

Anforderungen an Wissenschaftliche

Evaluationen

Evidence-basierte Medizin

Warum dieser Standard?

Welche Anforderungen?

PD Dr. Michael Kulig

Gesetzliche Grundlagen



„Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin“

G-BA VerfO § 5 (2)

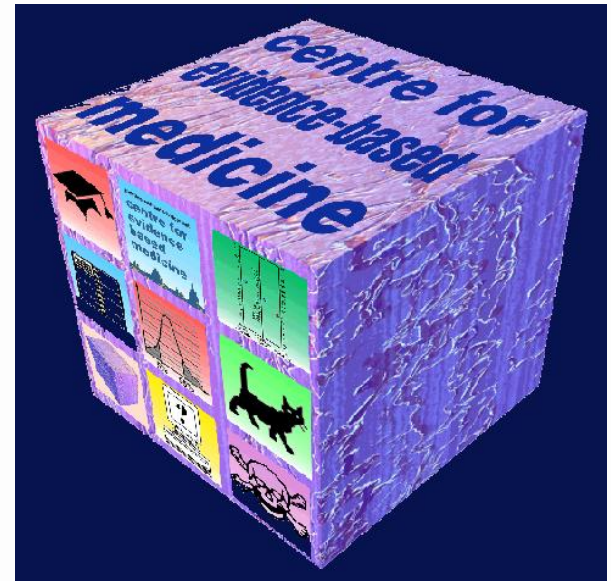


„Das Institut hat zu gewährleisten, dass es seine Aufgaben auf Basis international üblicher und akzeptierter Standards der evidenzbasierten Medizin erfüllt...“

GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (2007), Änderung § 139a (4)

Übersicht

- ✚ **Warum Kriterien lt. Evidence-basierter Medizin (EbM)**
- ✚ **Kontrollierter fairer Vergleich**
- ✚ **Welcher Evidenzgrad ist möglich**
- ✚ **Anforderungen an Studien**



Warum EbM-Kriterien?

Kausalitätserfordernis für den Nachweis eines Effekts¹

„Ziel ist eine **möglichst hohe Strukturgleichheit** in diesen [Vergleichs-] Gruppen hinsichtlich bekannter wie unbekannter Störgrößen... “

→ **kausal**: beobachteter Effekt mit ausreichender Sicherheit auf die zu prüfende Intervention zurückzuführen

→ **Studiendesign**: prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudie mit gesicherter Strukturgleichheit

1. Schuck P, Müller H, Resch K-L. Wirksamkeitsprüfung: „Doppelblindstudien“ und komplexe Therapien. Dt Ärztebl 2001; (98): A-1942/ B-1826/ C-1555

Randomisierung → Strukturgleichheit

„Minimising risk of bias“



Sackett

„ ...It is when asking questions about therapy that **we should try to avoid the non-experimental approaches,** since these routinely lead to false positive conclusions about efficacy. ...“

Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; (312): 71-72.

Strukturungleichheit - Hormonersatztherapie

ältere nicht-randomisierte
(Beobachtungs)Studien

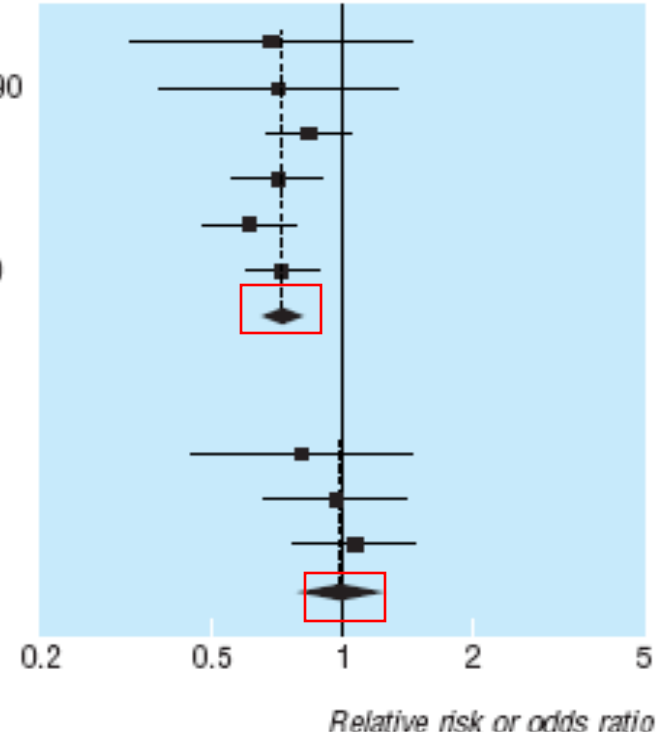
→ protektiver Effekt bei
kardiovaskulären Ereignissen

Not adjusted for
socioeconomic status

Pfeffer et al 1978
Hernandez Avila et al 1990
Mann et al 1994
Heckbert et al 1997
Grodstein et al 2000
Varas-Lorenzo et al 2000
Combined

Adjusted for
socioeconomic status

Rosenberg et al 1993
Sidney et al 1997
Sourander et al 1998
Combined



WHI-Studie 2002

→ Nutzen-Risiko-Bilanz negativ (Abbruch der Studie)

Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. *Ann Intern Med* 2002;137:273-84.

Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease.

Evidenzbewertung

Evidenzgrade

Grad	Art der Evidenz
I a	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
II b	Evidenz aufgrund mindestens einer anderen Art von gutangelegter, nicht-randomisierter und nicht-kontrollierter Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Expertenmeinungen

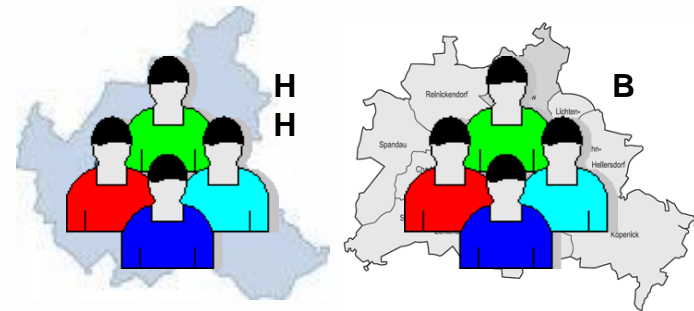
Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2001)

Kontrollierter fairer Vergleich

Strukturgleichheit

Umgang mit Störgrößen bei fehlender Randomisierung, z.B.

- Matching
- statistische Verfahren



Kontrollierter fairer Vergleich

Kontrollgruppe

→ möglichst ähnliche Kontextfaktoren, z.B. Placebo

Verblindung

→ z.B. verdeckte Gruppen-Zuteilung



ITT Analyse

→ alle randomisierten/eingeschlossenen Patienten auswerten

→ entsprechend anfänglich geplanter Behandlung

Windeler J, Lange S: Methodische Anforderungen an klinische Studien. Bundesgesundheitsbl 2009; 52: 394-401

Welcher Evidenzgrad ist möglich?

Grad	Art der Evidenz
I a	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
II b	Evidenz aufgrund mindestens einer anderen Art von gutangelegter, nicht-randomisierter und nicht-kontrollierter Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Expertenmeinungen

Welcher Evidenzgrad ist möglich?

Bilaterale Unterbindung der A. mammaria interna

↓ pektanginöser Beschwerden?

Physiologische Grundlage? oder Placeboeffekt? oder...?

„*Evidenz*“- bzw. „*Emminenz*“-basiert, aber nicht evidence!*

ab den 1930er: Milliardenengeschäft in den USA

⇒ RCT: „Schein“-Unterbindung der A. mammaria

Transplantation embryonalen Gewebes ins Gehirn (M. Parkinson)

↑ Dopaminproduktion im Gehirn mit ↓ der Symptomatik?

⇒ RCT mit „Schein“-OP bei 2 x 20 Patienten (NEJM 2001:710)

Wie hoch ist der Anteil „evidenzbasierter“ Leistungen im Gesundheitswesen?

Antwort: zwischen 11% bis 82%*

* in: ZaefQ 2001;95:95-104

„evidenzbasierte“ Effekte

83% non-RCT-Ergebnisse widerlegt durch RCTs

23% RCT-Ergebnisse durch weitere RCTs *

Beispiele für nicht gesicherte Therapien:

- + Depressionen (Elektroschocks/Antidepressiva/Placebo, 1965)**
- + Antiarrhythmika (CAST-Studie 1989)**
- + Operative Verfahren bei Brustkrebs (Skrabanek 2000)**
- + Infusionsbehandlung bei Tinnitus oder Hörsturz**
- + Roboterunterstützte Chirurgie**

Studiendurchführung

+ **Randomisierung / Verdeckte Zuteilung (Concealment)**

+ **Bei fehlender Randomisierung**

- Störgrößen
- Rationale beschreiben

+ **Verblindung**

- Patient
- Behandelnder
- Endpunkterhebung

+ **Fallzahlplanung**

+ **Studienabbrüche dokumentieren**

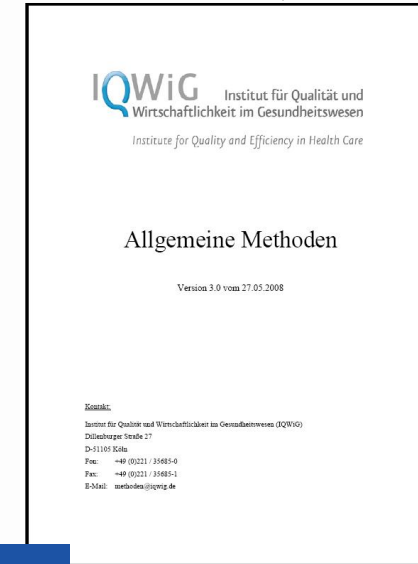
+ **ITT-Prinzip**

+ **Konsistenz und Vollständigkeit der Information**

Patientenrelevante Endpunkte

- ✚ Mortalität
- ✚ Morbidität
(Beschwerden und Komplikationen)
- ✚ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ✚ Interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand
- ✚ Patientenzufriedenheit

IQWiG Methoden 3.0, 27.05.2008



§ 35b, Absatz 1, SGB V



Surrogat-Endpunkte

nur valide Surrogatendpunkte

d.h. eindeutige Belege aus Interventionsstudien für plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Änderung des Surrogats und Änderung des patientenrelevanten Endpunkts

nicht valide Surrogatparameter, z.B.

- Blutlipidwerte (KHK)
- Hautfunktionsmessungen

unklare oder umstrittene Surrogatendpunkte

→ nur als zusätzliche Information

nicht als Belege für Nachweis des Nutzens einer Intervention

Argumente ...

... gegen hohen Evidenzlevel/Randomisierung

- ✚ **Unmöglichkeit der Verblindung** → **RCTs ≠ doppelblind**
- ✚ **Seltenheit einer Erkrankung** → **Problem aller (Kohorten-) Studien, statistische Power**
- ✚ **Langzeit-follow-up** → **Problem aller (Kohorten-) Studien, statistische Power, Zielkriterien (Art der Erhebung)**
- ✚ **Restriktive Ein- und Ausschlusskriterien** → **Problem aller klinischer Studien, «Pragmatic trials»**
- ✚ **Ethik** → **Ethik der Anwendung nicht geprüfter Interventionen?**
- ✚ **Aufwand** → **Aufwand für aussagekräftige nichtrandomisierte Studien größer!**