

# Integrierte Therapieevaluationsstudie

HARALD JOHAN HAMRE, HELMUT KIENE

## Integrierte Therapieevaluationsstudie

### ■ Zusammenfassung

Die Integrierte Therapieevaluationsstudie ist ein neu entwickeltes Studienkonzept bestehend aus 4 Studienmodulen zur Erfassung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Therapie unter den Bedingungen der therapeutischen Alltagsrealität:

1. Eine *Therapeutic Causality Outcomes Study (TCO-Studie)* ist eine prospektive Kohortenstudie von neu behandelten Patienten, in der – zusätzlich zu erwünschten und unerwünschten Outcomes – der Kausalzusammenhang zwischen Therapie und erwünschtem Outcome, d.h. die therapeutische Kausalität bzw. Wirksamkeit geprüft wird.
2. Eine *Systematic Outcomes Comparison Study* ist eine Studie zum systematischen Vergleich der Outcomes der TCO-Studie mit den Outcomes aller publizierten Therapiestudien, die durchgeführt wurden (a) zu derselben Erkrankung, (b) mit demselben Erhebungsinstrument, (c) mit vergleichbaren Altersgruppen, (d) mit vergleichbarem Beobachtungszeitraum.
3. Ein *Systematic Medical Necessity Review* ist ein systematisches Literatur-Review mit festgelegtem Kriterienkatalog zur Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit der Therapie der TCO-Studie: Therapiebedürftigkeit der Erkrankung, existierende therapeutische Alternative.
4. Durch ein zusätzliches *Kostenmodul* lassen sich direkte und indirekte Krankheitskosten erfassen mit anschließenden Kosten-Nutzen-Abwägungen. Die Studie „Basisevaluation zum Modellprojekt Anthroposophische Medizin“ ist eine Integrierte Therapieevaluationsstudie.

### ■ Schlüsselwörter

Bias  
Cognition-based Medicine  
Forschungsdesign  
Kostenanalyse  
Outcomes-Studie  
Therapieevaluationsstudie  
therapeutische Kausalität

## Integrated Therapy Evaluation

### ■ Abstract

The Integrated Therapy Evaluation (ITE) design is a new study design for the combined evaluation of outcomes, effectiveness, costs, and medical necessity of a therapy under real-world conditions. The ITE design consists of four modules:

1. A *Therapeutic Causality Outcomes (TCO) Study* assesses not just outcomes and side effects, but also the causal relationship between therapeutic interventions and observed outcomes (therapeutic causality).
2. In a *Systematic Outcomes Comparison Study* outcomes of the TCO study are compared to the corresponding outcomes of all published therapy studies of patients with (a) the same disease, (b) assessment with identical outcome measures, (c) comparable age distribution, and (d) comparable follow-up periods.
3. A *Systematic Medical Necessity Review* is a systematic criteria-based literature review of the necessity of the TCO study therapy: necessity of treatment for the disease, existing therapy options.
4. An additional *cost module* allows for the assessment of direct and indirect therapy costs and cost-benefit-analysis.

The Anthroposophic Medicine Outcomes Study is an integrated therapy evaluation study.

### ■ Keywords

Bias  
Cognition-based Medicine  
Costs and cost analysis  
Outcome assessment (health care)  
Research design  
Therapeutic causality  
Therapy evaluation studies

### Abkürzungen:

*BIAS:*  
*Bias Identification, Assessment & Suppression*  
*BUB-Richtlinien:*  
*Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V*  
*HMR:*  
*Heilmittel-Richtlinien*  
*TCO:*  
*Therapeutic Causality Outcomes*

**Einleitung**

Das nachfolgende Konzeptpapier beschreibt die Methode, nach der die Studie „Basisevaluation zum Modellprojekt Anthroposophische Medizin“ durchgeführt wurde (Publikationen in Vorbereitung, siehe auch [www.ifaemm.de/mam1.htm](http://www.ifaemm.de/mam1.htm)).

**Integrierte Therapieevaluationsstudie**

Für die Prüfung der Wirksamkeit einer Therapie sind verblindete und randomisierte Studien, aber auch andere valide Vergleichsmethoden (z. B. Matching, sinnvolle Adjustierung) oft nicht oder nur schwer realisierbar. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich bei komplexen Therapiesystemen, Besonderen Therapierichtungen und wenn eine lange Beobachtungsdauer für die angemessene Bewertung der Therapie erforderlich ist.

Diese Limitierungen waren Anlass für die Entwicklung einer neuen Studienmethodik:

- a) um die Wirksamkeit einer Therapie unmittelbar unter den Bedingungen der therapeutischen Alltagsrealität prüfen zu können,
- b) um darüber hinaus Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in einer *Integrierten Therapieevaluationsstudie* systematisch evaluieren zu können.

Die *Integrierte Therapieevaluationsstudie* besteht aus 4 Studienmodulen, mit denen sich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß HMR bzw. BUB-Richtlinien mit ihren untergeordneten Fragestellungen – insbesondere auch nach dem Kriterienkatalog der BUB-Richtlinien, § 7 – systematisch und protokollbasiert erfassen und bewerten lassen (s. Kasten).

Im folgenden werden die Studienmodule erläutert:

**Erläuterungen**

**Hintergrund: Komplementäre Methodenlehre**

Die Integrierte Therapieevaluationsstudie ist eine Methodenentwicklung auf der Grundlage der *Komplementären Methodenlehre klinischer Forschung* (1). Während die herkömmliche Methodenlehre nur die Wirksamkeitsbestimmung durch Vergleich kennt (Verum versus Kontrolle), wurden in der komplementären Methodenlehre die Kriterien der vergleichsunabhängigen Wirksamkeitsbeurteilung (ohne Kontrollpatienten) identifiziert und analysiert. Diese Wirksamkeitsbeurteilung ist sowohl anhand von Kohorten als auch an Einzelpatienten möglich.

*Beispiel:* Eines der Kriterien zur vergleichsunabhängigen Wirksamkeitsbeurteilung ist das „Vorher-Nachher-Zeitverhältnis“ der Krankheitsdauer: Wenn in einer Patientenkohorte nach längerer Krankheitsdauer eine deutliche Besserung der Krankheit kurz nach Behandlungsbeginn eintritt, so ist dies (beispielsweise bei einem durchschnittlichen Vorher-Nachher-Zeitverhältnis von 20:1) ein Indiz für die Wirksamkeit der Behandlung. Andere, zum Teil stärkere Indizien sind z. B. komplexe zeitliche Korrespondenzmuster zwischen Intervention und Outcome (1). Ein hinreichender Beleg für die Wirksamkeit setzt jedoch voraus, dass die Verursachung des Ergebnisses durch anderen Faktoren („Biasfaktoren“, z. B. Spontanremission, Begleittherapien) ausgeschlossen oder sehr unwahrscheinlich ist.

Um eine solche Wirksamkeitsbeurteilung in der klinischen Forschung realisieren zu können, wurde eine Methode zur systematischen Prüfung der Kausalitätskriterien unter Kontrolle relevanter Biasfaktoren entwickelt: die *Wirksamkeitsprüfung mit BIAS-Kontrolle* (Bias Identification, Assessment & Suppression). Die Integration dieser Methode in eine Kohortenstudie führt zur *Therapeutic Causality Outcome Study*.

**Therapeutic Causality Outcomes Study (TCO-Studie)**

Eine *Therapeutic Causality Outcome Study (TCO-Studie)* ist eine prospektive Kohortenstudie, in der nicht nur erwünschte und unerwünschte Outcomes bei neu behandelten Patienten dokumentiert und bewertet werden (Prä-Post-Effektstärken relevanter Zielparame- ter, Responderquoten, Nebenwirkungen, Schwerwie- gende Unerwünschte Ereignisse usw.), es wird auch der Kausalzusammenhang zwischen Therapie und erwünschtem Outcome, d.h. die therapeutische Kausalität bzw. Wirksamkeit geprüft. Zu Beginn dieser *Wirksamkeitsprüfung mit BIAS-Kontrolle* werden die folgen- den 2 Voraussetzungen überprüft:

1. Das definierte erwünschte Outcome (z. B. eine sta- tistisch signifikante und klinisch relevante Symp- tombesserung) muss nach Beginn der Therapie zu beobachten sein.
2. Mindestens ein Kriterium für einen Kausalzusam- menhang zwischen der Therapie und dem Outco- me muss erfüllt sein, z. B. ein entsprechendes Vor- her-Nachher-Zeitverhältnis (Therapeutic Causality Criteria Assessment).

<p><b>Nutzen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)</li> <li>• Abwägung des Nutzens gegen die Risiken</li> <li>• Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen</li> </ul>	<p>} 1. Therapeutic Causality Outcomes Study</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung</li> </ul>	<p>} 2. Systematic Outcomes Comparison Study</p>
<p><b>Notwendigkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung</li> <li>• Relevanz der medizinischen Problematik</li> <li>• Spontanverlauf der Erkrankung</li> <li>• Therapeutische Alternative</li> </ul>	<p>} 3. Systematic Medical Necessity Review</p>
<p><b>Wirtschaftlichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostenschätzung</li> <li>• Kosten-Nutzen-Abwägungen</li> </ul>	<p>} 4. Kostenmodule</p>
<p><b>Gesamtevaluation</b></p>	<p>1–4. Integrierte Therapieevaluationsstudie</p>

Die *BIAS-Kontrolle* umfasst sodann drei Schritte:

1. Identifizierung der potentiell in Frage kommenden Biasfaktoren (Bias Identification),
2. Überprüfung der identifizierten Biasfaktoren hinsichtlich quantitativ bedeutsamer Relevanz (Bias Assessment),
3. Unterdrückung der relevanten Biasfaktoren durch spezielle Auswertungstechniken (Bias Suppression),
  - a) durch Ausschluss. – *Beispiel*: Zur Unterdrückung von Begleittherapie-Bias werden alle Patienten mit Begleittherapien aus der Auswertung ausgeschlossen.
  - b) durch Korrektur. – *Beispiel*: Zur Unterdrückung von Dropout-Bias werden alle fehlenden Werte mittels konservativer Korrekturverfahren ersetzt.

Wenn nach vollzogener BIAS-Kontrolle weiterhin (1) das definierte Outcome bestehen bleibt und (2) mindestens ein Kriterium für einen Kausalzusammenhang zwischen der Therapie und dem Outcome erfüllt ist, ist das Ergebnis der Wirksamkeitsprüfung positiv.

### Systematic Outcomes Comparison Study

Eine *Systematic Outcomes Comparison Study* ist eine Studie zum systematischen Vergleich der Outcomes der TCO-Studie mit den Outcomes aller publizierten Therapiestudien, die durchgeführt wurden (1) zu derselben Erkrankung, (2) mit demselben Erhebungsinstrument, (3) mit vergleichbaren Altersgruppen, (4) mit vergleichbarem Beobachtungszeitraum.

Man beachte: Ziel des Outcomes-Vergleichs ist nicht die Prüfung der Wirksamkeit (hierfür ist die TCO-Studie zuständig), sondern die pragmatische Beurteilung von „Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung“. Hierfür werden aus allen recherchierbaren Publikationen weltweit, die die o.g. Kriterien erfüllen, relevante Outcomes (Prä-Post-Effektstärken, Responderquoten o.ä.) einheitlich berechnet und unter Berücksichtigung weiterer Studienmerkmale bewertet.

Derartige systematische Outcomes-Vergleiche sind erst in jüngster Zeit möglich, da sie die Etablierung und breite Verwendung standardisierter Erhebungsinstrumente voraussetzen.

### Systematic Medical Necessity Review

Ein *Systematic Medical Necessity Review* ist ein systematisches Literatur-Review mit festgelegtem Kriterienkatalog zur Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit der Therapie. Es kann folgende Fragestellungen umfassen (Kriterien der HMR bzw. BUB-Richtlinien in kursiv):

- *Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung*: Prävalenz in der Bevölkerung und in anderen, für die Therapie relevanten Settings (Praxis- oder Klinikpopulationen), geschlechts- und altersspezifische Prävalenzunterschiede.
- *Relevanz der medizinischen Problematik*: Komorbidität, Gesundheitsauswirkungen (Symptombelastung, Beeinträchtigung von Lebensqualität, ADL-

Funktionen und Arbeitsfähigkeit) in der Bevölkerung und anderen relevanten Settings, direkte und indirekte Krankheitskosten.

- *Spontanverlauf der Erkrankung*: Kurzzeit-Krankheitsverlauf in unbehandelten Gruppen, Langzeit-Krankheitsverlauf in Follow-up-Studien.
- *Therapeutische Alternative*: Standardtherapien nach nationalen Leitlinien: Wirksamkeit und Outcomes (Effektstärken, Responderquoten u.ä.) in Metaanalysen bzw. systematischen Reviews klinischer Studien, externe Validität der Studienergebnisse. Akzeptanz, Verbreitung, Effizienz, Sicherheit und Kosten der Standardtherapien in Praxispopulationen und Bevölkerung.

### Kostenmodule

Durch zusätzliche Kostenmodule lassen sich direkte und indirekte Krankheitskosten langfristig erfassen mit anschließenden Kosten-Nutzen-Abwägungen.

*Harald J. Hamre*

*Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e. V.*

*Abteilung für klinische Forschung*

*Böcklerstraße 5*

*D-79110 Freiburg*

*Tel.: +49 761 1560307*

*Fax: +49 761 1560306*

*E-mail: harald.hamre@ifaemm.de*

*www.ifaemm.de*

### Literatur

- 1 Kiene H. Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001