.

„Patienten dringen auf Tempo“

Wenn die Effekte bezüglich der relevanten Patientenendpunkte so deutlich seien, „wir nennen das einen dramatischen Effekt“, sei ein Verzicht auf randomisierte Studien durchaus vorstellbar beziehungsweise ein Rückgriff auf Phase-2-Studien bei konditionierter Zulassung möglich, sagte Professor Dr. Jürgen Windeler, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dies ergebe sich schon aus ethischen Gründen, wenn ein neues Medikament so überlegen sei, dass man dieses der Kontroll-

vorhanden war? Ich sehe das nicht“, sagte Söhlke.

„Es sind in den ganzen Jahren Studien durchgeführt worden, die bestätigt haben, was man schon vor sieben Jahren wusste. Es sind auch Phase-3-Studien durchgeführt worden, das Medikament ist mit der Standard-Chemotherapie verglichen worden, wo ich mich frage: wofür, für wen, zu wessen Nutzen werden diese Studien durchgeführt?“ Wenn es um eine Therapieentscheidung gehe, könne sich an solchen Studien kein Patient orientieren, sagte Söhlke.

Es gebe leider genügend Beispiele, bei denen die Erwartungen nicht eingetreten seien, entgegnete ihr Dr. Gerhard Schillinger vom AOK-Bundesverband. Diese Patienten könnten nicht mehr von ihren Erfahrungen mit sehr früh eingesetzten Wirkstoffen berichten. In randomisierten Studien habe sich des Öfteren gezeigt, dass Wirkstoffe nicht oder nicht ausreichend geholfen, sondern teilweise oder vor allem geschadet hätten. Wenn Medikamente mit einem hohen Grad an Unsicherheit behaftet seien, dürften diese Medikamente bis zum Nachweis hoher Sicherheit nur unter kontrollierten Bedingungen angewendet werden, folgte Schillinger. Außerdem müssten die Daten gesammelt und ausgewertet werden. RA