

Quantitative Studien als Grundlage von Normentscheidungen für die Gesundheitsversorgung

**Systematische Bewertung von Gesundheitstechnologien
Evidenz basierte Medizin
Studientypen
Klassifikationen
Risk Assessment
Screening**

Kurs Sozialmedizin A/B

Medizinischer Dienst Berlin-Brandenburg

Sozialmedizinische Datenanalyse

Dr. med. Frank Braatz

frank.braatz@md-bb.org

Epidemiologie

– Begriffsbestimmung –

- ✿ Untersuchung der Verteilung und der Determinanten von gesundheitsbezogenen Zuständen oder Ereignissen in umschriebenen Bevölkerungsgruppen und die Anwendung der Ergebnisse zur Steuerung von Gesundheitsproblemen

(Last: Dictionary of Epidemiology 1988)

- ✿ Lehre von der Verteilung und vom räumlichen und zeitlichen Wandel der Gesundheitsprobleme in definierten Bevölkerungen, von den Ursachen dieses Wandels und seinen Handlungskonsequenzen.

(Niehoff: Kompendium der Sozialmedizin 2019)

- ✿ phänomenologischer, analytischer & praktischer Aspekt

spezielle Epidemiologie in ihrer (systematischen) Vielfalt

nach dem Zugang

-  klinische
-  Umwelt-/Arbeits-
-  Ernährungs-
-  Sozial-
-  Pharmako-
-  Molekular-/genetische
-  Krankenhaus-
-  Public Health practice
-  etc.

nach Krankheiten

-  Herz-Kreislauf-
-  Infektions-
-  Krebs-
-  Neuro-
-  des Alterns
-  Fortpflanzungs-
-  Zahn-/orale
-  Diabetes-
-  etc.

- Surveillance/Monitoring

epidemiologische Konzepte

Konzept	Inhalt	Anwendung
Ätiologie & Pathogenese	Krankheitsursachen Krankheitsverlauf	Medizin klinische Forschung Begutachtung
Epidemien & Regressionen	Dynamik der Verteilung von Krankheiten	prioritäre Gesundheitsziele Planung & Evaluation staatliche Gesundheitssysteme
relative Risiken	Risikodifferenzierung	Äquivalenzversicherung klinische Forschung

Was ist EBM ?

- ✿ Evidence-based medicine (EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values.
(David Sackett 1996)
- ✿ **Evidenzbasierte Medizin** ist die Integration der besten Forschungsevidenz mit klinischer Expertise und Patientenbedürfnissen.
 - ✿ EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.
Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.

EBM – Evidenz + Expertise

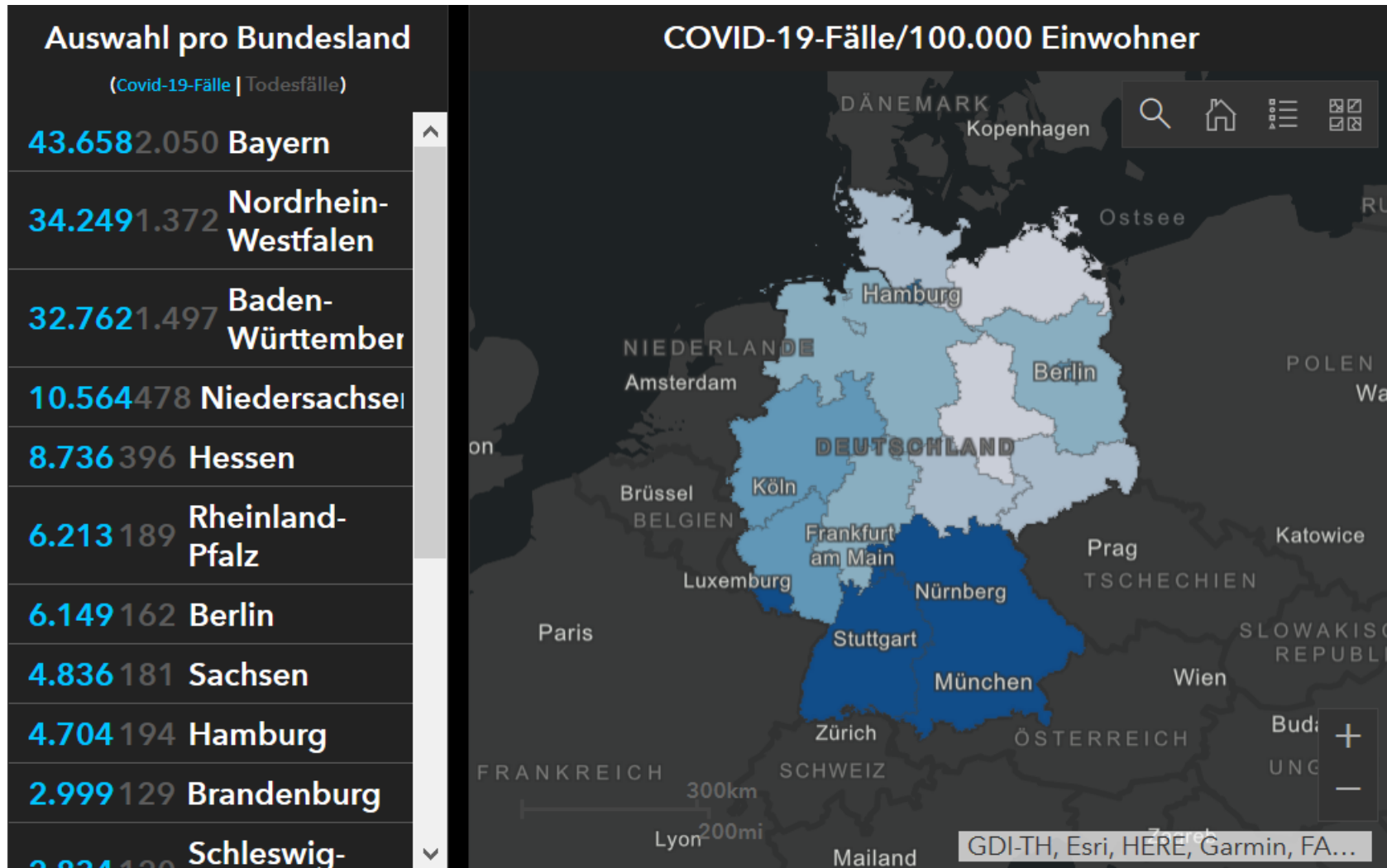
🍁 EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.
Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.

- 🍁 *beste verfügbare externe Evidenz* = klinisch relevante Forschung
- 🍁 *individueller klinischer Expertise* = Erfahrung und klinische Praxis + Situation, Rechte und Präferenzen von Patienten

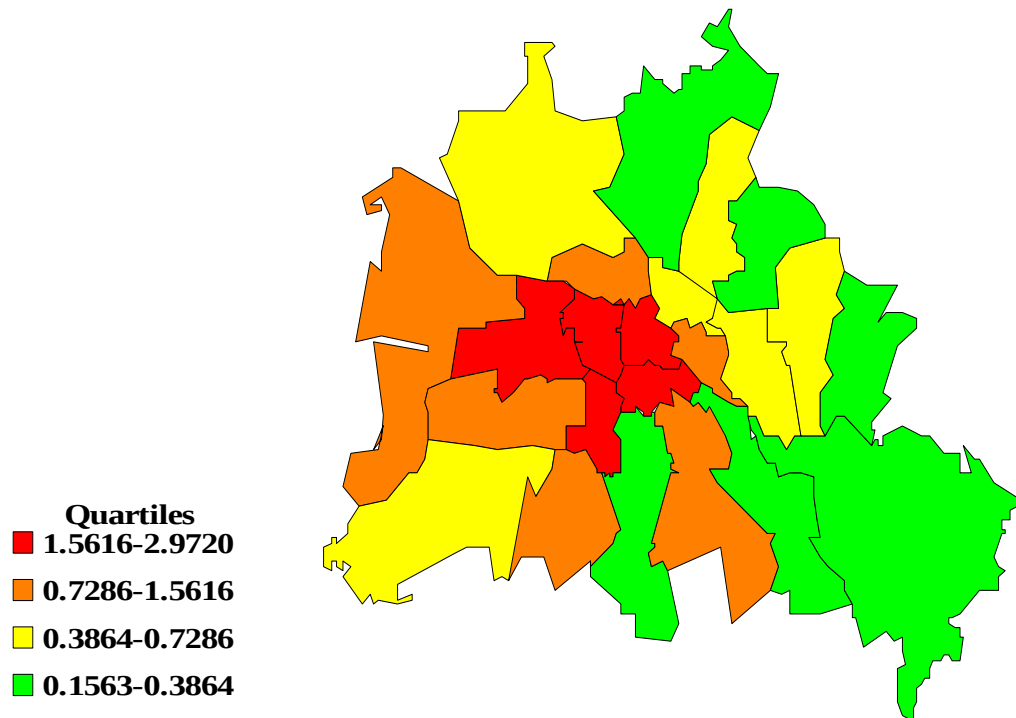
Evidenzstufen

- 🍁 Ia aufgrund von Metaanalysen mehrerer randomisierter Studien
- 🍁 Ib aufgrund einer richtig randomisierten, kontrollierten Studie mit Vorlage kompletter Unterlagen (GCP-Standard, Consort-Statement)
- 🍁 IIa aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien
- 🍁 IIb aufgrund gut geplanter Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien
- 🍁 IIc aufgrund zeitlicher oder räumlicher Vergleiche mit bzw. ohne Intervention
- 🍁 III Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen

Beispiel für ökologischen Ansatz: COVID-19 Dashboard (Vergleich kumulativer Inzidenzen)

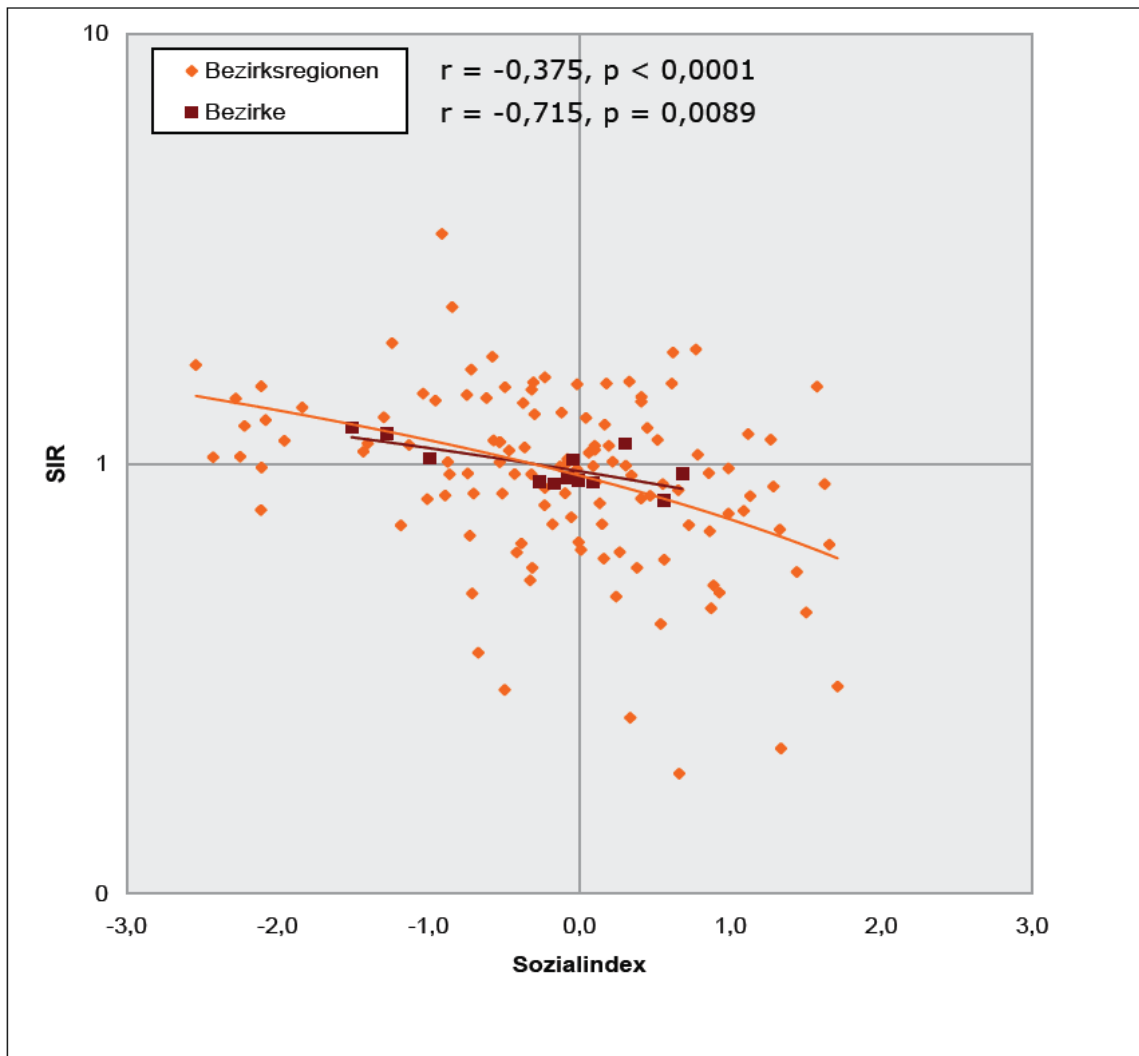


Beispiel für ökologischen Ansatz: Hepatitis B - Berlin 1992 (Inzidenzvergleich)



Quelle: Peter Schlattmann

Beispiel für ökologischen Ansatz: Zervix-CA vs. Sozialindex (Korrelation und Regression)



Übersicht: Häufigkeitsmaße

Prävalenz = Anzahl Erkrankter zu Zeitpunkt x



$$\text{Prävalenzrate} = \frac{\text{Anzahl Erkrankter zu Zeitpunkt x}}{\text{Personengruppe}}$$

Inzidenz = Anzahl Neuerkrankungen in Zeitraum xy



$$\text{Inzidenzrate} = \frac{\text{Anzahl Neuerkrankungen in Zeitraum xy}}{\text{beobachtete Personengruppe}}$$

$$\text{Inzidenzdichte} = \frac{\text{Anzahl Neuerkrankungen in Zeitraum xy}}{\text{beobachtete Personenzeit}}$$



$$\text{kumulative Inzidenzrate} = \frac{\text{Anzahl Neuerkrankungen in Zeitraum xy}}{\text{Anfangsbestand gesunder Personen}}$$

Übersicht: Häufigkeitsmaße (II)

$$\text{Mortalitätsrate} = \frac{\text{Anzahl Todesfälle in Zeitraum xy}}{\text{beobachtete Personengruppe}}$$

$$\text{Letalitätsrate} = \frac{\text{Anzahl Todesfälle in Zeitraum xy}}{\text{erkrankte Personengruppe}}$$

$$\text{Fatalitätsrate} = \frac{\text{Anzahl Todesfälle in Zeitraum xy}}{\text{Anzahl Neuerkrankungen in Zeitraum xy}}$$

$$\text{(SMR) Standard-Mortalitätsrate} = \frac{\text{Beobachtete Todesfälle}}{\text{Erwartete Todesfälle}}$$

$$\text{(SIR) Standard-Inzidenzrate} = \frac{\text{Beobachtete Inzidenz}}{\text{Erwartete Inzidenz}}$$

BfArM

- ✿ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 - ✿ bzw. dessen Eingliederung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
 - ✿ im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)
- ✿ gesetzliche Aufgaben:
 - ✿ *Bereitstellung von Informationen* auf dem Gesamtgebiet der Medizin und ihrer Randgebiete
 - ✿ Einrichtung und Betrieb von *datenbankgestützten Informationssystemen* für
 - ✿ Medizinprodukte (MPG)
 - ✿ Arzneimittel (AMIS)
 - ✿ Herausgabe amtlicher *Klassifikationen*
 - ✿ Aufbau einer Dokumentation und eines datenbankgestützten Informationssystems zur *gesundheitsökonomischen Evaluation* medizinischer Verfahren und Technologien (HTA)

BfArM/DIMDI: Klassifikationen

- ✿ Internationale Klassifikation der Krankheiten – ICD 10 GM 20xx
 - ✿ inkl. ICD-O-3 (Onkologie)
- ✿ Operationenschlüssel – OPS 20xx
- ✿ Universal Medical Device Nomenclature System – UMDNS
 - ✿ Teil des Informationssystems über Medizinprodukte
- ✿ Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit – ICF
- ✿ Medical Subject Headings – MeSH (Thesaurus)
- ✿ Unified Medical Language System – UMLS (Metathesaurus)

InEK: Klassifikationen

- ✿ Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK gGmbH)
 - ✿ von Spitzenverbänden der GKV, Verband der PKV und DKG als gemeinnützige GmbH gegründet
- ✿ Implementierung und Weiterentwicklung des DRG-Systems
- ✿ Aufgaben:
 - ✿ Medizin
 - ✿ Definition der Fallgruppen
 - ✿ Pflege der Basisfallgruppen und des Schweregradsystems
 - ✿ Pflege der Kodierrichtlinien
 - ✿ Vorschläge zur Anpassung von ICD- & OPS-Katalogen
 - ✿ Ökonomie
 - ✿ Kalkulation der Relativgewichte, Zu-/Abschläge
- ✿ Implementierung und Weiterentwicklung des PEPP

Klassifikationen von Epidemien (Infektionsepidemiologie)

WHO - 2005

- 1 Viruszirkulation ausschließlich in Tierpopulation
- 2 Risiko für Tier-Mensch-Übertragungen vorhanden
- 3 einzelne Übertragungen Tier-Mensch (*Alarmphase*)
- 4 begrenzte örtliche Häufungen und Übertragungen Mensch-Mensch
- 5 größere Häufungen infizierter Menschen (*erhebliches Pandemierisiko*)
- 6 **Pandemie** (Ausbrüche in mindestens 2 WHO-Regionen)

WHO - 2017

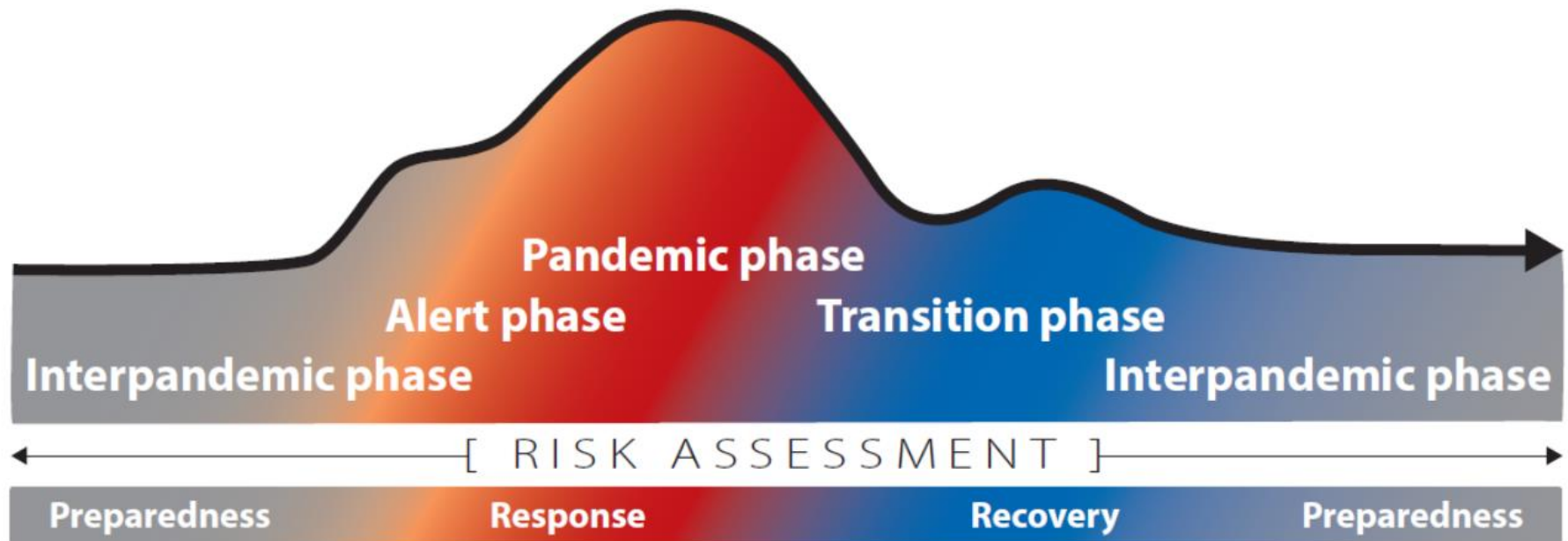
- 1 **interpandemische Phase** – Vorbereitungszeit
 - 2 **Bereitschaftsphase** (*Alert*) – Risikoabschätzung
 - 3 **Pandemische Phase** – weltweite Ausbreitung – Maßnahmen
 - 4 **Übergangsphase** (Transition) – Deeskalation
- 1 interpandemische Phase

Quelle:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259893/WHO-WHE-IHM-GIP-2017.1-eng.pdf;jsessionid=FF0E44DE342CCEF9F0A31E1EFB14C8E8?sequence=1>

Klassifikationen von Epidemien (Infektionsepidemiologie)

Figure 2.1: The continuum of pandemic phases*



*This continuum is according to a “global average” of cases, over time, based on continued risk assessment and consistent with the broader emergency risk management continuum.

relatives Risiko

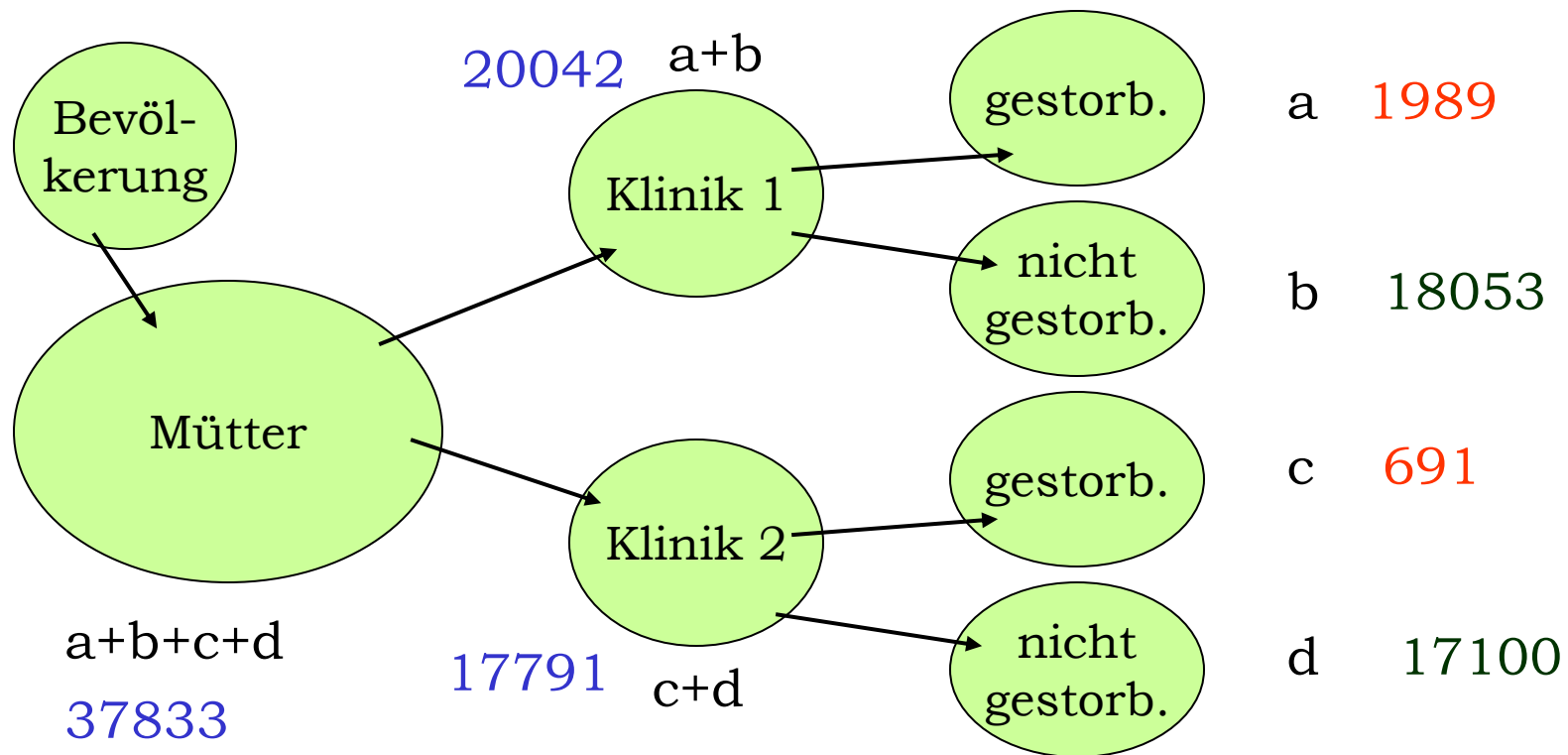
🍁 Verhältnis zweier (kumulativer)
Inzidenzraten zueinander

🌿 Beispiel: Gestorbene Mütter an Kindbettfieber
(Sammelweiss, Wien 1841-46)

Klinik	Mütter/Geburten	Todesfälle	Rate / 100
I (Ärzte)	20.042	1989	9,92
II (Hebammen)	17.791	691	3,88

$$\text{Relatives Risiko} = \frac{\text{Rate Klinik I}}{\text{Rate Klinik II}} = \frac{9,92}{3,88} = 2,6$$

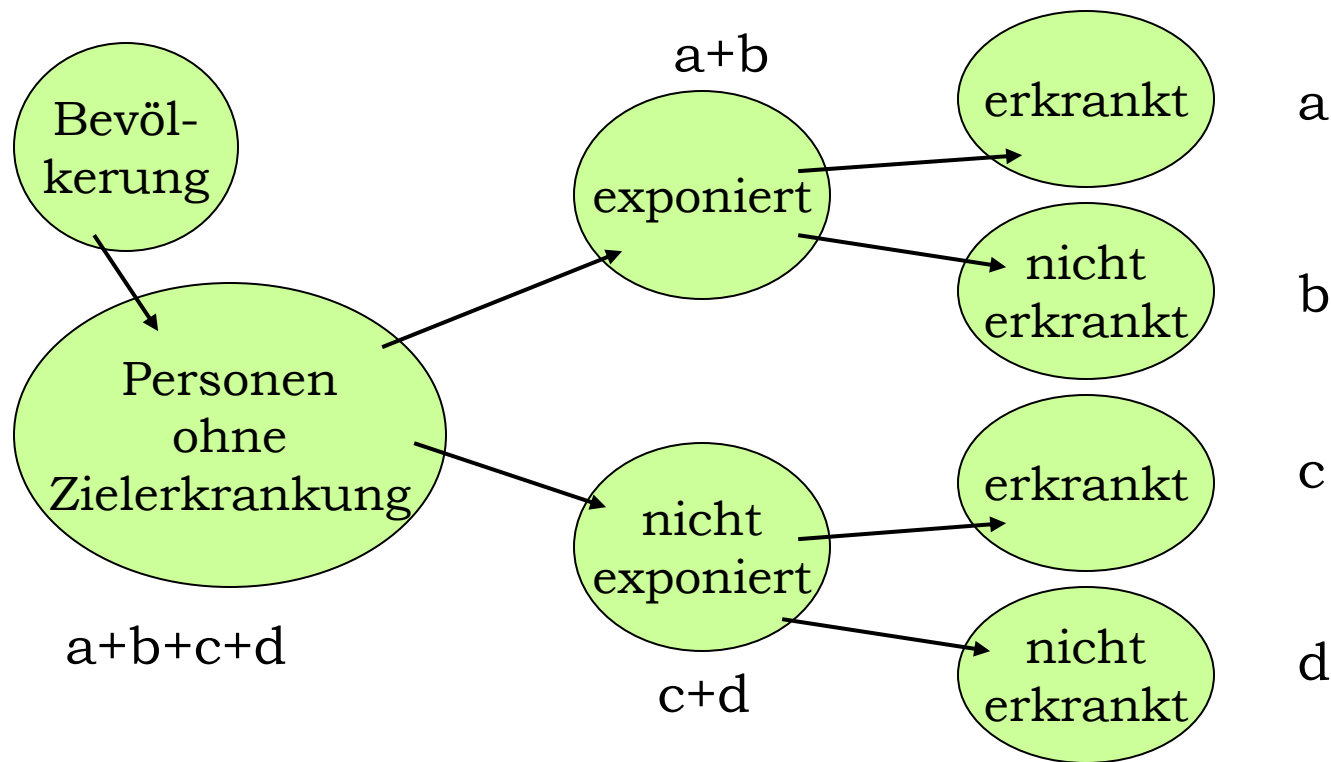
Beispiel: Semmelweis retrospektive Kohortenstudie



$$\text{Relatives Risiko} = \frac{\text{kum. Inzidenz 1}}{\text{kum. Inzidenz 2}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{1989}{20042}}{\frac{691}{17791}} = \mathbf{2,6} \quad (2,3-2,8)$$

Kohortenstudie (Design)

Längsschnitt-/Follow-Up-Studie



$$\text{Relatives Risiko} = \frac{\text{Inzidenz exponiert}}{\text{Inzidenz nicht exponiert}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Demographische Konzepte: Lexisdiagramm

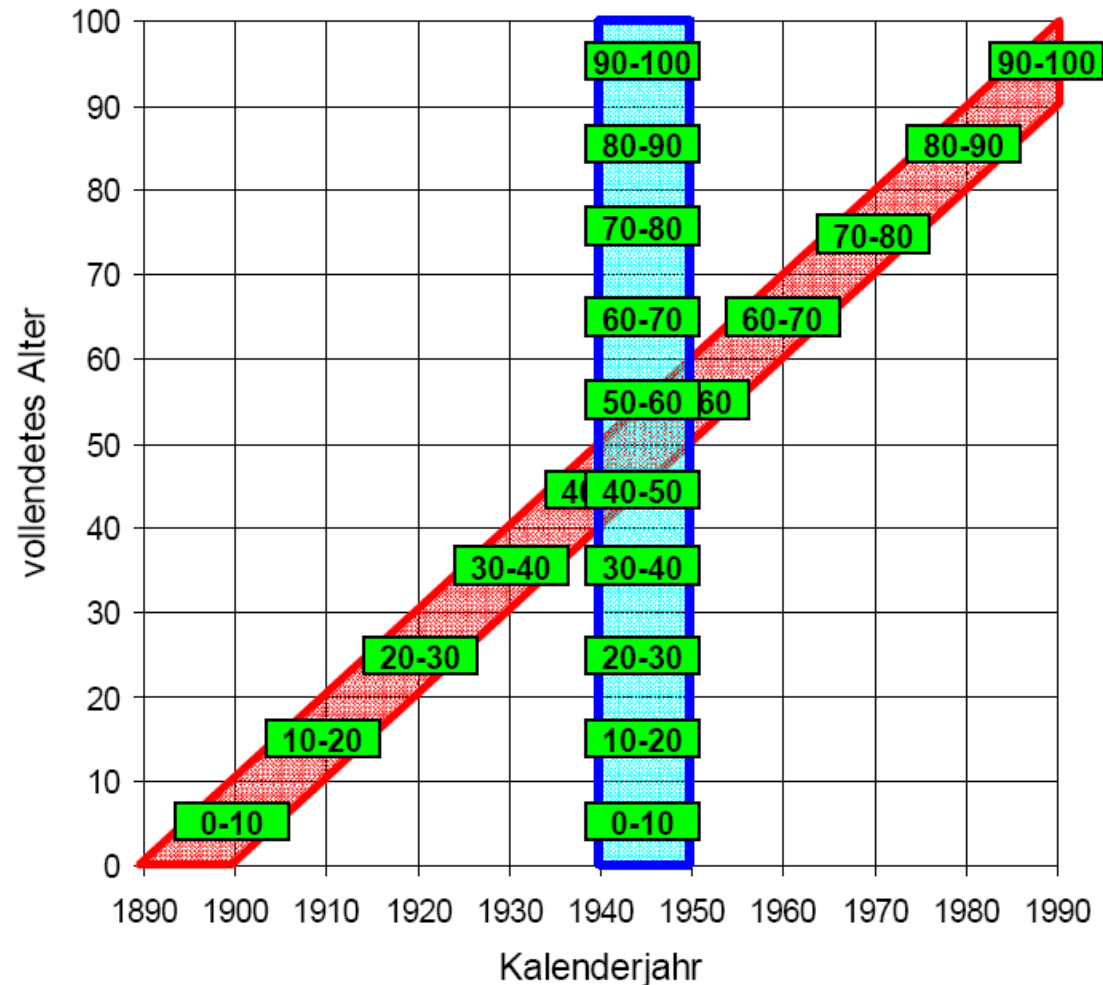
Kohortenanalyse

z.B. Analyse der
Geburtsjahrgänge
1890-1900

versus

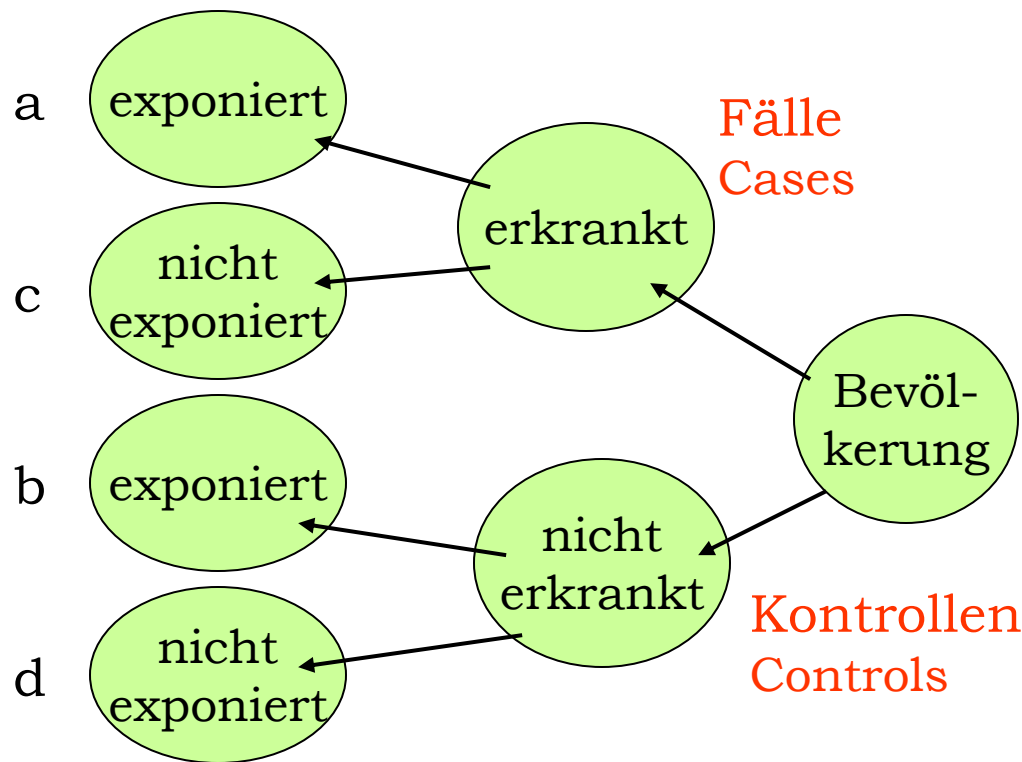
Periodenanalyse

z.B. Analyse der
Kalenderjahre
1940-1950



Fall-Kontrollstudie (Design)

Case-Control-Study



Odds =
Chancenverhältnis
für Exposition

Fallmatching =
Zuordnung von
Fällen zu Kontrollen

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Chancenverhältnis für Expos. bei Erkrankten}}{\text{Chancenverh. für Expos. bei Nichterkrankten}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$

Vergleich:

Kohorten- vs. Fall-Kontroll-Studie

Relatives Risiko (Risk Ratio) vs. Odds Ratio

Quelle:
Pijnenburg
(JBJS 2003)

		Umknicken	
		ja	nein
Behandlung	OP	a 31	b 126
	funkt.	c 51	d 109

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{31}{157}}{\frac{51}{160}} = \mathbf{0,62} \text{ (0,42-0,91)}$$

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a*d}{b*c} = \frac{31*109}{51*126} = \mathbf{0,53} \text{ (0,31-0,88)}$$

Quelle:
Stang
(Int J Epi 2001)

		Hodenkrebs	
		ja	nein
Krypt-orchismus	ja	a 18	b 13
	nein	c 244	d 765

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{\frac{18}{244}}{\frac{13}{765}}$$

$$OR = 6,9\% / 1,7\%$$

$$\mathbf{OR = 4,3} \text{ (2,1-9,0)}$$

Studien

🍁 Empirische Basis der sozialmedizinischen & epidemiologischen Forschung

🍁 Ziele

- 🍁 Bestimmen des Ausmaßes von Krankheiten in der Bevölkerung (Verteilung und Dynamik)
- 🍁 Erkennen der Ätiologie/Ursachen (Risiken)
- 🍁 Untersuchen des natürlichen Krankheitsverlaufes
- 🍁 Bewerten neuer präventiver, diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen (Evaluation)
- 🍁 Grundlagen schaffen für gesundheitsrelevante Entscheidungen und gesundheitspolitische Entwicklungen

Studienformen

- ✿ Beobachtungs- / Interventionsstudien
- ✿ Längsschnitt- / Querschnittsstudien / Trendanalysen
- ✿ prospektive / retrospektive Studien
- ✿ Bevölkerungs- / Stichprobenstudien
- ✿ deskriptive / analytische Studien
- ✿ experimentelle / quasi experimentelle Studien
- ✿ Kohorten- / Fall-Kontroll-Studien
- ✿ Expositions-, Evaluations-, Versorgungs-, Bedarfs-, Effektivitäts-, Effizienz-, ökologische Studien

Klinische Studien

- 🍁 **vorklinische Studien**
(z.B. Wirkstoff-, Verfahrensanalytik)
 - 🍀 Substanzakquisition (Synthese, Isolierung, Good Manufacturing Practice)
 - 🍀 Screening (Wirksamkeit)
 - 🍀 Formulierung (Galenik)
 - 🍀 Toxikologie (Good Laboratory Practice)
- 🍁 **klinische Studien**
(Phasen I-IV, Good Clinical Practice)
- 🍁 **Therapie-Optimierungs-Prüfungen (TOP)**
- 🍁 **genehmigungspflichtig (Ethikkommission)**
- 🍁 **anzeigepflichtig (Aufsichtsbehörden der Bundesländer)**

Phasen der klinischen Prüfung

PHASE I:	<i>Erstversuch an Gesunden</i> Dosisfindung, Pharmakokinetik, Nebenwirkungen	10–20 Probanden	} Entscheidungsphase
PHASE II:	Testung der vorläufigen Wirkung des Medikaments an Patienten („ <i>Wirkungsfindung</i> “/ <i>Dosisfindung</i>)	100–800 Patienten	
PHASE III	Testung von Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments an Patienten („ <i>Wirkungsvergleich</i> “)	400–4.000 Patienten	} Registrierungsphase
Späte Phase III / PHASE IV	a) Vergleich mit anderen am Markt befind- lichen Medikamenten b) Einbeziehen besonderer Patienten- gruppen (z.B. Kinder) c) Erfassung seltener Nebenwirkungen d) Studien über die Langzeitwirkung des Medikaments und dessen Einfluss auf die Lebensqualität	100–10.000 Patienten	
		Die ange- gebenen Zahlen sind Richtwerte	Nach der Zulassung Beispiele für Studienmethodik: ○ Anwendungsbeobachtungen ○ Kohortenstudien ○ Fall-Kontroll-Studien

Good Epidemiological Practice

- ✿ Standard der International Association of Epidemiology für epidemiologische Studien
 - ✿ analog: Good Clinical Practice für klinische Studien
- ✿ Grundprinzipien:
 - ✿ Autonomie: Respekt, Freiwilligkeit, Anonymität (informed consent)
 - ✿ Orientierung auf Positive Studienziele: Verbesserung der Gesundheit (do good)
 - ✿ Vermeidung körperlicher, psychischer oder sozialer Schädigungen (do not harm)
 - ✿ equipoise = Voraussetzung für Studie ist Unsicherheit
 - ✿ Unabhängigkeit, Objektivität, Integrität, Kollegialität, sachgerechte Dokumentation & Publikation, Evaluation (Justice)
- ✿ CONSORT

CONSORT

- 🍁 “Consolidated Standards of Reporting Trials”
- 🍁 Beschreibung Randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
 - 🌿 Verbesserung der Studienqualität
 - 🌿 Transparenz
 - 🔗 Checkliste
 - 🔗 Flußdiagramm

Aufnahme

Für Studieneinschluß evaluierte
Probanden/Patienten (n = ...)

Ausgeschlossen (n = ...)

- Einschlußkriterien nicht erfüllt (n = ...)
- Teilnahme abgelehnt (n = ...)
- Andere Gründe (n = ...)

Randomisiert (n = ...)

Zuordnung

Zur Intervention / Behandlung
zugeordnet (n = ...)

- Studientherapie wie randomisiert
erhalten (n = ...)
- Studientherapie nicht wie randomisiert
erhalten (Gründe:...) (n = ...)

Zur Intervention / Behandlung
zugeordnet (n = ...)

- Studientherapie wie randomisiert
erhalten (n = ...)
- Studientherapie nicht wie randomisiert
erhalten (Gründe:...) (n = ...)

Follow-up

(Nach-) Beobachtung unvollständig
(Gründe:...) (n = ...)

Behandlung / Intervention abgebrochen
(Gründe:...) (n = ...)

(Nach-) Beobachtung unvollständig
(Gründe:...) (n = ...)

Behandlung / Intervention abgebrochen
(Gründe:...) (n = ...)

Datenanalyse

Daten analysiert (n = ...)

- Von Datenanalyse ausgeschlossen
(Gründe:...) (n = ...)

Daten analysiert (n = ...)

- Von Datenanalyse ausgeschlossen
(Gründe:...) (n = ...)

Kausalität

🍁 Kausalitätspostulat ist grundlegendes Erkenntnisprinzip (s. Kant, Popper)

🌿 alle Erscheinungen
der natürlichen und sozialen Welt sind
grundsätzlich erkennbar und erklärbar

🍁 Funktion in der Sozialmedizin

🌿 theoretisch: Ursachenforschung

🌿 praktisch:

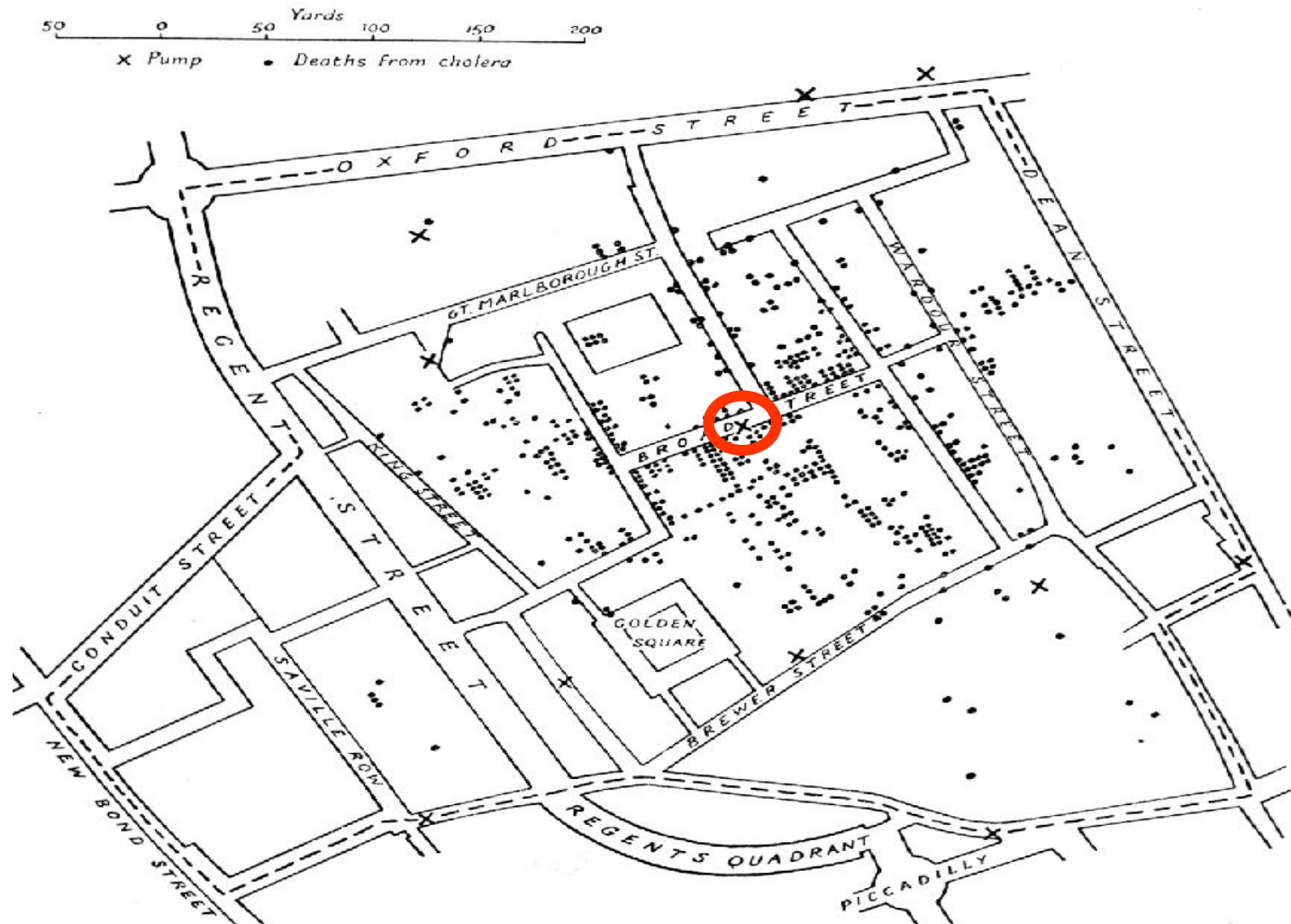
⚡ Begutachtung

⚡ Prädiktion

Kausalität nach Koch/Henle (1877)

- ✿ aufbauend auf Ätiologie und Pathogenese übertragbarer Krankheiten:
 - ✿ vermuteter verursachender Faktor in jedem Krankheitsfall nachweisbar (sensitiv, notwendig)
 - ✿ verursachender Faktor nicht bei Personen ohne Zielkrankheit nachweisbar (spezifisch)
 - ✿ vermutete Ursache im Experiment reproduzierbar
 - ✿ vermuteter Faktor aus experimentell induzierten Krankheitsfällen isolierbar
- ✿ problematisch:
 - ✿ Ursachen sind selten hinreichend (Prädiktion)
 - ✿ Ursachen sind nicht immer spezifisch für eine Krankheit

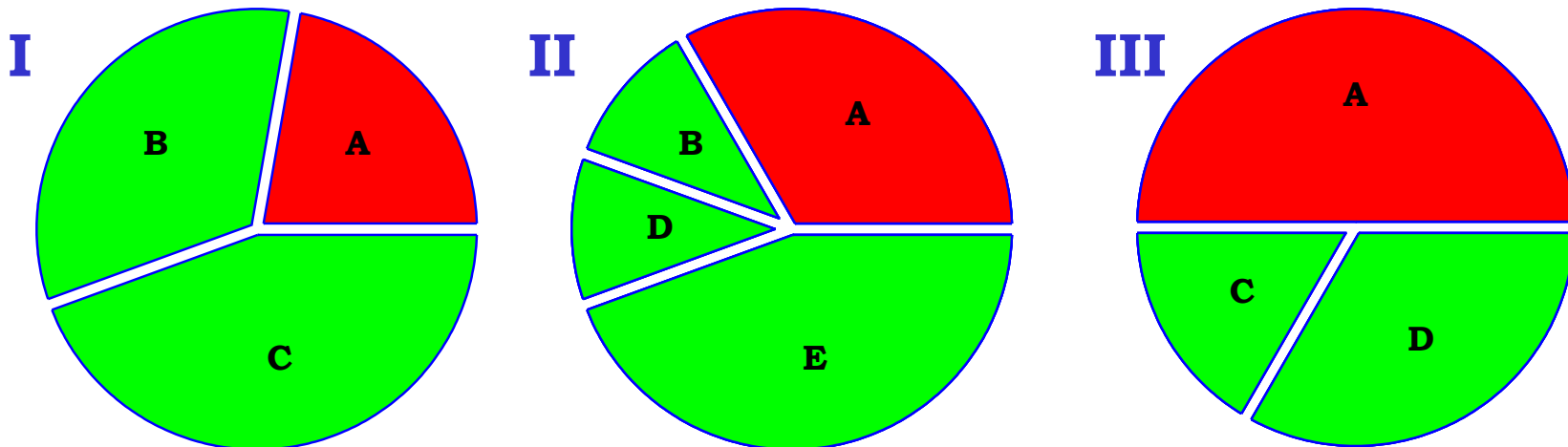
John Snow (1813-1858): Choleracluster in London 1854



Kausalität nach Rothman (1987) (sufficient cause)

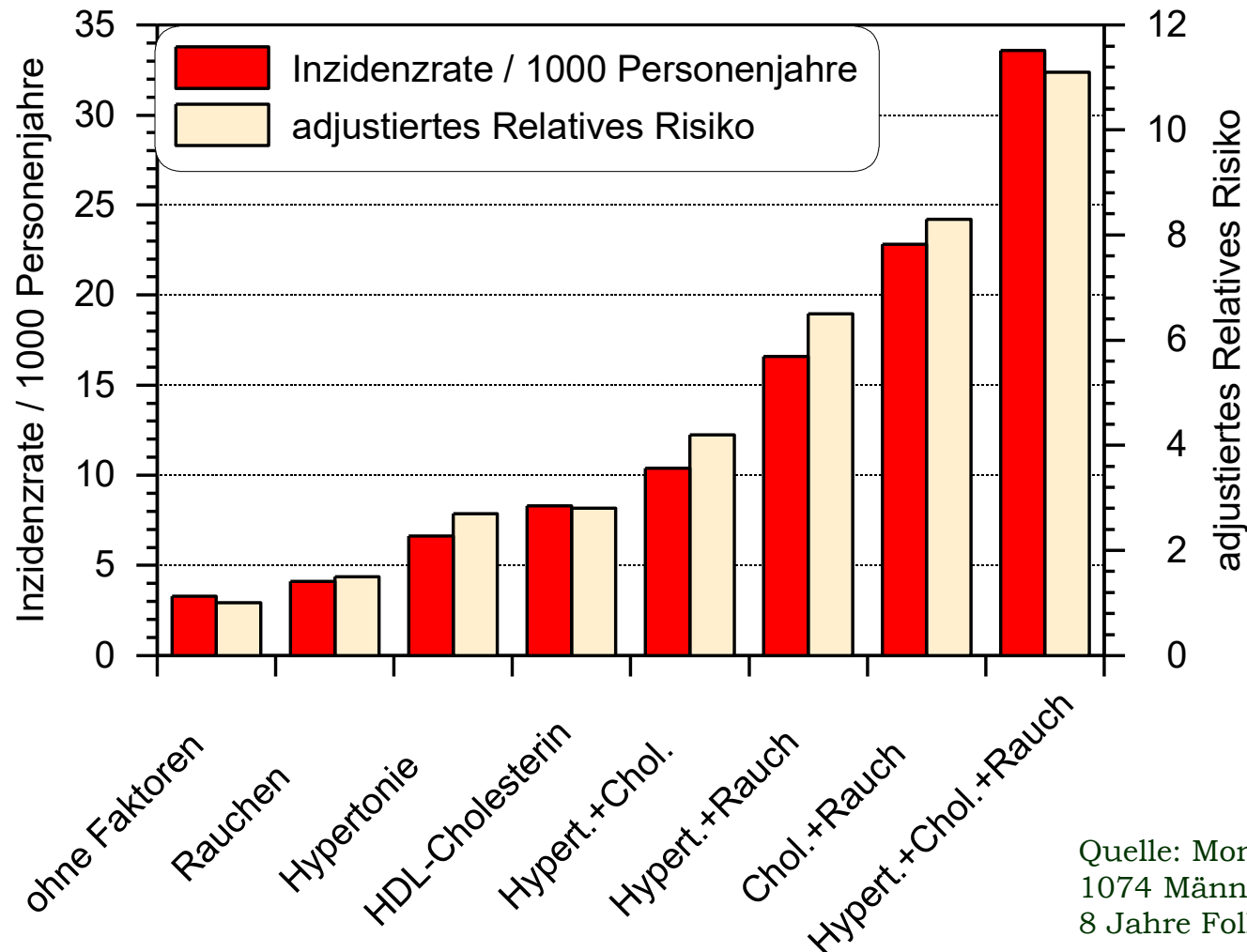
🍁 Es gibt

- 🌿 notwendige Ursachen (**necessary causes**)
 - ⌘ Bedingung für alle hinreichenden Ursachen
- 🌿 Teilursachen (**component causes**)
 - ⌘ Bestandteil einer hinreichenden Ursache
- 🌿 hinreichende Ursachen (**sufficient causes**)
 - ⌘ Gesamtheit minimaler Bedingungen für Krankheit



Beispiel: Herzinfarkt

Kombination von Risiken



Kausalität nach Bradford Hill (1965)

🍁 Wann ist eine Assoziation kausal?:

🌿 Stärke des Effekts

⌘ je höher das relative Risiko desto wahrscheinlicher ein ursächlicher Zusammenhang

⌘ Rauchen (Nikotin) & Bronchialkarzinom – Was ist das verursachende Agens?

⌘ höhere Prävalenz in der Expositionsgruppe (gegenüber nicht exponierten Kontrollen)

⌘ höhere Prävalenz bei höherer Expositionsintensität (gegenüber geringer exponierten Kontrollen)

⌘ höhere Inzidenz bei Exponierten (gegenüber Kontrollen)

Kausalität in Studien (Evans, 1976)

Kausalität nach Bradford Hill (1965) II

🌿 Temporalität

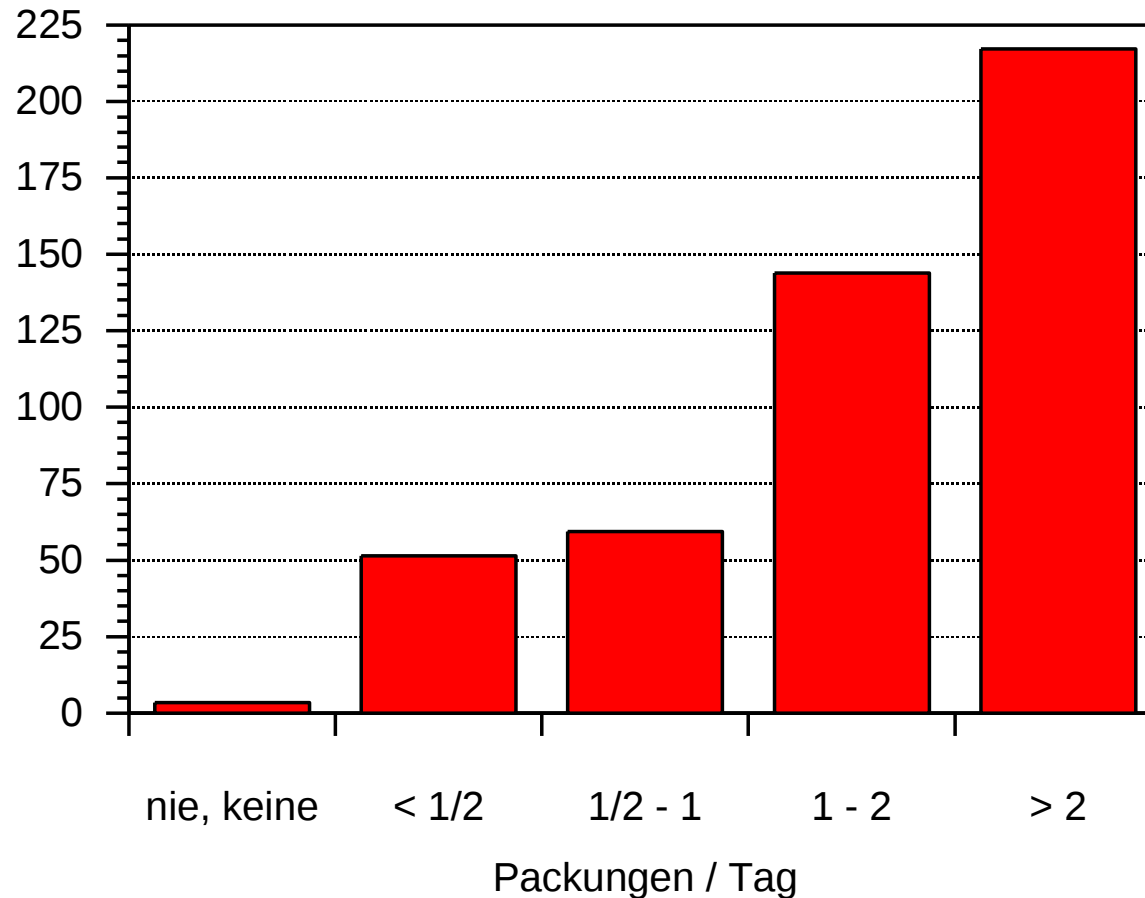
- ⌘ erst Ursache – dann Wirkung
 - logisch zwingend
 - zeitlicher Verlauf von Exposition und Krankheit reproduzierbar
 - logischer Zusammenhang zwischen Expositionsintensität und Antwort (Krankheit)

🌿 biologischer Gradient

- ⌘ stärkere Exposition – höheres Risiko
 - U/J-Kurven (z.B. Mortalität und Körpergewicht / Alkoholkonsum), Schwellenwerte

Beispiel: Zigarettenkonsum und Bronchialkarzinom

altersstandardisierte Sterberate
pro 100.000 Personenjahre



Quelle: Hammond
JAMA 1958

attributierbares Risiko

Das zuschreibbare oder attributierbare RISIKO (attributable risk) ist ein Maß, welches Informationen über den quantitativen Effekt oder Beitrag einer spezifischen Exposition zur Gesamtheit der Fälle liefern soll.

Anteil der Inzidenz der Exponierten an der Gesamtinzidenz: $I_g - I_E$

	lung cancer	coronary heart disease
cigarette smokers	140	669
non-smokers	10	413
relative risk	14,0	1,6
attributable risk	130	256

Gestorbene pro Jahr je 100.000

Kausalität nach Bradford Hill (1965) III

Plausibilität

- # Zusammenhang bestätigt biologische Befunde

 - abhängig vom Kenntnisstand Konsistenz

- # alle Studienergebnisse sind biologisch und epidemiologisch plausibel

mehrere Studien (andere Zeit, anderer Ort, andere Population) – gleiches Ergebnis

- # Übergewicht/Diabetes & KHK – Was ist Ursache wovon?

Kausalität nach Bradford Hill (1965) IV

Spezifität

 Auslösung eines bestimmten Krankheitsbildes

⌘ Rauchen erhöht Risiko für Bronchial-CA & KHK

Kohärenz

 Zusammenhang widerspiegelt natürlichen Verlauf der Erkrankung

⌘ selten (z.B. HPV & Zervixkarzinom)

⌘ körperliche Messwerte (z.B. Blutfette, Schadstoffe, Antikörper) verschieden zwischen Exponierten und Kontrollen

Kausalität nach Bradford Hill (1965) V

Experiment

-  Intervention (Prävention) senkt Inzidenz

 - ⌘ Exposition = Risiko? (Bsp. Cholesterin)

-  Bestätigung des Zusammenhanges in
experimentellen Studien

 - ⌘ Beseitigung (Verringerung, Modifikation) verringert Inzidenz

 - ⌘ Präventive Beeinflussung der Personen unter Risiko verringert Inzidenz

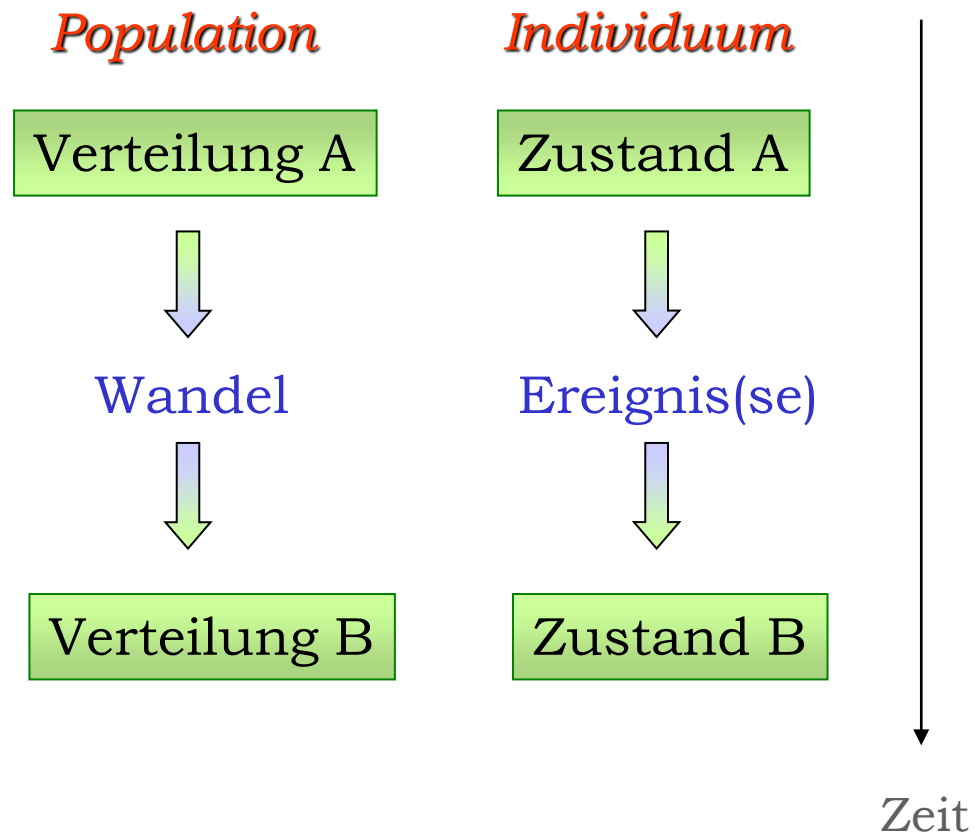
Analogie

-  mit anderen Erkrankungen und Expositionen

 - ⌘ schwer konsentierbar

epidemiologische vs. klinische Sichtweise

- 🍁 Bezug zu Population (oder Teilpopulationen) statt zu Individuen
- 🍁 Wandel von Verteilungen statt Änderung von Zuständen
- 🍁 Variabilität von Merkmalen in Bevölkerungen



HTA

- ✿ Health = Gesundheit
- ✿ Technology = Verfahren, Prozedur, Struktur, Technologie
- ✿ Assessment = Bewertung, Beurteilung

✿ HTA

- ✿ ist die systematische Bewertung von Verfahren und Technologien,
- ✿ die einen Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung haben.
- ✿ beurteilt die Aspekte Sicherheit, Wirksamkeit, Kosten im Vergleich zum Nutzen sowie epidemiologische Fragestellungen.
- ✿ berücksichtigt soziale, rechtliche und ethische Effekte.

Ziele von HTA

- ✿ Bereitstellung von Informationen mit dem Ziel den Gesundheitszustand der Bevölkerung zu verbessern und die finanziellen Ressourcen effektiver zu verteilen
 - ✿ Grundlage für Entscheidungen auf den verschiedenen Ebenen des Gesundheitswesens
- ✿ Bewertung von Gesundheitsleistungen und Optimierung des Gesundheitssystems
 - ✿ z.B. und insbesondere: Überprüfung etablierter Verfahren und Einschätzung neuer Technologien
- ✿ Erkennen von Wissens- und Forschungsdefiziten
 - ✿ bestehende Kluft zwischen medizinischer Forschung und klinischer Praxis tendentiell schließen
- ✿ Unterstützung bei der Prioritätensetzung zukünftiger Forschungsaktivitäten

Begriffe von HTA

🍁 Technologien

- 🌿 Medikamente
- 🌿 Instrumente
- 🌿 Geräte
- 🌿 Prozeduren
- 🌿 Verfahren
- 🌿 Organisationsstrukturen

🍁 Aspekte von Verfahren und Technologien:

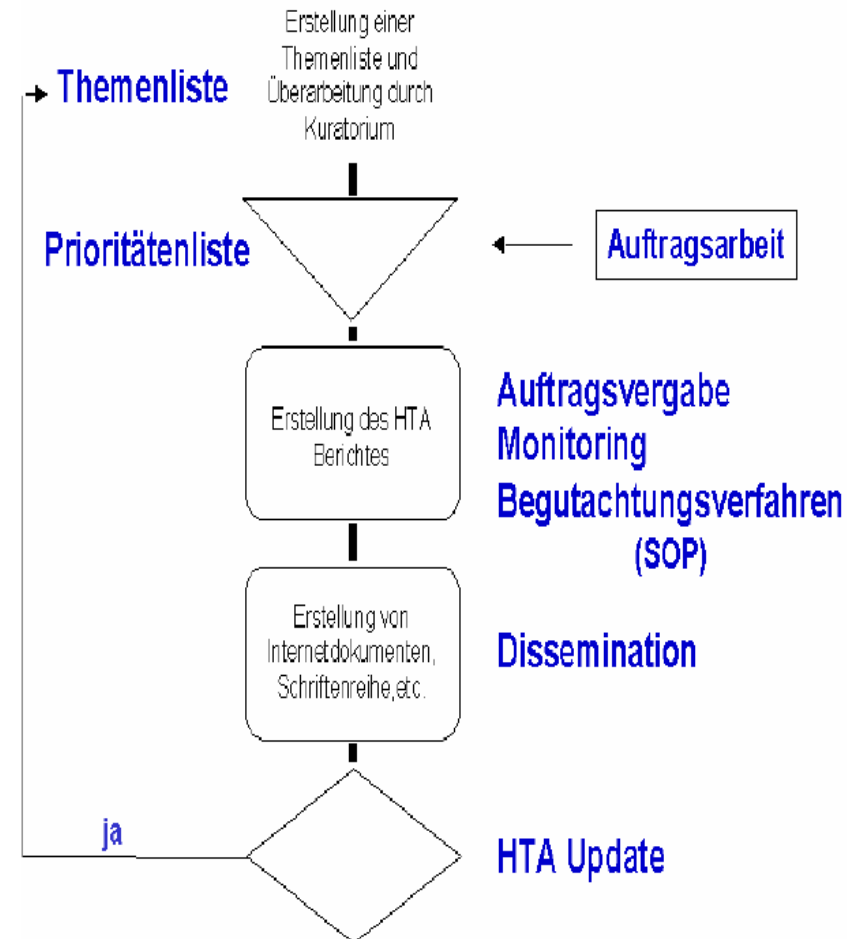
- 🌿 Experimentelle Wirksamkeit (**efficacy**)
- 🌿 Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (**effectiveness**)
- 🌿 Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit (comparative effectiveness)
- 🌿 Gesundheitsökonomische Bewertung (**efficiency**)
- 🌿 Soziale, rechtliche und ethische Implikationen.

Methoden von HTA

- ✿ **Formaler Prozess:** Für HTA werden
 - ✿ vorhandene Forschungserkenntnisse und Informationen beschafft und gewertet,
 - ✿ in einem Bericht zusammengefasst & Schlussfolgerungen abgeleitet
 - ✿ sowie Handlungsempfehlungen für die Gesundheitsversorgung gegeben.
- ✿ **Methodisches Handwerkszeug: Critical appraisal**
 - ✿ als ein systematischer Prozess zur Entscheidungsvorbereitung, in dem vorhandene Forschungsergebnisse hinsichtlich ihrer Validität und ihrer praktischen Relevanz untersucht und beurteilt werden.
- ✿ **Grundlegende Herangehensweise für**
 - ✿ Evidenzbasierte Medizin und
 - ✿ Health Technology Assessment
- ✿ **Typische Form: Systematic Review**

HTA-Berichte

- 🍁 Aussagen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien
- 🍁 mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung
- 🍁 Vorrang von Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht



BfArM

- ✿ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 - ✿ Bzw. dessen Eingliederung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)
 - ✿ im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)
- ✿ gesetzliche Aufgaben:
 - ✿ *Bereitstellung von Informationen* auf dem Gesamtgebiet der Medizin und ihrer Randgebiete
 - ✿ Einrichtung und Betrieb von *datenbankgestützten Informationssystemen* für
 - ✿ Medizinprodukte (MPG)
 - ✿ Arzneimittel (AMIS)
 - ✿ Herausgabe amtlicher *Klassifikationen*
 - ✿ Aufbau einer Dokumentation und eines datenbankgestützten Informationssystems zur *gesundheitsökonomischen Evaluation* medizinischer Verfahren und Technologien (HTA)

IQWiG

- ✿ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- ✿ „unabhängiges wissenschaftliches Institut, das den Nutzen medizinischer Leistungen für den Patienten untersucht“
- ✿ private Stiftung (seit Gesundheitsreform)
 - ✿ 50-60 Mitarbeiter
- ✿ tätig im Auftrag von
 - ✿ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) oder
 - ✿ Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
- ✿ Aufgaben
 - ✿ Bewertung von Operations- und Diagnoseverfahren, Arzneimitteln sowie Behandlungsleitlinien
 - ✿ EBM-konforme strukturierte Behandlungsprogramme (DMP)
 - ✿ **Arzneimittelbewertung:** z.B. kurzwirksame Insulinanaloga
 - Biometrie:** z.B. Modelle für Mindestmengenberechnung
 - Gesundheitsökonomie:** z.B. Anwendung Mindestmengenmodelle
 - Nichtmedikamentöse Verfahren:** z.B. Balneophototherapie
 - Versorgungsqualität:** z.B. DMP-Empfehlungen, Mindestmengen
 - Gesundheitsinformation:** z.B. evidenzbasierte Patienteninformationen



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Cochrane Collaboration

- ✿ internationale non-profit Organisation mit dem Ziel, systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) zu verfassen, zu aktualisieren und zu verbreiten, um eine solide Wissensbasis für medizinische Entscheidungen zu schaffen.
- ✿ Prinzipien
 - ✿ Zusammenarbeit
 - ✿ Bauen auf das Engagement der Einzelnen
 - ✿ Vermeidung von Doppelarbeit
 - ✿ Minimierung von Bias
 - ✿ permanente Aktualisierung
 - ✿ Sicherstellung der Relevanz
 - ✿ Sicherstellen des Zugangs
 - ✿ permanente Qualitätsverbesserung der eigenen Arbeit
 - ✿ Kontinuität, durch Sicherung der Verantwortung für Übersichtsarbeiten, redaktionelle Betreuung und andere Schlüsselfunktionen
 - ✿ Ermöglichen von breiter Mitarbeit in der CC durch den Abbau von Barrieren und Ermutigung zu Vielfalt
- ✿ Strukturen
 - ✿ Cochrane Library
 - ✿ Zentren (Freiburg in Deutschland)
 - ✿ Collaborative Review Groups,
(+ Methods Working Group, Fields, Consumer Network)

Evidenzstufen

- 🍁 Ia aufgrund von Metaanalysen mehrerer randomisierter Studien
- 🍁 Ib aufgrund einer richtig randomisierten, kontrollierten Studie mit Vorlage kompletter Unterlagen (GCP-Standard, Consort-Statement)
- 🍁 IIa aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien
- 🍁 IIb aufgrund gut geplanter Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien
- 🍁 IIc aufgrund zeitlicher oder räumlicher Vergleiche mit bzw. ohne Intervention
- 🍁 III Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees, Konsensuskonferenzen

Stufenschema für Evidenz vs. Leitlinien

Evidenz-Stufe	
Ia	Metaanalyse / Systematic Review
Ib	Randomised Controlled Trial
IIa	prospektiv mit Intervention
IIb	Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie
IIc	zeitliche/räumliche Vergleiche
III	Experten/ Erfahrung

Leitlinien-Stufe		
S3	evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	S2k + S2e
S2e	evidenzbasierte Leitlinie	Systematic Review
S2k	konsensbasierte Leitlinie	repräsentativer strukturierter Konsens
S1	Experten-Handlungsempfehlungen	informeller Konsens

Studientypen

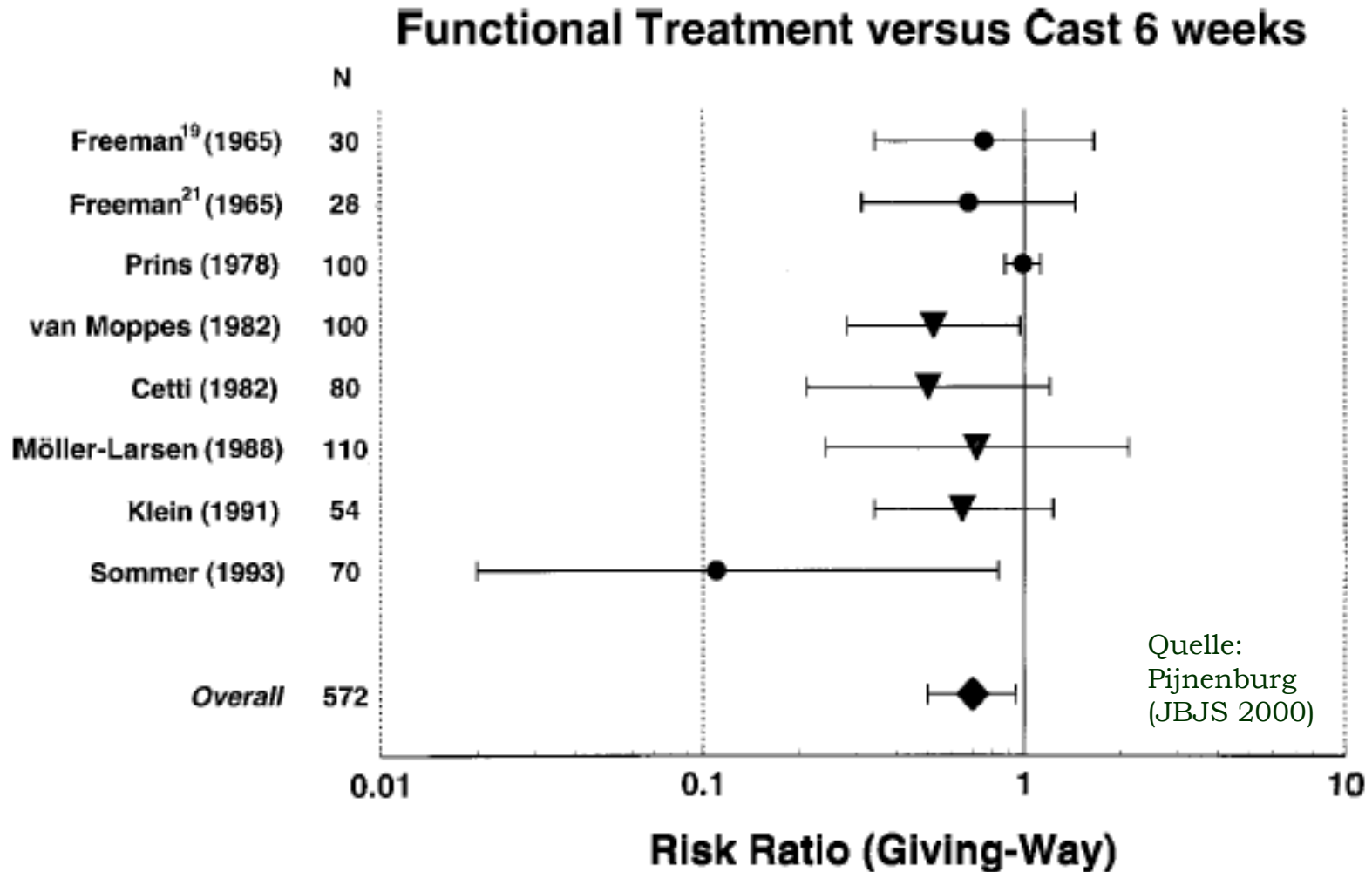
Vor- und Nachteile

Studientyp	Vorteile / Domäne	Nachteile / Probleme
Längsschnitt-/ Kohortenstudie	• analytische Aussagen • pro- und retrospektiv • Inzidenzbestimmung • bei seltenen Risiken • mehrere Outcomes • (natürliche) Verläufe • Interventionen möglich	• aufwendig (teuer, zeitintensiv) • bei seltenen Erkrankungen • nur eine Exposition/Risiko abbildbar • Übertragbarkeit auf andere als untersuchte Gruppe
Fall-Kontroll- Studie	• analytische Aussagen • Counfounderanalyse • bei seltenen Outcomes	• nur retrospektiv • nur ein Outcome abbildbar • Kontrollgruppe
Querschnitts- studie	• Trendanalysen • zeit-/kostensparend • Prävalenzbestimmung	• bedingt retrospektiv • deskriptiv (quasi-analytisch) • Qualität der Datenerhebung
ökologische Studie	• Wirklichkeit abbildbar • Daten auf Gruppen- (aggregierter) Basis • Routinedaten nutzbar	• deskriptiv (quasi-analytisch) • eher hypothesengenerierend

Metaanalyse

- 🍁 Auf statistischen Methoden basierende Prozedur der zusammenfassenden Bewertung von thematisch ähnlichen quantitativen Studien, die mit unterschiedlichen Grundgesamtheiten und Methoden jedoch mit gleichen Zielen Ergebnisse mitteilen, die in Richtung und/oder Intensität differieren und deshalb zu bestimmten Zeitpunkten einer Gesamtanalyse des Erkenntnisstandes bedürfen.
- 🍁 Hierbei gibt es mindestens zwei Zugänge:
 - 🍃 Die vorhandenen Studien werden in ihrer methodischen Qualität hinsichtlich ihrer a) Interpretationsfähigkeit (Präsentation, Nachvollziehbarkeit, Validität, Reliabilität, Bias, Confounder usw.), b) ihrer Kohärenz und c) hinsichtlich der offenen Fragen bewertet (qualitativer Aspekt der Metaanalyse).
 - 🍃 Die Daten der vorliegenden Studien werden in einem neuen Studienprojekt zusammengefasst (pooling) und auf dieser erweiterten Basis erneut einer Analyse unterzogen (quantitativer Aspekt der Metaanalyse). Pooling-Studien sind extrem anfällig gegen Bias.

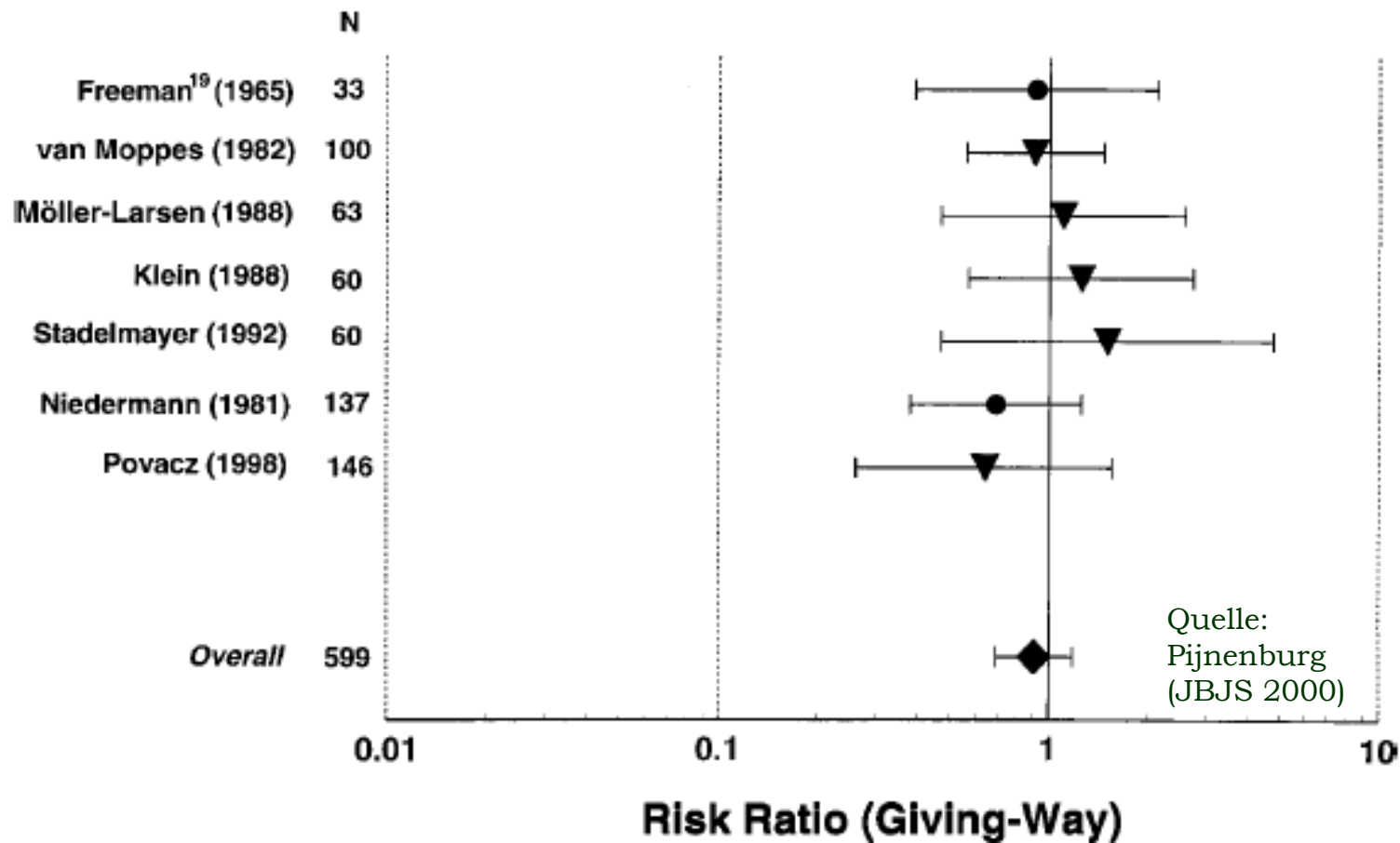
Beispiel: Metaanalyse Umknicken nach Bänderriss



Beispiel: Metaanalyse II

Umknicken nach Bänderriss

Operative Treatment + Cast 6 weeks versus Cast 6 weeks



Systematic Review

Definition & Vorgehen

- 🍁 Zusammenfassende Bewertung (standardisiertes Vorgehen) thematisch ähnlicher Studien bei unterschiedlichen Grundgesamtheiten und Methoden
 - 🌿 klare Fragestellung (Policy Question & Forschungsfrage)
 - 🌿 Kontextangaben
 - ⌘ Epidemiologie (deskriptiv)
 - ⌘ Technologie
 - ⌘ Efficacy & Effectiveness
 - ⌘ Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen
 - ⌘ Versorgungsstrukturen, ökonomische, ethische, rechtliche Aspekte
 - 🌿 Informationsgewinnung
 - ⌘ Quellen & Suchstrategien
 - ⌘ Einschluß- & Ausschlußkriterien
 - ⌘ (eigene Erhebungen)

Systematic Review

Vorgehen & Anforderungen II

✿ Informationsbewertung

- ✿ Validitätskriterien (je nach Quelle)
- ✿ unabhängige Mehrfachbewertung
- ✿ Dokumentation von Ausschlußgründen
- ✿ Datenextraktion

✿ Informationssynthese

- ✿ qualitativ (Review oder Metaanalyse)
- ✿ quantitativ (Metaanalyse)

✿ Schlußfolgerungen/Ergebnisse

- ✿ **Evidenzbewertung** (incl. Limitationen)
- ✿ **Handlungsempfehlungen** (Priorisierung)

✿ Weiterführung

- ✿ Updates
- ✿ Übertragbarkeit (andere Epidemiologie, Indikation, Versorgungssysteme, sozioökonomische Bedingungen)

Evidenzsynthese

Attribut		Level 1	Level 2	Level 3
Recherche	1. Datenbanken	 Medline + 1 weitere Datenbank	 Medline + 2 weitere Datenbanken	 Medline + 3 weitere Datenbanken
	2. Reviewer	 1 Reviewer	 2 Reviewer ohne Konsensfindung	 2 Reviewer mit Konsensfindung
	3. Publikationszeitraum	 Letzte 5 Jahre	 Letzte 10 Jahre	 Ohne Zeitlimit
Extraktion	4. Reviewer	 1 Reviewer ohne Qualitätssicherung	 2 Reviewer ohne Qualitätssicherung	 2 Reviewer mit Qualitätssicherung
	5. Volltextanalyse	 Volltextanalyse nur für leicht beschaffbare Literatur	 Volltextanalyse für gesamte Literatur	
Umfang	6. HTA-Domänen	 Ökonomie	 Ökonomie, Ethik	 Ökonomie, Ethik, Soziales, Organisation

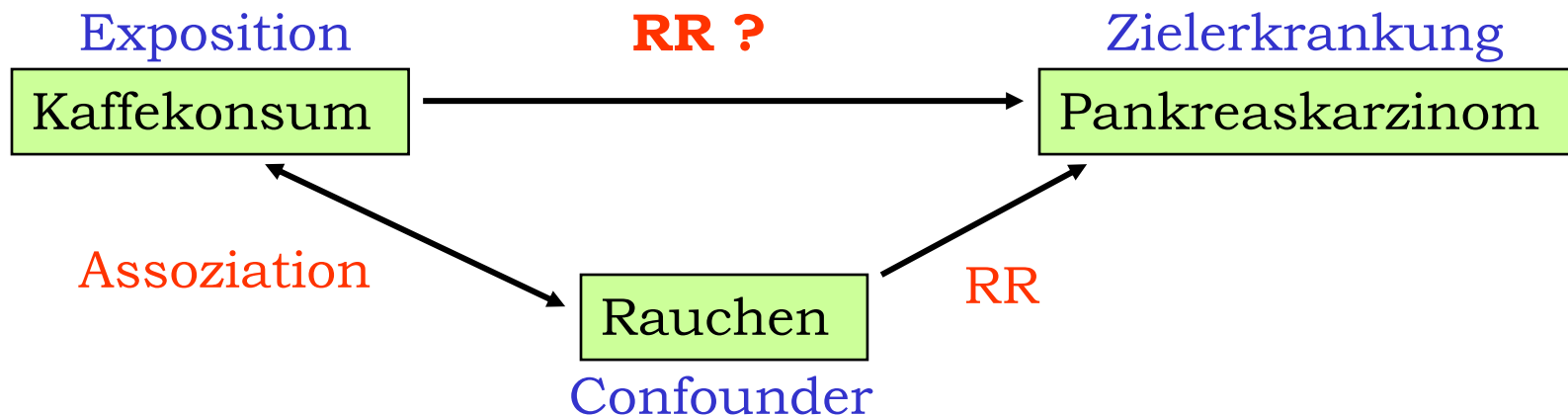
Beispiel Systematic Review

Misoprostol bei NSAID

Items	Ref 13	Ref 14	Refs 15, 16	Ref 17	Ref 18	Ref 19	Ref 20	Ref 21	Ref 22	Ref 23
1. Was a well defined question posed in answerable form?	?	+	—	+	—	+	+	+	+	+
1.1 Did the study examine both costs and effects?	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
1.2 Did the study include comparison of alternatives?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.3 Was a viewpoint for the analysis stated?	+	—	—	+	—	+	—	—	+	—
2. Was a comprehensive description of the alternatives given?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.1 Were any important alternatives omitted?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.2 Was a do-nothing alternative considered?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Was the effectiveness of the programmes established?	+	+	?	+	+	+	+	?	+	+
3.1 Was this done through a randomised, controlled clinical trial?	+	—	—	+	?	+	+	+	+	+
3.2 Was effectiveness established through an overview of clinical studies?	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—
3.3 Were observational data or assumptions used to establish effectiveness?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7. Were costs and consequences adjusted for differential timing?	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—
7.1 Were costs and consequences discounted?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7.2 Was any justification given for the discount rate used?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. Was an incremental analysis performed?	—	+	+	+	+	—	—	—	+	—
8.1 Were the additional costs compared with the additional effects?	—	+	+	+	+	—	—	—	+	—
9. Was allowance made for uncertainty in the estimates?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9.1 Were appropriate statistical analyses performed?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9.2 Was justification provided for the ranges of values?	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+
9.3 Were study results sensitive to changes in the values?	?	+	+	+	—	+	+	+	—	+
10. Did the study results include all issues of concern to users?	+	+	?	+	—	—	?	—	+	—
10.1 Were the conclusions of the analysis based on some overall index or ratio?	+	+	+	+	—	—	+	—	+	—
10.2 Were the results compared with those of others?	—	+	+	+	—	—	+	—	+	+
10.3 Did the study discuss the generalisability of the results?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
10.4 Did the study take account of other important factors?	+	+	—	—	—	?	—	—	—	—
10.5 Did the study discuss issues of implementation?	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
% Positive	61	66	55	79	45	53	66	58	68	53

Confounder

- 🍁 Merkmale oder Eigenschaften einer Studienpopulation, die direkt oder indirekt (Effekt-Modifikation) auf das Zielereignis einwirken (aber selbst nicht Untersuchungsgegenstand sind)



Beispiel für Confounding (I)

🍁 Frage:
Ist männliches
Geschlecht ein
Risikofaktor für
Malaria?

🍁 Design:
Fall-Kontroll-
Studie

🍁 Ergebnis:
OR=1,71

	Cases	Controls
Males	88	68
Females	62	82
Totals	150	150

Beispiel für Confounding (II)

Frage:
Zufallsbefund, Bias,
Confounding?

Assoziation:
männliches Geschlecht /
Arbeit draußen

OR=7,79

Assoziation:
Malaria /
Arbeit draußen

OR=5,31

	Males	Females
Outdoor Job	68	13
Indoor Job	88	131
Totals	156	144

	Cases	Controls
Outdoor Job	63	18
Indoor Job	87	132
Totals	150	150

Beispiel für Confounding (III)

Lösung Stratifikation

 Arbeit draußen:
OR=1,06

OUTDOOR
ONLY

Cases

Controls

Males

53

15

Females

10

3

Totals

63

18

INDOOR ONLY

Cases

Controls

Males

35

53

Females

52

79

Totals

87

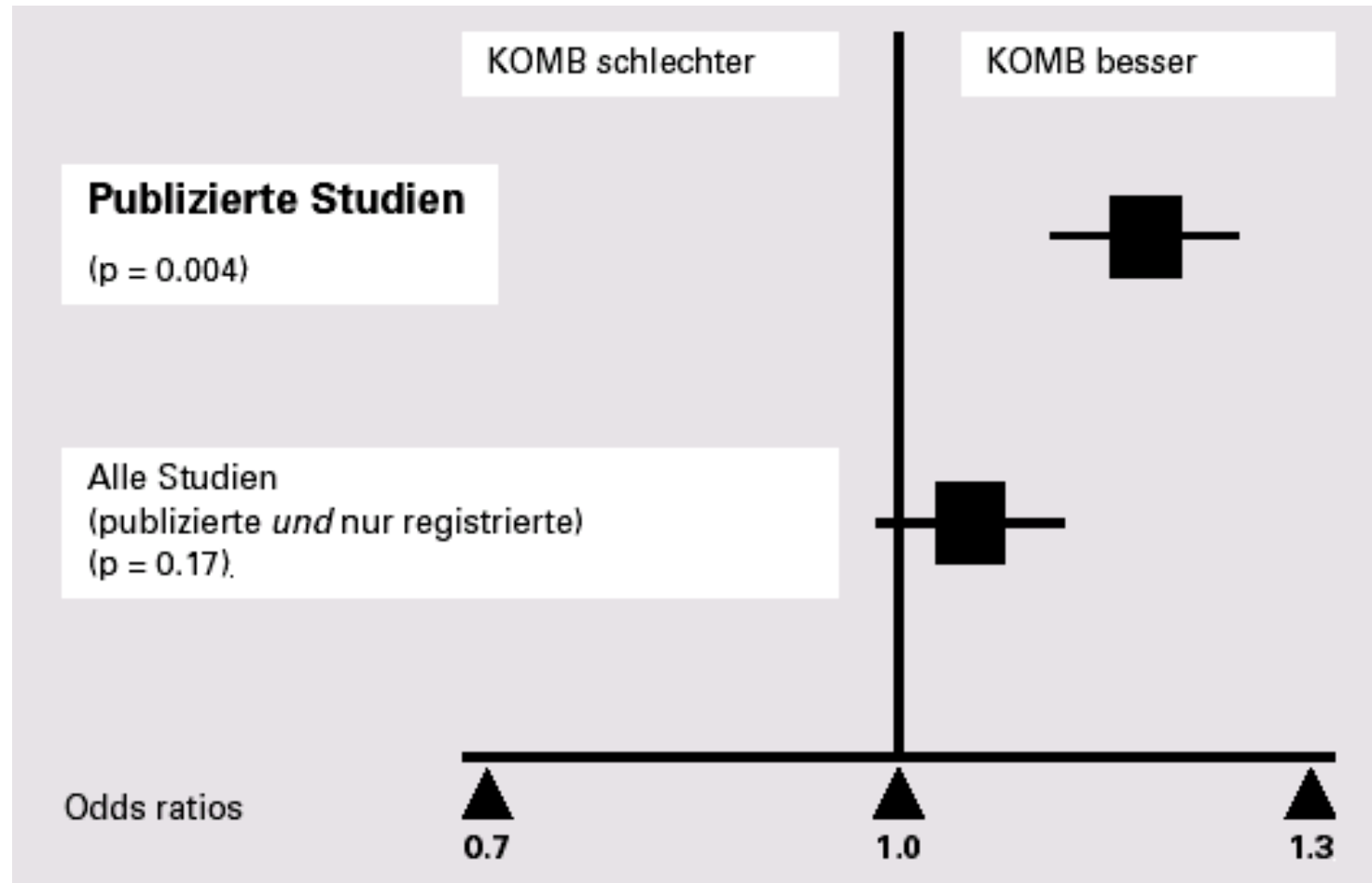
132

 Arbeit drinnen:
OR=1,00

Bias

- ✿ Phänomen und Ursache einer systematischen Abweichung des Forschungsergebnisses von der Realität – Gefahr abweichender Schlußfolgerungen
- ✿ sind bei Ergebnisdarstellung und –bewertung unbedingt zu berücksichtigen (weil nicht korrigierbar und oft unvermeidbar)
 - ✿ information bias
 - ✿ response bias
 - ✿ recall bias
 - ✿ selection bias
 - ✿ misclassification bias
 - ✿ publication bias
 - ✿ etc.

Publication Bias (Beispiel)



NNT & Kosten

(Verhinderung eines Todesfalles pro Jahr)

Arzneimittel / Intervention	Behandlungsgrund	NNT	Kosten
Azetylsalizylsäure	nach Myokardinfarkt	187	3.500 €
	nach Hirninsult	162	
Betablocker	nach Myokardinfarkt	79	6.000 €
Betablocker / Diuretika	Hypertonie < 60 J.	835	
	Hypertonie > 60 J.	230-360	
	Hypertonie > 60 J.	63	
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz (NYHA IV)	3,5	
	NYHA II & III	75	
CSE-Hemmer	Chol. 210-300 bei KHK	164	250.000 €
	Chol. 240-300 ohne MI	544	600.000 €
Diät: Fisch, faserreich	nach Myokardinfarkt	57	
mediterrane Diät	nach Myokardinfarkt	58	