

Stellenwert von Beobachtungsstudien Real-Life Effekte & Versorgungsforschung

Kürzlich wurde eine Beobachtungsstudie von einer freiwillig befassten Ethikkommission mit der Begründung abgelehnt, dass kein wissenschaftlicher Wert zu ersehen war und korrekte Erkenntnisse nur durch ein verblindetes Design zu erzielen wären.

Beobachtungsstudien (nicht-interventionelle Studien, im Arzneimittelbereich: Anwendungsbeobachtungen) sind systematische Forschungsprojekte, in denen per definitionem nicht von der klinischen Routine abgewichen wird. Durch diese Eigenart ergeben sich zwangsläufig markante Unterschiede gegenüber interventionellen Studien im Sinne von Gestaltungs- und Interpretationsbesonderheiten. So beruhen erwünschte und unerwünschte Wirkungen zumeist auf der Verknüpfung von mehreren Effekten, die nicht voneinander zu trennen sind. Als wichtigste gelten:

- a) Der eigentliche Behandlungseffekt (im Arzneimittelbereich: pharmakologischer Effekt) wird in der Regel als Basis für die Beurteilung der erwünschten Wirkung (Efficacy) herangezogen. Er ist am besten in verblindeten Studien nachweisbar.
- b) Der Placeboeffekt kann sowohl positiv (Verstärkung der Wirksamkeit) als auch negativ (Erhöhung von Nebenwirkungen) ausfallen. In klinischen Studien ist er durch Verblindung herauszufiltern. Die Summe aus dem eigentlichen Behandlungseffekt und dem Placeboeffekt ergibt diejenigen erwünschten und unerwünschten Wirkungen, die der Patient in der Routinebehandlung registriert (Real-Life-Effekte: im Nutzenbereich auch als Effectiveness bezeichnet).
- c) Die subjektive Einschätzung des Behandlers stellt eine prinzipiell immer unerwünschte Ergebnisverzerrung dar.

Diese lässt sich durch Verwendung doppelblinder Studiendesigns verhindern bzw. herausfiltern, ansonsten bietet sich die Verwendung „harter“ (subjektiv schwer beeinflussbarer) Zielparameter oder die Heranziehung von direkt durch den Patienten generierten Daten (z.B. aus Fragebögen) an.

Da Beobachtungsstudien nicht mit den Instrumenten der Randomisierung und Verblindung aufwarten können, ist es nur in den seltensten Fällen möglich, den eigentlichen Behandlungseffekt zu ermitteln. Dies bleibt den interventionellen Studien vorbehalten. Im Gegensatz dazu können Real-Life-Effekte praktisch nur mittels Beobachtungsstudien erhoben werden.

Bei der Erhebung von Behandlungsnebenwirkungen haben Beobachtungsstudien einen traditionellen Stellenwert. Hier werden zwar genauso wie im Wirksamkeitsbereich eigentliche Behandlungseffekte und Placeboeffekte addiert, das aus pharmakologischer Sicht überschätzte Nebenwirkungsspektrum wird aber im Sinne eines konservativen Ergebnisses als Behandlungsmerkmal im Sicherheitsbereich akzeptiert.

Anders sieht es mit der Anerkennung von Real-Life-Effekten im Wirksamkeitsbereich aus. Da leider oft Effectiveness als Efficacy „verkauft“ wurde, ist die bestehende generelle Skepsis gegenüber derartigen Studienansätzen aus historischer Sicht verständlich. Allerdings muss es hier zu einem Umdenken kommen. Immerhin geht es um die systematische und verallgemeinerbare Beleuchtung von denjenigen Behandlungseffekten, die der Patient beim routinemäßigen Arzt- oder Krankenhausbesuch erlebt, die für ihn also die einzig und allein relevanten sind. Auch für die Financiers des Gesundheitssystems, die aus der Routineversorgung entstehende gesundheitsökonomische Konsequenzen wie Arbeitsunfähigkeit, Pflegebedürftigkeit, verringerte psychische Belastbarkeit etc. zu berücksichtigen haben, sind Real-Life-Erhebungen äußerst bedeutsam.

Beobachtungsstudien sind weder Konkurrenz noch (zweitklassiger) Ersatz für interventionelle Studien. Die quasi Umgehung des Wirksamkeitsnachweises der eigentlichen Behandlung durch die Generierung von versorgungsmedizinischen Daten ist abzulehnen. Eine Wirksamkeitsbeurteilung sollte vielmehr beide Komponenten – den eigentlichen Behandlungseffekt als Basis und den Real-Life-Effekt als Konsequenz – miteinbeziehen. Somit sind Beobachtungsstudien ein eigenständiges Instrument der medizinischen Erkenntnisgewinnung innerhalb der Versorgungsforschung mit anerkanntem wissenschaftlichem Stellenwert.

Dr. Wolfgang Schimetta, Johannes Kepler Universität Linz

✦ Inhalt

Stellenwert von Beobachtungsstudien	1
Testosteron-Substitution	2
Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung	2
Compliance/Adhärenz	3
Zahnpangen	4
Impressum	4



Testosteron-Substitution

bei Androgendefizit des alternden Mannes

Die Wirksamkeit der Testosteronsubstitution bei hypogonadalen gesunden Männern ist, bezogen auf klinisch und für den Patienten relevante Endpunkte, laut einem kürzlich erschienenen Kurz-Assessment als zweifelhaft einzuschätzen. Erfahrungen, die über eine drei Jahre andauernde Testosterongabe hinausgehen, sind nicht publiziert, und daher eine Aussage über den langfristigen Nutzen oder Risiken derzeit nicht möglich.

Ab dem 40. Lebensjahr sinkt bei Männern der Testosteronspiegel kontinuierlich langsam ab und verschiedene Symptome (z.B. Müdigkeit, Libidoverlust, Depression, reduzierte Muskelmasse) werden diesem so genannten partiellen Androgendefizit (PADAM, auch bekannt unter Aging Male, Klimakterium virile oder Andropause) zugeschrieben. Verschiedene Testosteronpräparate sind am Markt erhältlich und ähnlich wie bei Frauen in der Menopause erhofft man sich bei Männern durch eine Hormonsubstitution (Testosterontherapie) eine Verbesserung dieser Symptome. Ein Kurz-Assessment (nicht-systematische Literatursuche) beschäftigte sich mit der Frage der Wirkungen und Nebenwirkungen der Testosterongabe bei Männern mit partiellem Androgendefizit.

Insgesamt wurden 5 systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen sowie 7 zusätzlich identifizierte randomisierte, kontrollierte klinische Studien zu klinisch relevanten Endpunkten, Surrogatendpunkten und zur Sicherheit ausgewertet, wobei fast alle Studien methodische Mängel aufwiesen. Die Studien zeigten eine leichte Verbesserung der sexuellen Funktion, eine geringe Abnahme des Körperfettanteils bzw. Zunahme der fettfreien Körpermasse und eine leichte Zunahme der Knochendichte an den Wirbelkörpern,

wobei die klinische Relevanz dieser Effekte jeweils unklar ist. Es findet sich keine Verbesserung in der Lebensqualität und einige klinisch relevante Endpunkte (z.B. Frakturhäufigkeit, kardiovaskuläre Ereignisse) wurden nicht untersucht. Demgegenüber zeigen sich durch die Testosteronsubstitution eine Häufung prostatabezogener Ereignisse, höhere Hämatokritwerte und Hautreaktionen bei Testosteron-Patches, wobei aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeiten in den Studien eine Abschätzung des tatsächlichen Schadenpotentials nicht getroffen werden kann. SG

Perleth M. 2007: Testosteron als „Jungbrunnen“ für alternde Männer? Ein Kurz-Assessment zur Wirksamkeit und Sicherheit der Androgensubstitution bei Gesunden. Z Arztl Fortbild Qualitätssich. 2007;101(7):487-97

Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung

Verbesserung der Teilnahme

Voraussetzung für hohe Qualität und Wirksamkeit des Gebärmutterhalskrebs-Screenings ist die Teilnahme möglichst vieler Frauen. Die Teilnehmeraten sind jedoch in vielen Ländern besonders unter Frauen aus niederen sozialen Schichten gering. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die effektivsten Strategien zur Verbesserung der Teilnahme identifiziert.

Den deutlichsten Erfolg zeigen Einladungssysteme, wobei die Einladungen per Brief vom praktischen Arzt eindeutige Effekte zeigt, während der Erfolg einer telefonischen Einladung – insbesondere im Vergleich mit der brieflichen Einladung – weniger deutlich gesichert ist. Unklar ist, ob Einladungsbriefe mit Terminvergabe wirksamer sind als solche ohne Terminvorschlag.

Mit spezifischer Aufklärung (z.B. Broschüren, Videos) konnte im Vergleich zu keiner Intervention die Teilnahme eben-

Termine



❖ 1. – 4. Juni 2008

Konferenz der Society for Medical Decision Making
Engelberg/Schweiz
<http://www.smdmeurope2008.com>

❖ 1. – 6. June 2008

VSCR Health Outcomes Research Training Program
Module I – Evidence Based Health Policy
Module II – Pharmacoeconomics, 14 – 19 September 2008
Module III – Drug Pricing and Reimbursement Policy, 12 – 17 October 2008

❖ 6. – 9. Juli 2008

5th Ann.Meeting of HTAi
„HTA in context“
Montreal/Kanada
<http://www.htai2008.org>

❖ 10. – 11. September 2008

11. Öster. Public Health Tagung
„Gesundes Altern“
Linz
www.oeph.at

❖ 1. – 4. Oktober 2008

11. Europ. Health Forum Gastein
„Werte und Gesundheit - von der Vision zur Realität“
Bad Hofgastein
<http://www.ehfg.org/>

❖ 3. – 7. Oktober 2008

16th Cochrane Colloquium
Freiburg im Breisgau/Deutschland
<http://www.cochrane.de/colloquium>

❖ 13. – 15. Oktober 2008

28. Hochschulkurs Gesundheitsökonomik
„Gesundheitspolitik versus Gesundheitsökonomik“
Buch/ Salzburg



falls gesteigert werden, allerdings ist dieses Ergebnis aufgrund eingeschränkter Studienqualität unsicher. Unklar ist bei derzeitiger Studienlage außerdem, welche Form der Aufklärung am effektivsten ist.

Die Bekanntgabe des Geschlechts der UntersucherInnen im Einladungsbrief hat per se keine signifikant höhere Teilnahme gezeigt, allerdings haben Frauen, denen eine weibliche Untersucherin angekündigt wurde signifikant häufiger am Screening teilgenommen als Frauen, die von einem Mann untersucht werden sollten.

Monetäre Unterstützung für den Transport sowie Laienarbeiterinnen, die auf die Möglichkeit eines Screenings aufmerksam machen, wurden als effektive Maßnahmen für Frauen aus benachteiligten Gruppen identifiziert.

Bei allen weiteren untersuchten Maßnahmen (z.B. spezifische Beratung, individuelle Risikoanalyse) konnte entweder kein eindeutiger Effekt nachgewiesen werden oder es lagen keine Studien vor. Eine komplette Wissenslücke besteht zur Frage, inwieweit umfassende Information zu den Vor- und Nachteilen der Früherkennung die Teilnahme am Screening verändert. IZ

Forbes C, et al. 2007: Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. The Cochrane Library, Issue 3.

<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002834/frame.html>

Compliance/ Adhärenz

Wirksame Maßnahmen zur Verbesserung

Compliance ist die Bereitschaft von PatientInnen, eine medizinische Empfehlung zu befolgen. Adhärenz bezeichnet die Einhaltung der gemeinsam von PatientIn und Arzt/Ärztin gesetzten Thera-

pieziele. Die WHO schätzt, dass sich in entwickelten Ländern aber nur ca. 50% der PatientInnen entsprechend verhalten. Mangelnde Compliance bzw. Adhärenz in der Arzneimitteltherapie kann aber erhöhte Morbidität, Mortalität und Kosten im Gesundheitssystem verursachen. Deshalb wurde in Deutschland ein HTA zu Wirksamkeit und Kosten-Nutzen-Verhältnis von Strategien zur Verbesserung der Compliance/ Adhärenz in Auftrag gegeben.

Eingeschlossen wurde je eine systematische Übersichtsarbeit mit Daten aus 57 RCTs für die medizinische und mit Daten aus 6 Studien für die gesundheitsökonomische Bewertung. Zu ethisch-sozialen und juristischen Implikationen konnte keine Publikation identifiziert werden. Insgesamt zeigten 22/67 (33%) Interventionen eine signifikante Verbesserung in den klinischen Endpunkten. Als verlässlich positiv für den Therapieerfolg wurden folgende Maßnahmen bei folgenden Erkrankungen bewertet: Beratung mit Aushändigung eines Tagebuchs zur Compliance mit anschließendem Telefonanruf bei Helicobacter pylori PatientInnen, wiederholte Beratungen von PatientInnen mit akuter Asthmasymptomatik, Telefonanrufe zur Erfassung der Compliance und Abgabe daran orientierter Empfehlungen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, telefonische Beratung von DiabetikerInnen bei Problemfällen, verschiedene Maßnahmen der Familientherapie, -beratung und -schulung bei PatientInnen mit Schizophrenie sowie wiederholte Compliance-Sitzungen bei PatientInnen mit akuter Psychose. Bei anderen Interventionen sind die Ergebnisse wegen der schlechteren methodischen Qualität der zugrunde liegenden Studien mit Vorbehalt zu betrachten. Es konnten aus den vorliegenden Daten keine zuverlässigen Ergebnisse zur Kosten-Nutzen-Relation der verschiedenen Strategien ermittelt werden. Der Fokus lag in fast allen Studien auf patienten- bzw. therapiebezogenen Faktoren. Welchen Einfluss die Struktur und Organisation des jeweiligen Gesundheitssystems auf

Laufende HTA-Assessments



SBU/ Schweden: <http://www.sbu.se/en/Ongoing-projects2/>

- ❖ Vaccination During Childhood
- ❖ Transcranial magnetic stimulation
- ❖ Therapeutic hypothermia in newborns after asphyxia
- ❖ Leukapheresis for inflammatory bowel disease
- ❖ Kyphoplasty in severe back pain from vertebral compression fractures
- ❖ Dopamine agonists in treating restless legs syndrome
- ❖ Update of the report Screening for abdominal aortic aneurysms
- ❖ Nitric oxide measurement in guiding asthma treatment
- ❖ Neuromonitoring during anesthesia in surgery
- ❖ Diagnosis and Treatment of Glaucoma
- ❖ Treating sleeping disorders in adults
DAHTA/ Deutschland
<http://www.dimdi.de/static/de/hta/programm/index.htm>
- ❖ Interferone und Natalizumab in der Behandlung der Multiplen Sklerose
- ❖ Beurteilung der bariatrischen Chirurgie (Adipositaschirurgie) gegenüber konservativen Strategien bei erwachsenen Patienten mit morbidem Adipositas
- ❖ Beurteilung des Stellenwertes der Radiochirurgie bei der Therapie von Hirnmetastasen
- ❖ Patient-Reported Outcomes (PRO) als Parameter der Nutzenbewertung am Beispiel der Therapie einer chronischen Erkrankung (Asthma)



Compliance/Adhärenz haben, wurde bislang noch nicht adäquat untersucht. RF

DIMDI/D 2007: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg.

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta206_bericht_de.pdf

Zahnsparren

Mundgesundheit

Kieferorthopädische Maßnahmen mit festsitzenden Apparaten sind eine häufig durchgeführte Intervention. Trotz häufiger Anwendung und hohem finanziellen Aufwand liegt kaum abgesichertes Wissen zu den Effekten auf die Mundgesundheit vor. Es wird zunehmend die Frage nach der Wirkung festsitzender Zahnsparren und die Kosten-Nutzen-Relation gestellt.

Kieferorthopädische Interventionen sind wenig standardisiert, da eine individuelle Behandlungsplanung und eine auf den/die Patienten/in maßgeschneiderte Therapie erstellt werden muss. Eine große Anzahl an unterschiedlichen Techniken und Geräten wird eingesetzt. Durch die Befestigungstechniken der Apparate wird die Mundhygiene erschwert. Neben dem technischen Erfolg der Erzielung einer Normokklusion muss die Mundgesundheit, also Karies- und Zahnfleischentwicklung als klinischer Endpunkt gelten. Mundgesundheit hat, der Evidenz folgend, weitreichende gesundheitssystemische Folgen.

Während allerdings viel Ressourcen in Diagnostik und Weiterentwicklung der Techniken investiert werden, liegt kein Wissen zu Interventionsbedarf und Therapiebedürftigkeit, Nachhaltigkeit, Einflussfaktoren auf den Erfolg und Nebenwirkungen vor. Eine Absicherung durch Studien wird in einem rezenten deutsch-österreichischen Assessment gefordert.

Die Lücke an Wissen ist insofern bedenklich, so die AutorInnen, als die Koppelung

der Feststellung des Bedarfs (Bedarfsweckung) und Leistungserbringung gegeben ist. Die Absicherung der Indikationsstellung zur Abgrenzung zu medizinisch nicht-gerechtfertigter Leistungen könnte wesentlich zur Vertrauensbildung bei PatientInnen beitragen. CW

DAHTA/ D & ARWIG/ Ö 2008: Mundgesundheit nach kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaten.

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta205_bericht_de.pdf

Veranstaltungen am LBI-HTA

Seminarreihe:

„Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen“

Prof. Dr. Michael Drummond
Health Economist

„Nasty or Nice? A perspective on Health Technology Assessment in the United Kingdom“

Freitag, 16. Mai 2008
18:00 bis 20:00

Ort: Gesellschaft der Ärzte
1090- Frankgasse 8

Wir bitten um Anmeldung bei:
office@hta.lbg.ac.at

Themen-Vorschau Mai

Sondernummer MEL/Medizinische Einzelleistungen

Impressum

Redaktion: Claudia Wild
IZ: Ingrid Zechmeister
SG: Sabine Geiger-Gritsch
RF: Rosemarie Felder-Puig

Graphik: Florian Bettel
Satz: Darko Blagojevic

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:
Dr. Claudia Wild
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisonsgasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website: <http://hta.lbg.ac.at/>

ISSN: 1680-9602

