



Grundlagen zur Bewertung von Arzneimittelwirkungen

60. MPS-Informationsgespräch

MPS Medizinisch Pharmazeutische Studiengesellschaft e. V.
Mainz 1980

Zur Quantifizierung von Nutzen und Risiko

von K. Überla

Nutzen/Risikoabwägungen im Arzneimittelbereich werden gefordert, ohne daß uns jemand sagt, wie man das konkret machen soll. Bei jeder individuellen Therapie und bei jeder Zulassung eines Arzneimittels wägen Ärzte und Fachleute einen möglichen Nutzen und Schaden gegeneinander ab, ohne zu formalisieren und zu quantifizieren. Eine Nutzen/Schadenabwägung mit hohem ethischen Anspruch ist also vorhanden. Sie ist aber nicht formalisiert, und unser Wissen reicht für eine Formalisierung in der Regel nicht aus.

Aus der Sicht des Methodikers und Statistikers in der Medizin will ich versuchen, einfache Fragen zu stellen und Thesen zu formulieren:

1. Kann man im Arzneimittelbereich Risiko und Sicherheit empirisch-quantitativ bestimmen und wenn ja, wie?
2. Wo liegen natürliche Grenzen der empirischen Bestimmung von Sicherheit und Risiko?
3. Welche Thesen kann ein Methodiker zum Komplex Risiko/Sicherheit bei Arzneimitteln wagen?

Zunächst sind die Begriffe zu ordnen. Nutzen und Schaden sind Begriffe, die qualitative Inhalte beschreiben. Dasselbe Ereignis kann je nach dem Kontext ein Nutzen oder ein Schaden sein. Davon zu trennen ist die Häufigkeit des Auftretens, die mit den Begriffen Risiko bzw. Sicherheit beschrieben wird. Nutzen und Schaden einerseits, Risiko und Sicherheit andererseits sind die sinnvollen Begriffspaare. Sie sollten nicht vermischt werden.

1. Kann man im Arzneimittelbereich Risiko und Sicherheit empirisch-quantitativ bestimmen und wenn ja, wie?

Zunächst ist zu unterscheiden zwischen der individuellen Risikoabwägung für einen Patienten und der Regulierung des Marktes. Die individuelle Risikoabwägung kann sehr viel spezifischer sein. Auch für diese individuelle Risikoabwägung gibt es keine formellen Verfahren, sie erfolgt verbal und intuitiv. Bei der Zulassung oder Rücknahme vom Markt sind Massenerscheinungen zu berücksichtigen.

sichtigen, wobei das Ergebnis die Handlungsfähigkeit des Arztes nicht einengen darf.

Im einfachsten Fall wird Risiko als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer allergischen Hautreaktion bei einem bestimmten Medikament beträgt z. B. 5 %. Die Sicherheit, diese Hautreaktion nicht zu bekommen, beträgt 95 %. Risiko als Wahrscheinlichkeit, die empirisch festgestellt wird, und Sicherheit als Gegenwahrscheinlichkeit sind die üblichen Definitionen.

Diese klare Definition des Risikos als Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses setzt voraus, daß das unerwünschte Ereignis definiert ist. Man muß das Risiko vorher kennen, es messen und zählen können. Im Messen und Zählen liegt die gesamte Problematik der Erfassung. Dies gilt besonders für die Bezugsgröße, die man verwendet. Worauf soll man eine unerwünschte Nebenwirkung beziehen? Auf die Anzahl der Patienten, die ein Medikament nehmen? Diese Zahl kennt man nur bei gezielten Untersuchungen kleineren Umfangs in der Phase II und III. Die Compliance ist meist unbekannt, die Dosis nicht genau erfaßt. Geht man lediglich von Verkaufs- und Umsatzzahlen aus und setzt diese zu seltenen unerwünschten Ereignissen in Beziehung, kann man in weiten Bereichen irren.

Auch wenn man grundsätzlich das Risiko für das Auftreten einer erwünschten oder unerwünschten Wirkung bestimmen kann, sind die konkreten empirischen Unterlagen meist nur sehr schwer zu erhalten. Dies liegt in der Natur der Sache und nicht in der Insuffizienz der Wissenschaftler. Während die Bestimmung der Wirkung eines Arzneimittels durch den kontrollierten klinischen Versuch im allgemeinen sauber möglich ist, ist die Bestimmung von unerwünschten Wirkungen empirisch schwieriger.

Der Begriff des relativen Risikos verfeinert die Definition. Das relative Risiko ist im Prinzip das Verhältnis zweier Wahrscheinlichkeiten. Ein relatives Risiko von 2,0 bedeutet z. B., daß das Risiko einer Frau, einen Herzinfarkt zu erleiden, 2mal so groß ist, wenn sie zur Gruppe der Frauen gehört, die die Pille regelmäßig nimmt, als wenn sie zur Gruppe der Nicht-Nehmerinnen gehört.

Die Genauigkeit in der Bestimmung eines Risikos hängt von der beobachteten Fallzahl ab. Bei kleinen Versuchsreihen spielt dies eine große Rolle. Beobachtet man z. B. 2 Reihen von je 100 Patienten, eine mit einem neuen Medikament und eine mit einer Standardbehandlung, so kommt es vor, daß in beiden Reihen kei-

ne seltene Nebenwirkung, z. B. ein Carcinom, auftritt. Dies bedeutet nicht, daß der Stoff keinen Krebs induziert, vielleicht ist dies nur selten. Bei einem solchen Null-Befund könnte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % eine tatsächliche Häufigkeit von 4,5 % übersehen worden sein. Die Mitteilung der möglicherweise übersehenen maximalen Inzidenz ist eine wichtige Form der Angabe von Risiken.

Man hat versucht, die Schwere des Effekts und seine Wahrscheinlichkeit zu koppeln. Man kann Risiko auch als Produkt der Schwere des betrachteten Effekts x Wahrscheinlichkeit ausdrücken. Alle Schweregrade unerwünschter Effekte werden in eine Skala zwischen 0 und 1 eingeordnet. Die Maßzahl Wahrscheinlichkeit mal Schwere schwankt dann zwischen 0 und 1. Das gleiche Risikomaß ist unter dieser Definition verschieden erreichbar: Niedrige Wahrscheinlichkeit und starker Effekt können die gleiche Risikozahl ergeben wie hohe Wahrscheinlichkeit und schwach bewerteter Effekt.

Um Risiken von Arzneimitteln bewerten zu können, wäre es zweckmäßig, sie nicht nur mit ihrem Nutzen zu vergleichen, sondern auch mit den Risiken, die man im übrigen Leben eingeht. Es lassen sich Risikovergleichstabellen oder Risikomuster aufstellen, so daß neu zu beurteilende Risiken damit verglichen werden können wie mit einem Standard. Das Risiko im Straßenverkehr zu sterben, während einer Geburt zu sterben, ermordet zu werden, durch excessiven Alkoholgenuß oder Nikotin zu sterben, sind solche Standardrisiken, die im allgemeinen deutlich höher liegen als bei durchschnittlichen Medikamenten. Risikomuster und Risikovergleichstabellen können stark individualisiert werden, wie dies die Lebensversicherungen tun. Für den Arzneimittelbereich liegen sie nicht vor.

Die Quantifizierung von Risiko und Sicherheit ist nur ein Problem, ihre Bewertung ein anderes. Wissenschaftliche Methoden können dabei nützlich sein, sie reichen aber nicht aus. Was soll der therapeutische Fortschritt einerseits sein, der Nutzen eines Medikaments - was soll sein Schaden, sein Risiko sein? Der therapeutische Fortschritt hat z. B. die Dimensionen Lebensverlängerung, Erleichterung der Symptomatik, neues Wirkungsprinzip, geringere Toxizität, weniger Nebenwirkungen oder größere therapeutische Breite. Der Schaden hat z. B. die Dimension akuter Nebeneffekt (allergische und toxische Reaktion) oder Langzeitfolgen (Haarausfall, Sterilität, Erhöhung des Krebsrisikos ect.). Für die Beurteilung ist wichtig, ob Behandlungsalternativen vorhanden sind, oder nicht. Der zeitliche Zusammenhang zum Schaden ist entscheidend, ob die Folge unmittelbar eintritt oder erst nach Jahrzehnten. Es ist ein Unterschied, ob man ein Risiko freiwillig übernimmt - wie beim Alkohol oder bei der Pille - oder unfreiwillig

wie bei einer gesetzlich vorgeschriebenen Impfung. Ob das Medikament ein Luxusgut ist - wie z. B. die Pille - oder ob es zum Überleben notwendig ist - z. B. Antibiotika - verändert die Bewertung. Ob alle Patienten, die es erhalten, von einem Risiko betroffen sind, oder nur besonders empfindliche und sensible, macht einen Unterschied. Die Frage des bestimmungsgemäßen Gebrauchs - z. B. die Suchtgefahr - ist eine wichtige Dimension. Schließlich ist die Frage der Reversibilität der Folgen für die Bewertung ganz entscheidend. Derartige Kategorien können zu einem Bewertungsmuster von Medikamenten zusammengestellt werden.

Die bisherigen Überlegungen zeigen, daß man Nutzen und Schaden, Risiko und Sicherheit auch im Arzneimittelbereich im Prinzip quantitativ-empirisch bestimmen kann. Dabei treten freilich Grenzen und Schwierigkeiten auf, die in der Natur der Sache liegen.

2. Wo liegen natürliche Grenzen der empirischen Bestimmung von Sicherheit und Risiko?

Einige wichtige Gesichtspunkte sind:

- Ein in sich schlüssiges und ausgefeiltes Instrumentarium zur Abwägung von Sicherheit und Risiko, Nutzen und Schaden im Arzneimittelbereich ist erst in Ansätzen vorhanden.
- Unser empirisches Wissen ist lückenhaft und unsystematisch.
- Die Variabilität der Risiken und die Komplexität lebender Systeme setzen Grenzen der Erkennbarkeit, insbesondere hinsichtlich kausaler Zusammenhänge.
- Seltene Risiken lassen sich nur mit großen Schwankungsbreiten schätzen. Dies führt zu großen Unsicherheiten in der Bewertung und zu Grenzen der Machbarkeit, z. B. hinsichtlich der Fallzahlen. Es sind aber gerade die seltenen Risiken, die im Vordergrund des Interesses stehen.
- Die Ethik setzt Grenzen der Erkennbarkeit. Man kann bestimmte Untersuchungen nicht experimentell durchführen, um Risiken quantitativ genauer abschätzen zu können, sondern ist mit Recht auf bloße Beobachtung von mehr oder weniger zufälligen Erscheinungen angewiesen.

- Das Bewertungsproblem ist nicht gelöst.
- Risiko und Sicherheit sind nur dann abschätzbar, wenn man schon etwas weiß. In der Begegnung mit dem total Neuen versagen alle empirischen Risikoüberlegungen. Was man nicht weiß, was man nicht formuliert hat, kann man auch nicht empirisch untersuchen.

Diese und andere Grenzen machen die Quantifizierung von Risiko und Nutzen im Arzneimittelbereich zwar nicht unmöglich. Sie erschweren aber eine Formalisierung, die über das verbale Erfahrungsurteil ohne systematische Beobachtung hinausgehen müßte.

3. Welche Thesen kann ein Methodiker zum Komplex Risiko/Sicherheit bei Arzneimitteln wagen?

- Es kommt nicht so sehr darauf an, den Begriff Risiko/Nutzenabwägung einzuführen - den es als formale Methode bisher bei keinem Arzneimittel gibt -, sondern es kommt darauf an, unser empirisches Wissen, die Fakten zu verbessern. Durch Formalisierung und neue Begriffe allein wird wenig gewonnen.
- Absolute Sicherheit ist nicht zu erreichen und nicht zu bezahlen. Auch die Rechtsprechung verändert die Sicherheitssituation nicht, weil sich unser Wissen nicht oder nur langsam ändert.
- Ein erhöhtes Sicherheitsbedürfnis ist als Fortschrittsbremse erkennbar. Maximale Sicherheit führt zur Erstarrung von Systemen und langfristig zu ihrem Zusammenbruch. Dafür gibt es im biologischen Bereich Beispiele.
- Lernen geschieht am deutlichsten in unvorhergesehenen schmerzhaften Situationen. Absolute Sicherheit macht lernen unmöglich.
- Sicherheit im Arzneimittelsektor als alleiniges steuerndes Prinzip und als einzige Führungsgröße ist unbrauchbar. Ein gewisses Maß an Unsicherheit gehört zu jedem lebendigen Prozeß. Als notwendige Randbedingung ist ein sinnvolles Ausmaß an Sicherheit jedoch unersetzlich.
- Fortschritt ist unter absoluter Sicherheit und ohne Risiko nicht zu erreichen, wohl aber unter relativer Unsicherheit.

- Sicherheit und Fortschritt widersprechen sich nicht immer und nicht total. Sichere Arzneimittel sind nur in einem fortschreitenden Prozeß zu erreichen.
- Ein nicht kalkulierbares Risiko ist mit jedem Fortschritt verknüpft. Man sollte ein kalkulierbares Risiko daher auch nicht bedingungslos fordern, sondern in begrenztem Rahmen eben riskieren. Die Insensibilität der Menschen und der Systeme ist größer, als dies den Anschein hat. Es ist sinnlos, alle Untersuchungen vorher durchführen zu wollen. Katastrophen sind unvermeidlich, vielleicht auch ein Weg, im Fortschritt zu lernen.
- Eine Risikoverteilung auf die Beteiligten ist nötig: Auf den Patienten, der den Nutzen will und dafür auch zu riskieren bereit sein wird, auf den Arzt, der helfen will und sich irren kann, auf den Hersteller, der verdienen will und der den gemeinsamen Nutzen nicht übersehen darf, und auf die Zulassungsbehörde, die nicht nur regulieren kann, sondern auch Verantwortung zu übernehmen hat.
- Empirische und theoretische Forschungsaufgaben zur besseren Definition von Sicherheit und Risiko sind wichtig.

Hierher gehören:

- Die Aufstellung allgemeiner Bewertungskriterien
- die Typisierung von Risikosituationen im Arzneimittelbereich
- die Zusammenstellung des Nutzens von Arzneimitteln
- die Typisierung unseres Wissensstandes über ein konkretes Medikament
- die Zusammenstellung der gängigen Risiken des menschlichen Lebens zu Risikomustern und Risikostandards und ihr Vergleich mit typischen Arzneimittelrisiken
- die Weiterentwicklung des Instrumentariums zur Bestimmung von Nutzen und Schaden, Risiko und Sicherheit.

Wir sind noch weit von einer allgemeinen wissenschaftlichen Bestimmung von Sicherheit und Risiko, Nutzen und Schaden im Arzneimittelbereich entfernt. In unserer Welt dominieren die Meinung, die Vermutung oder konkrete Ziele der Beteiligten, aber nicht die Rationalität und nicht Fakten. Der Methodiker muß sich noch eine Zeit lang damit abfinden, daß der Mensch ein irrationales Wesen ist und nicht optimale Wege einschlägt.