

# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte



1. **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition** Asklepios Kliniken GmbH
2. **Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit** AMGEN, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Leo Pharma, Novartis
3. **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds** Familienbesitz Aktien (Roche)
4. **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz** --
5. **Honorare** AMGEN, Aspen, Astra, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, Roche
6. **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen** Leo Pharma
7. **Andere finanzielle Beziehungen** AMGEN, Aspen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chugai, Gilead, GSK, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi
8. **Immaterielle Interessenkonflikte** **ständig mit den Vorgaben der Kostenträger**



# Krank durch medizinische Strukturvorgaben – zu wenig – zu spät – zu weit entfernt

A. Matzdorff

Asklepios Klinikum Uckermark, Schwedt  
Tumorzentrum d. L. Brandenburg

[a.matzdorff@asklepios.com](mailto:a.matzdorff@asklepios.com)

A. Gawliczek

Werner Forßmann Klinikum,  
Eberswalde, TuZ d.L. Brandenburg

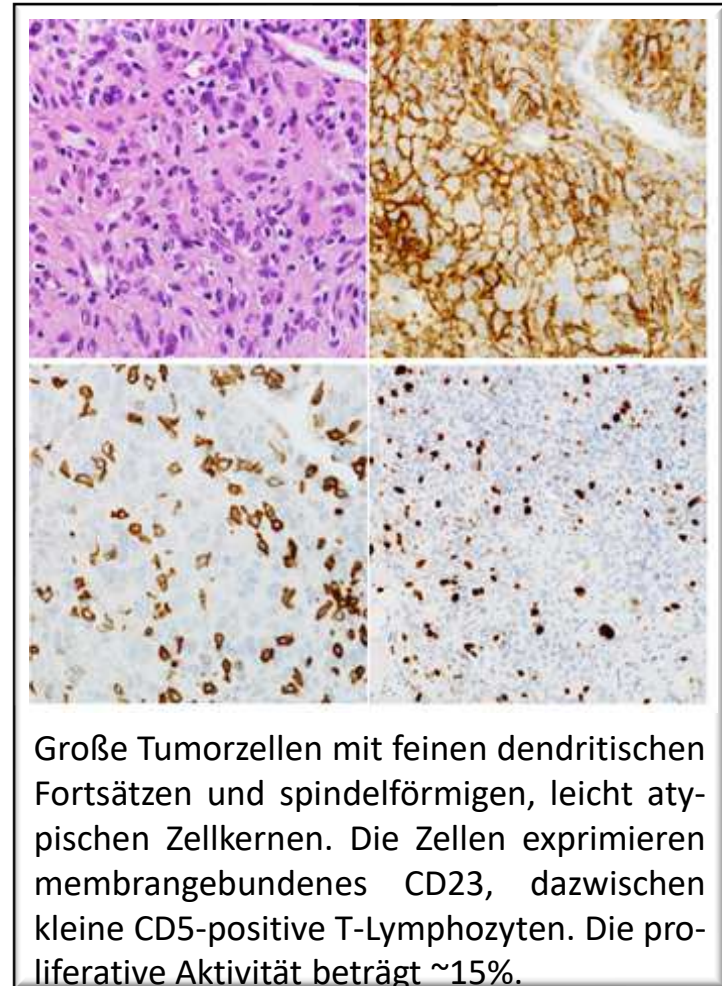
# Der klinische Fall

<b>Patientin</b>	69jährige Frau mit Karzinom der Schilddrüse
<b>Vorgeschichte</b>	2009 Erstdiagnose undiff. Schilddrüsen-CA → Thyreoidektomie 2013 Rezidiv → Bestrahlung 2016 erneutes Rezidiv, jetzt aber andere Histologie: <b>Sarkom der follikulären dendritischen Zellen (FDGS)</b> . Da Resektion im voroperierten und bestrahlten Bereich sehr schwierig → 2 x CHOP → Progress → dann doch Resektion mit CR.
<b>Feb 2018</b>	Zwei neue Lungenmetastasen. Biopsie bestätigt Histologie des FDGS mit hoher PD-L1 Expression. Pat. wünscht zunächst keine Therapie wegen des langsamen Wachstums.
<b>Arzt 18.9.18</b>	Progress und Antrag zur Kostenübernahme für Nivolumab
<b>MDK 22.10.19 (5 Wo. später)</b>	„Es liegen keine Studien oder Fallberichte vor, in denen ein Sarkom der follikulären dendritischen Zellen mit Nivolumab behandelt wurde. Somit bestehen keine Hinweise auf eine Wirksamkeit der Therapie.“

# Sarkom der follikulären dendritischen Zellen

Das Sarkom der follikulären dendritischen Zellen (**Follicular Dendritic Cell Sarcoma, FDCS**) ist eine seltene Erkrankung (bisher ca. 500 Fälle publiziert) des Lymphknotens und der Weichteile und wird von der WHO-Klassifikation der Tumore unter den histiozytischen und dendritischen Zellneubildungen klassifiziert.<sup>1,2</sup>

Es ist schwierig, das FDCS von anderen neoplastischen Prozessen wie dem Hodgkin-Lymphom, dem Non-Hodgkin-Lymphom, dem Weichteilsarkom oder nicht-neoplastischen Entitäten zu unterscheiden.<sup>3</sup>

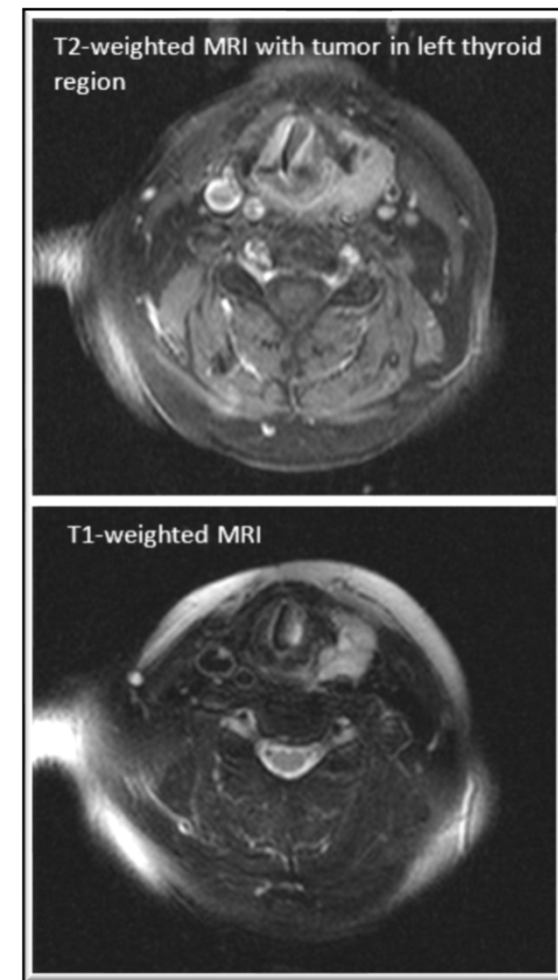


1. Saygin C, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88:253-71.
2. Fonseca R, et al. Am J Hematol. 1998;59:161-7.
3. De Pas T, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:1-7.

# Sarkom der follikulären dendritischen Zellen

FDCS sind extrem selten und es gibt keinen Versorgungsstandard. Die Operation wird in der Regel bei lokalisierten Erkrankungen gewählt. Die Rezidivraten liegen bei ~40% und werden nicht durch adjuvante Bestrahlung und/oder Chemotherapie verbessert.

Bei fortgeschrittener Erkrankung wurden verschiedene Chemotherapieschemata (CHOP, Peg-Lip-Doxorubicin, Gemcitabin, Docetaxel, aber auch Sunitinib, Temsirolimus) mit einer mittleren Überlebenszeit von 9 Monaten eingesetzt.<sup>1, 2</sup>



1. De Pas T, et al. Dendritic cell sarcoma: an analytic overview of the literature and presentation of original five cases. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:1-7.
2. Gounder M, et al. Impact of surgery, radiation and systemic therapy on the outcomes of patients with dendritic cell and histiocytic sarcomas. Eur J Cancer. 2015;51:2413-22.

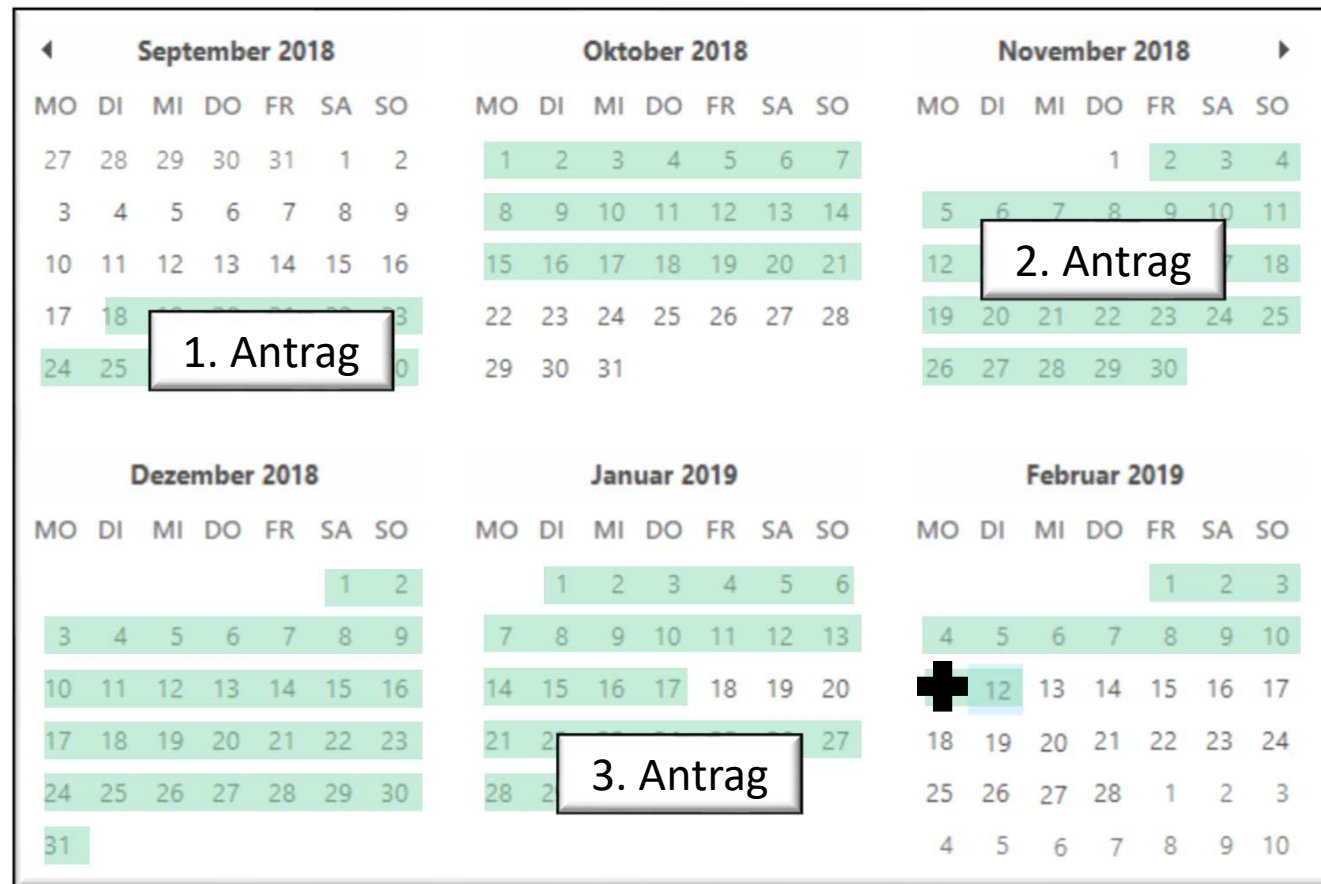


# Der klinische Fall

wie ging es weiter

<b>Arzt 2.11.18</b>	Erneuter Antrag mit dem Argument, dass man bei sog. “Basket-Trials” auch die Wirksamkeit eines Medikaments allein auf der Basis einer molekularen Veränderung erwartet und keine einheitliche Histologie mehr fordert (“Tumor agnostic therapies”).
<b>MDK 5.12.19</b> (Gutachten erst am 17.1.19 von der KK weitergeleitet, Dauer insges. 10 Wochen)	Es wird anerkannt, dass für ein FDGS keine Daten aus randomisierten Studien gibt und auch nicht zu erwarten sind. Auf der Basis von älteren Fallberichten werden jetzt Gemcitabin, Doxorubicin, Paclitaxel, Sirolimus und Sutent vorgeschlagen.
<b>Arzt 21.1.19</b>	Erneuter Antrag mit dem Argument, dass die Patientin bereits in der Vergangenheit unter Zytostatika schwere Zytopenien entwickelt hatte, dass zum Zeitpunkt der og Fallberichte Checkpoint-Inhibitoren nicht verfügbar waren und dass Sirolimus und Sutent genauso teuer sind wie Checkpoint-Inhibitoren.
<b>11.2.19</b>	Patientin verstirbt an Lungenentzündung und Lungenembolie.
<b>12.2.19</b>	Krankenkasse erklärt Kostenübernahme (kein erneutes Gutachten).

# Der klinische Fall



# “Structural iatrogenesis”

Als **iatrogen** werden Krankheitsbilder und Schädigungen bezeichnet, die durch ärztliche Maßnahmen ausgelöst oder verschlimmert worden sind, z.B.:

- (1) Komplikation medizinischer Behandlungen (Wundinfektion nach Operation)
- (2) Nebenwirkungen von Medikamenten (Niereninsuffizienz durch CDDP)
- (3) Schädigungen durch ärztliche Fehlbehandlungen (CDDP trotz Niereninsuff.)
- (4) Schädigungen durch Unter- oder Übertherapie (CDDP bei ECOG 3-4).

„**Structural iatrogenesis**“<sup>1</sup> ist ein neues Konzept und bezeichnet Krankheitsbilder und Schädigungen durch bürokratische Systeme in der Medizin, einschließlich solcher, die dem Patienten eigentlich zugute kommen sollten, z.B.:

- (1) durch bürokratische Strukturen,
- (2) langsame Entscheidungsprozesse,
- (3) Priorisierung von Therapiestandards vor individueller Behandlung,
- (4) Begrenzung von Qualitätsverbesserungen auf einzelne Teilbereiche des Gesundheitssystems und bewusste Herausnahme von anderen.
- (5) „Barrierefreier“ Zugang zu Kompetenzzentren und Studien.

<sup>1</sup>Stonington S, Coffa D. N Engl J Med 2019;380:701-704.



# (1) Bürokratische Strukturen erkennen und verändern, die Patienten schaden

## § 13 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch

(3a) Die Krankenkasse hat über einen Antrag auf Leistungen zügig, spätestens bis zum Ablauf von drei Wochen nach Antragseingang oder in Fällen, in denen eine gutachtliche Stellungnahme, insbesondere des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (Medizinischer Dienst), eingeholt wird, innerhalb von fünf Wochen nach Antragseingang zu entscheiden.

Patienten mit lebensbedrohlichen oder schnell fortschreitenden Krankheiten, sollten nicht mehrere Wochen auf die Genehmigung der Krankenkasse für teure Behandlungen warten müssen. Krankenkassen sollten zur Erstattung der Kosten verpflichtet sein, bis der Antrag entschieden bzw. abgelehnt ist.

## (2) Langsame Entscheidungsprozesse eliminieren



Der behandelnde Arzt sollte nicht daran gehindert werden, sich direkt (z.B. per Telefon und E-Mail) an den Gutachter des Medizinischen Dienstes der Krankenkasse zu wenden.

Service- und Kundenorientierung, barrierefreier Zugang:

- „Sofortanfrage“ über MDK-Homepage ermöglichen,
- Barrierefreie MDK-Sprechzeiten (Vorschlag: 5 Stunden/Wo. als offene Sprechstunde, telemedizinische Sprechzeiten mittels Lync, Skype),
- Falls MDK-Gutachter nicht verfügbar, namentlich benannter Vertreter,
- MDK-Ansprechpartner mit gleichem Facharzt- und Schwerpunktstandard.

### (3) Priorisierung von Therapiestandards „Das Leid mit den Leitlinien“



Leitlinien bekommen von Kostenträgern, Juristen und Patienten zunehmend einen normativen Charakter zugesprochen. Einerseits lehnen Gutachter die Kostenübernahme für neue und teure Therapieverfahren häufig unter Verweis auf fehlende Leitlinienempfehlungen ab. Andererseits werden Leitlinien zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche zweckentfremdet oder zum Nachweis von Behandlungsfehler gegen den Arzt selber gewandt.

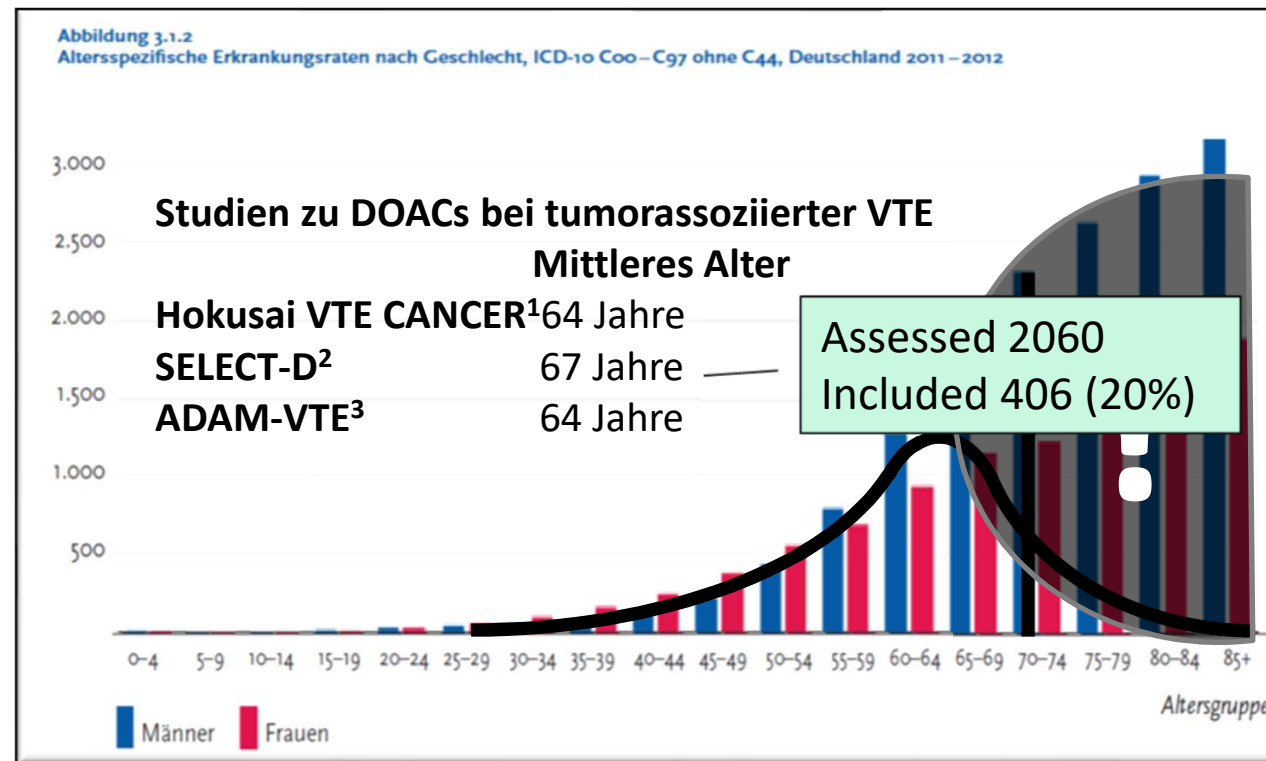
Leitlinien werden deshalb *vom Praktiker* nicht nur als schwer umsetzbar und praxisfern,<sup>1</sup> sondern auch als ein „Hereinregieren aus dem akademisch-universitären Elfenbeinturm“ empfunden. Viele Ärzte haben eine emotionale Distanz zu Leitlinienempfehlungen entwickelt, was deren Implementierung in der täglichen Praxis zusätzlich behindert.

Es gibt jedoch auch implizite, strukturelle Gründe, warum Leitlinien wenig geeignet sind, einen Therapiestandard zu definieren.

<sup>1</sup>Nast, Dtsch Ärztebl 2013

# Leitlinien als Quelle von Therapiestandards?

## (1) Zugrundeliegende Evidenz nicht repräsentativ



Leitlinien und „Choosing Wisely“ Empfehlungen basieren auf Studien mit jungen, kompetenten und weniger kranken Patienten als in der täglichen Praxis. Bei den zugrunde gelegten Studien wurden viele Patienten ausgeschlossen.

Grafik aus Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015

1. Raskob GE, et al. N Engl J Med 2018;378:615-624 2. Young A, et al. J Clin Oncol 2018;36:2017-23 3. McBane RD, ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2018; #421

# Leitlinien als Quelle von Therapiestandards?

## (2) Zugrundeliegende Evidenz häufig älter oder nachrangig



Die den Leitlinienempfehlungen zugrunde liegenden Studien haben in der Mehrzahl niedrige Evidenzgrade.

Viele zugrunde liegende Studien sind alt. Leitlinien sind zum Zeitpunkt ihres Erscheinens häufig schon nicht mehr „auf der Höhe der Zeit“.

Level of evidence 1	30%
Level 2	30%
Level 3	25%
Level 4	12%
Level 5	3%

Referenzen aus 2018	0,4%
2017	1,3%
2016	4,1%
2015 und älter	94,2%

# Leitlinien als Quelle von Therapiestandards?

## (3) Große Versorgungsbereiche sind nicht integriert



Leitlinien werden immer noch nach dem "OBST-Prinzip" verfasst (Old Boys Sitting Together).

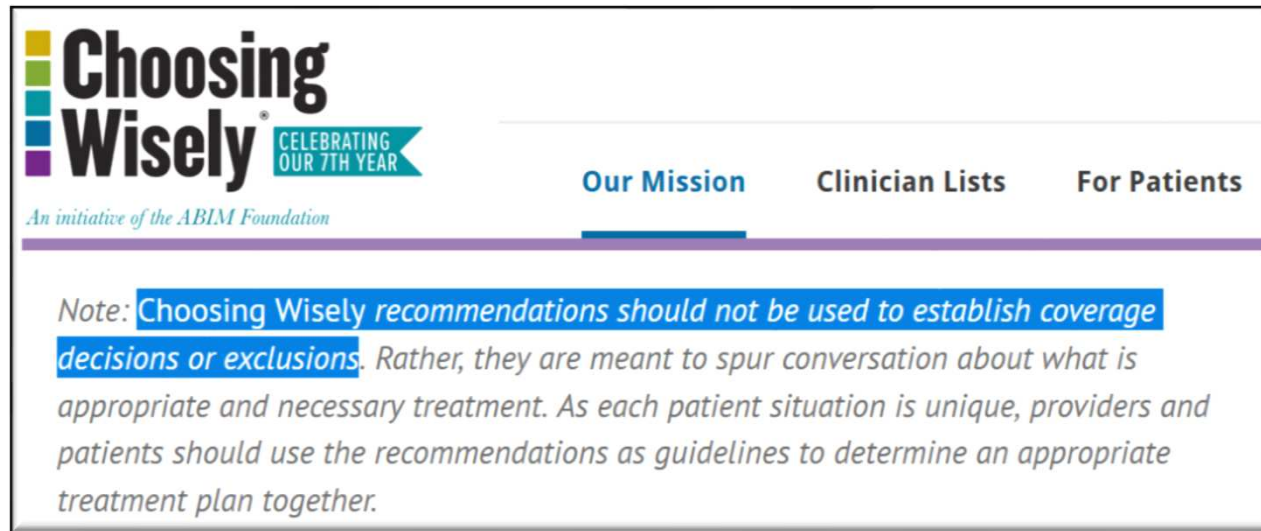
Es liegt in der Natur der Sache, dass Leitlinienautoren ein wissenschaftliches Interesse am Thema und zur Sache publiziert haben. Sie kommen deshalb überwiegend aus dem klinisch universitären Umfeld und aus Schwerpunktzentren. Vertreter „kleinerer Versorger“ (niedergelassene Fachpraxis, Hausarztbereich, Häuser der Regelversorgung) sind in der Minderheit, obwohl sie eigentlich die Mehrzahl der Patienten betreuen.

Deutsche Leitlinien berücksichtigen und benennen nur selten den strukturellen „Impact“ der Empfehlungen auf die Patientenversorgung. In Amerikanischen Leitlinien sind „Health Equity“, „Resource Requirement“ und „Acceptability to Stakeholders“ längst etablierte Entscheidungskriterien.



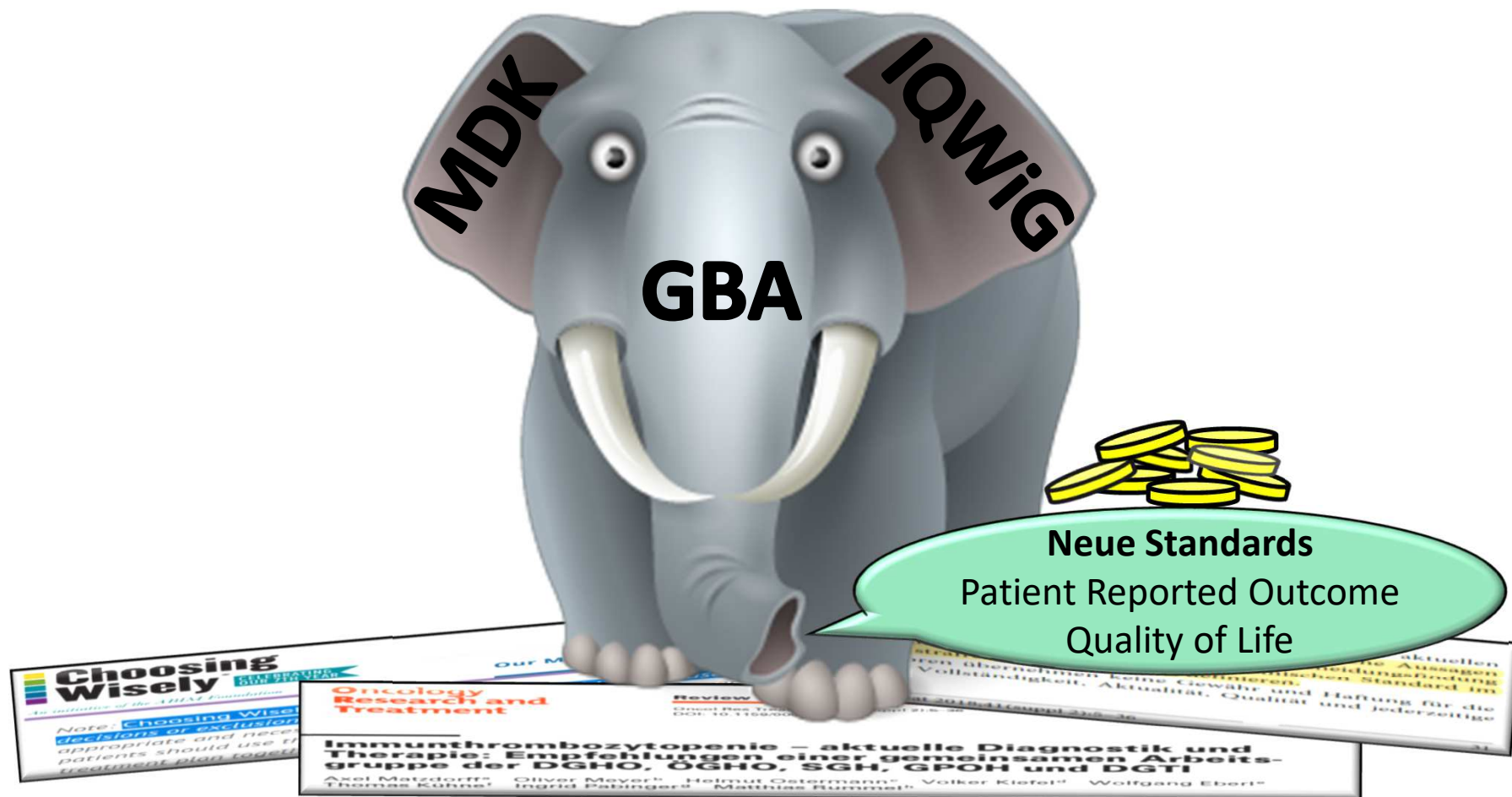
# Leitlinien als Quelle von Therapiestandards?

(4) für sozial- oder haftungsrechtliche Standards ungeeignet



Leitlinien können von ihrer Struktur und Zielsetzung her nicht einen sozial- und arthaftungsrechtlichen Therapiestandard definieren. Sie sollten nicht als Argument für Kostenerstattungs-Entscheidungen herangezogen werden. Es wäre wünschenswert, wenn diese Einschränkung von den Leitlinien selber deutlicher zum Ausdruck gebracht würde.

# “Elephant in the Room”



# Lebensqualität und Patient Reported Outcomes

Meilensteine · Lebensqualität in der Nutzenbewertung

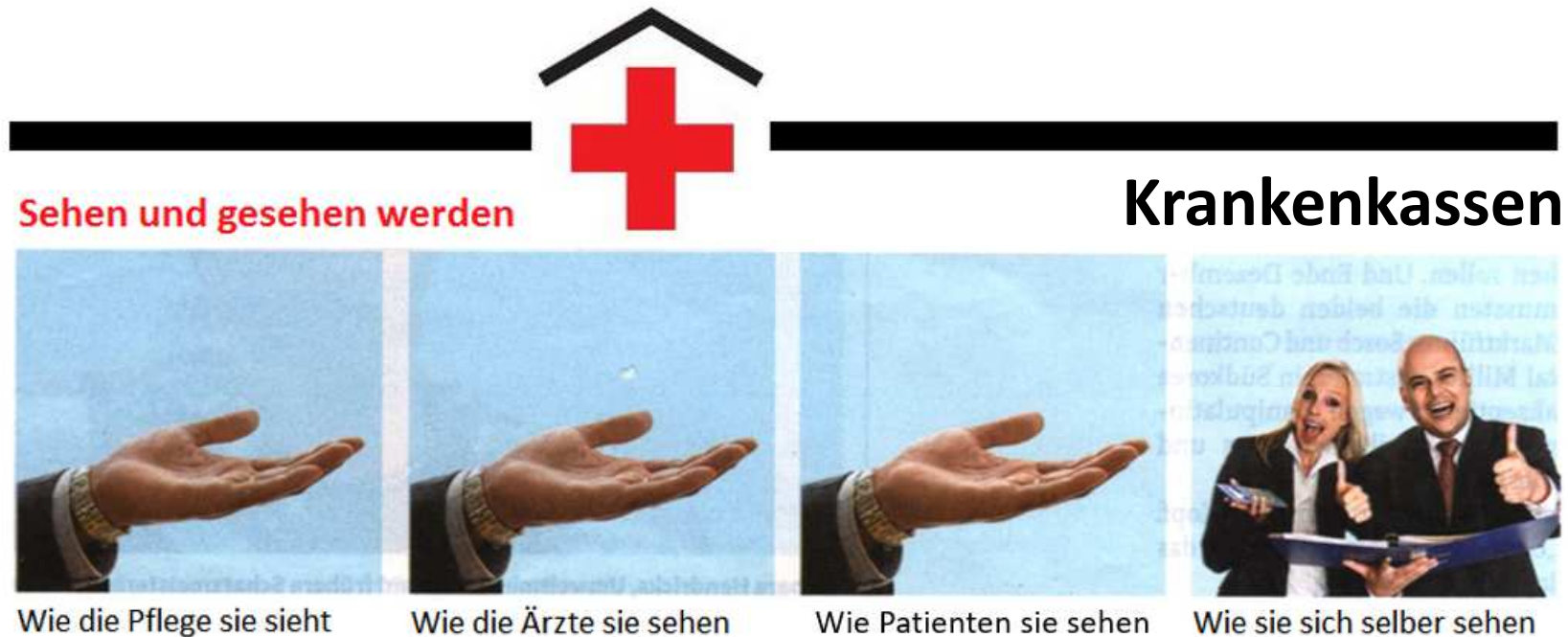
Das IQWiG orientiert sich in seinen Nutzenbewertungen an

Es ist sicher berechtigt, wenn man bei der Frage, ob ein Medikament für Patienten von Nutzen ist, auch nach Lebensqualität und „Patient Reported Outcomes“ fragt.

Von den Kostenträgern werden diese neuen Parameter jedoch genutzt, um einen Erstattungsanspruch auf der Basis etablierter Parameter (z.B. PFS, Progressionsfreies Überleben) auszuhebeln. Ärztliche Fachorganisationen (z.B. DGHO, Krebsgesellschaft) und Patienten haben in den entscheidenden Gremien kein Stimmrecht.

Während PFS objektiv gemessen werden kann, sind QoL und PROs sehr variabel, je nachdem wen man befragt und zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf.

## (4) Bewertung der Qualität bei allen Partnern in der Gesundheitswirtschaft, nicht nur bei einzelnen



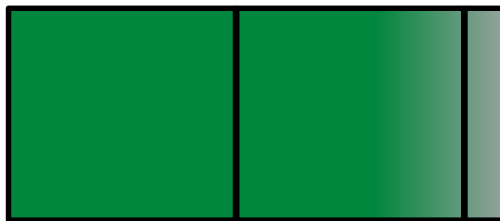
Wie die Krankenhäuser sollten auch die Krankenkassen nach dem „Outcome“ ihrer Patienten bewertet werden, z.B. deren Überleben und deren Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die bei anderen öffentlichen oder privaten Krankenkassen versichert sind.

# The Heart of the Matter

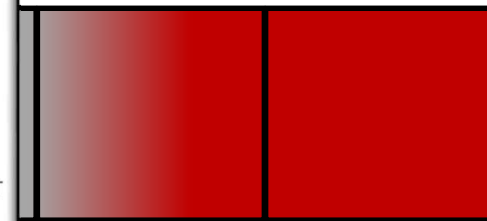
(Graham Greene)

Ein Diagnostikverfahren, eine Therapie ist...

richtig, wirksam  
nützlich

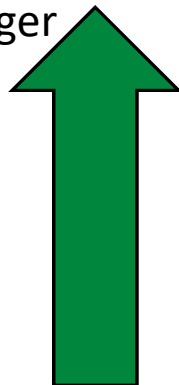


falsch, unwirksam,  
schädlich



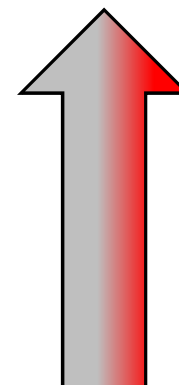
Was die Kostenträger  
bezahlen möchten

- wirtschaftlich
- ausreichend
- notwendig
- zweckmässig



Was der Patient und  
sein Arzt möchten,

- nämlich alles, was
  - nicht falsch,
  - nicht unwirksam
  - oder schädlich
- ist





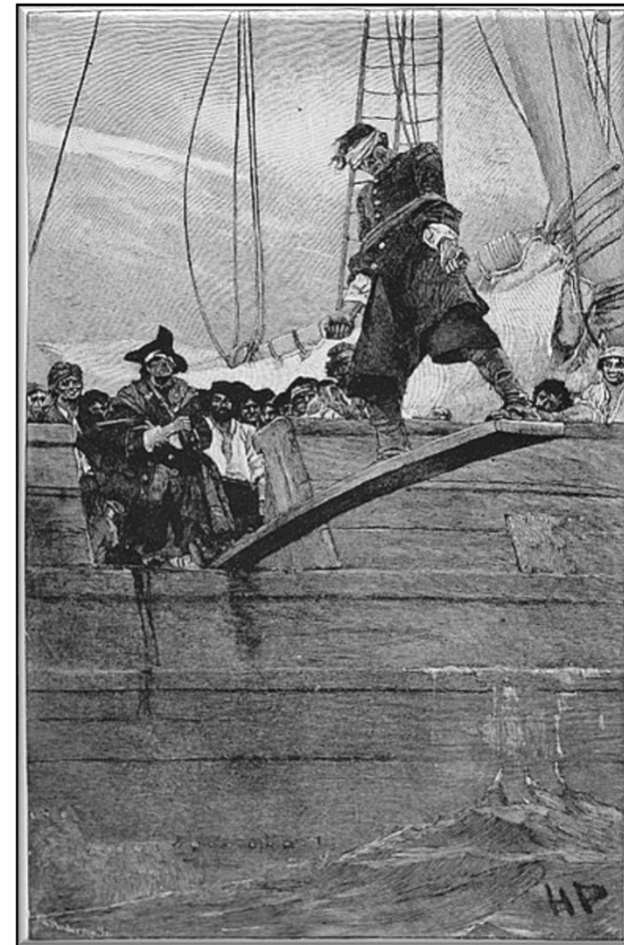
# Über den Tellerrand schauen

## „What the neighbours do“

Der Konflikt zwischen „zweckmässig, ausreichend“ und „ärztlich sinnvoll“ darf nicht in die Sprechstunde delegiert werden.

- Eine staatliche Institution sollte entscheiden, welche Therapien in Deutschland verfügbar sind und welche nicht (Beispiel NICE).
- Noch wichtiger: Health Equity. Wenn eine Therapie nicht verfügbar sein soll, dann gilt das für alle, egal ob gesetzlich versichert, beihilfeberechtigt, Selbstzahler oder ausländischer Kunde.

Zugang zu Zentren, zu neuer Diagnostik, Therapieverfahren und Studien besser regeln.





# „Weit – Weit – Weg“

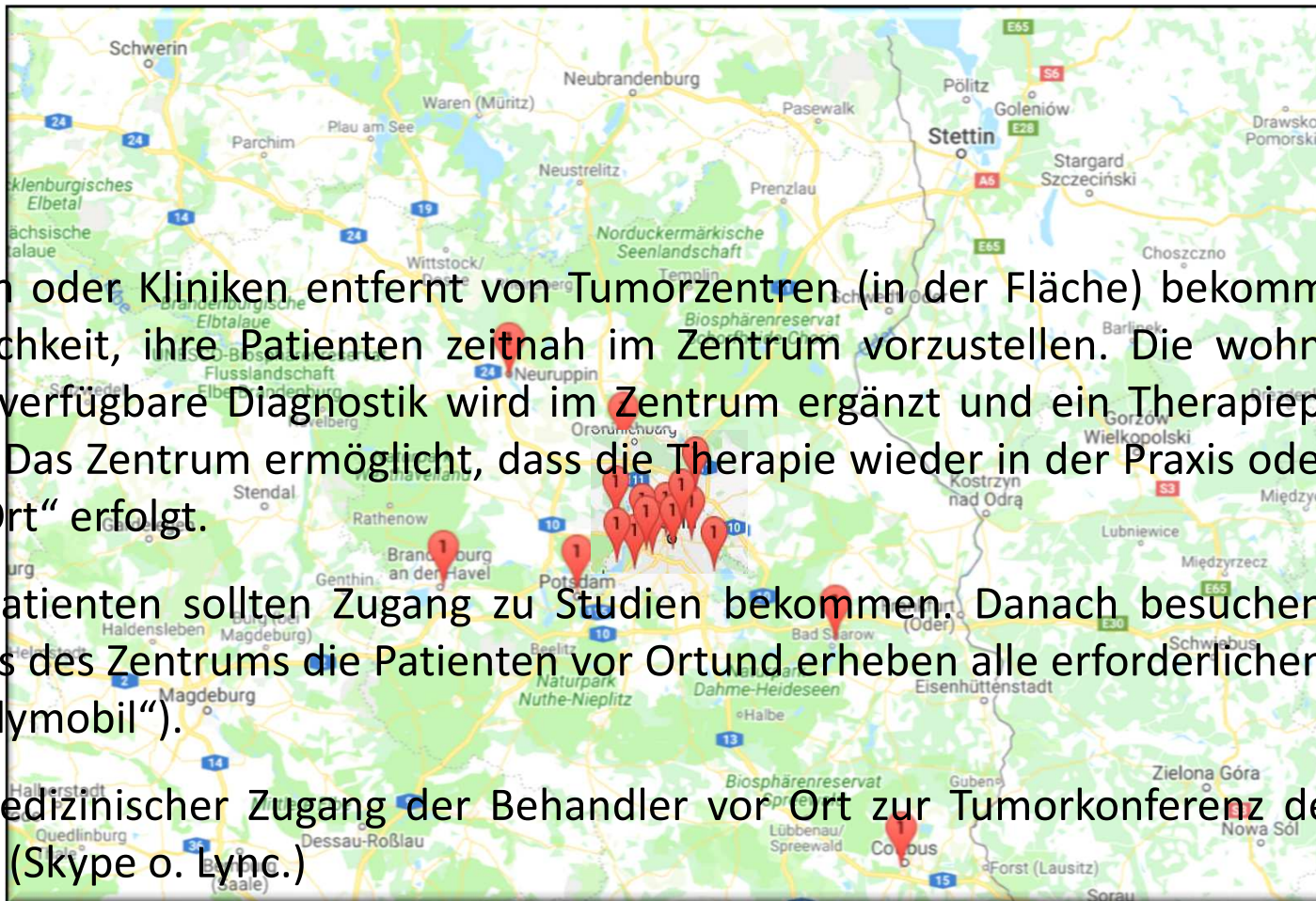
Zugang zu Zentren und Studien erleichtern



Praxen oder Kliniken entfernt von Tumorzentren (in der Fläche) bekommen die Möglichkeit, ihre Patienten zeitnah im Zentrum vorzustellen. Die wohnortnahe nicht verfügbare Diagnostik wird im Zentrum ergänzt und ein Therapieplan erstellt. Das Zentrum ermöglicht, dass die Therapie wieder in der Praxis oder Klinik „vor Ort“ erfolgt.

Alle Patienten sollten Zugang zu Studien bekommen. Danach besuchen Study Nurses des Zentrums die Patienten vor Ort und erheben alle erforderlichen Daten („Studymobil“).

Telemedizinischer Zugang der Behandler vor Ort zur Tumorkonferenz des Zentrums (Skype o. Lync.)



„Structural Iatrogenesis“ benennt bürokratische Strukturen in der Medizin, die dem Patienten schaden :

- langsame Entscheidungsprozesse (Beispiel: MDK),
- Priorisierung von Standards vor individueller Behandlung (Beispiel: Leitlinien),
- Qualitätsmanagement nur in Teilbereichen des Gesundheitssystems, nicht bei allen Beteiligten (kein Outcome-Research bei Krankenkassen).
- Weite Entfernung zu Kompetenzzentren, schwieriger Zugang zu Studien (Tumorzentren in Flächenländern).

Eine Verbesserung dieser Situation kann nicht ohne die Bereitschaft aller „Stakeholder“ erreicht werden. Der „zwanglose Zwang des besseren Arguments“ (Habermas) wird nach Ansicht des Referenten nicht ausreichen. Staatliche Struktur-Vorgaben und regulative Eingriffe sind erforderlich.