

Patientenzentrierte Studienansätze – Lebensqualität und Ökonomie

Patientenzentrierte Erhebungen werden auch in Deutschland zunehmend im Rahmen von klinischen Studien wie auch in Studien zur alltäglichen Versorgung einbezogen. Wie der Artikel zeigt, ist die Erhebung von Lebensqualität nur einer von vielen Aspekten.

Patient-Reported Outcomes (PRO) sind Ergebnisse, für die der Patient die einzige Informationsquelle darstellt.^[1] Wollte man den Begriff ins Deutsche übersetzen, so käme die Formulierung „Patienten-berichtete Ergebnisse“ dem gemeinten Sinn wohl am nächsten. Da der Begriff „PRO“ in den letzten Jahren eine hohe internationale Verbreitung gefunden hat, soll er als solcher in dem vorliegenden Artikel verwendet werden.

PRO sind Messparameter, die den Gesundheitsstatus des Patienten wiedergeben, und zwar aus der Sicht des Patienten, ohne Interpretation des behandelnden Arztes oder anderer Personen. PRO haben eine wichtige Bedeutung unter anderem bei (Abb. 1):

- der Erhebung von Behandlungseffekten, die nur dem Patienten bekannt sind, wie z. B. Schmerzintensität oder Gefühlen der Depression,
- der Erhebung der Patientenmeinung bzw. -zufriedenheit über die Effektivität einer Behandlung,
- der systematischen Erfassung weiterer mit der Behandlung einhergehender zusätzlicher Maßnahmen oder Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, die vom Patienten selbst initiiert werden.

Die Datenerhebung erfolgt unter Verwendung von strukturierten und standardisierten Fragebögen, wie sie z. B. aus der Lebensqualitätsforschung vorliegen. Auch die Beurteilung der Symptom- oder Funktionsverbesserung einer Behandlung, die ursprünglich hauptsächlich durch Interaktion des Patienten und des behandelnden Arztes erfolgte, wird in den PRO-Konzepten durch den Patienten selbst vorgenommen.

Bedeutung von PRO

PRO-Instrumente werden sowohl in klinischen Prüfungen als auch in Real-Life-Studien eingesetzt.

In randomisierten klinischen Prüfungen stehen die Erkenntnisse zur klinischen Wirksamkeit (*Efficacy*) im Vordergrund und somit die doch meist nur rein klinisch messbaren Endpunkte. Zwar werden auch in diesem Bereich zunehmend PRO-Konzepte berücksichtigt, diese sind aber in der Regel nur sekundäre Zielkriterien, was ihre Aussagekraft entsprechend einschränkt. Eine weitere Limitierung entsteht durch die vorgegebenen standardisierten Bedingungen in Interventionsstudien. Konzepte zu PRO werden bei Patienten erhoben, die aufgrund von limitierenden Einschlusskriterien oft nur einen Ausschnitt der Krankheit oder des Symptoms repräsentieren. Dies führt dazu, dass z. B. die Patientenaussage über die Behandlungszufriedenheit und das Behandlungsergebnis nur eingeschränkt auf die Gesamtheit aller Betroffenen oder die Behandlungsrealität übertragbar ist. PRO können wegweisend im Rahmen der Zulassung sein, wie z. B. in den USA, bedürfen aber der Bestätigung unter Alltagsbedingungen.

Real-Life-Studien bieten hier unserer Meinung nach zurzeit die geeignetste Möglichkeit, den vom Patienten beurteilten Gesundheitszustand zu erheben. Ziel von Real-Life-Studien ist die Messung der realen Wirksamkeit einer Intervention unter Alltagsbedingungen, der *Effectiveness*. Über die rein klinischen Parameter hinaus steht eine Vielzahl von weiteren messbaren Endpunkten zur Auswahl. Das breite Spektrum von Patienten, die dem Krankheitsbild entsprechen, ermöglicht wesentlich größere Erkenntnis über die Werte, Entscheidungen und Präferenzen von Patienten im Kontext der Behandlung.

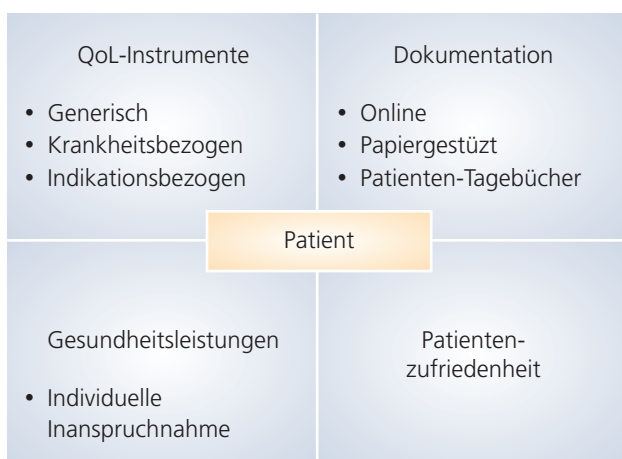


Abbildung 1
Bestandteile von PRO.

Quality of Life-Messung als Teil von PRO-Konzepten

Lebensqualität bedeutet für Kranke etwas grundsätzlich anderes als für Gesunde. Einen wichtigen Bestandteil von PRO-Konzepten bildet daher die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health-related Quality of Life, HRQoL*).

Die Entscheidung, welche Instrumente hierzu eingesetzt werden, hängt von der Patientengruppe, der Indikation und den zu erhebenden Parametern ab. In Bezug auf die Instrumente lassen sich grundsätzlich drei Gruppen unterscheiden (Abb. 2):

- Generische Instrumente ermitteln unabhängig von einer bestimmten Erkrankung Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Krankheitsspezifische Instrumente messen die Lebensqualität bei Patienten mit bestimmten Krankheitsarten (z. B. Krebserkrankungen).
- Indikationsspezifische Instrumente beziehen sich auf Patienten mit einer ganz spezifischen Erkrankung (z. B. Männer mit Prostatakarzinom).

Generische Instrumente z. B.: EQ-5D, SF-36®	→ Krankheitsübergreifend
Krankheitsspezifische Instrumente z. B.: EORTC QLQ-30	→ Indikationsübergreifend pro Krankheitsgruppe
Indikationsspezifische Instrumente z. B.: EORTC QLQ-PR25	→ Spezifische Beschwerdekompexe in einer Indikation

Abbildung 2
Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität.

Generische Instrumente haben den Vorteil der krankheitsübergreifenden Einsetzbarkeit. Sie lassen also Vergleiche zwischen Patientengruppen zu, die von ganz verschiedenen Erkrankungen betroffen sein können. Ergebnisse, die mit solchen Instrumenten erhoben wurden, sind in der Regel auch für Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen verwendbar. Häufig verwendete Fragebögen sind z. B. der SF-36® oder der europäische EQ-5D (EuroQol 5 Dimensionen) mit den Dimensionen Angst/Niedergeschlagenheit, Selbstfürsorge, Mobilität, allgemeine Tätigkeiten und Schmerzen/körperliche Beschwerden.

Krankheitsspezifische Lebensqualitätsinstrumente erfassen die Veränderung der Lebensqualität im Rahmen medizinischer Intervention, sie sind wesentlich sensitiver als generische Fragebögen und können oft auch kleine Veränderungen ermitteln. Die Fragen sind auf die speziellen Symptome der Krankheitsgruppe zugeschnitten. In der Regel sind diese Fragebögen nicht aufwendig und werden vom Patienten gut akzeptiert. Eines der am meisten verwen-

deten krankheitsspezifischen Instrumente in der Onkologie ist z. B. der EORTC QLQ-C30, der von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* entwickelt wurde. Er deckt die wichtigsten Bereiche der Lebensqualität, den körperlichen Bereich, den psychisch-seelischen Bereich sowie den sozialen Bereich ab. Darüber hinaus finden sich Fragen zu häufig auftretenden Symptomen und allgemeinen Beschwerden bei Menschen mit Krebserkrankungen. Der 30 Fragen umfassende Bogen kann von den Patienten in ca. 10 bis 20 Minuten ausgefüllt werden.

Indikationsspezifische Instrumente gehen auf eine ganz bestimmte Erkrankung ein. In der Regel sind dies Module, welche auf krankheitsspezifische Instrumente aufgesetzt werden und präzisere Aussagen zu besonderen Beschwerdekompexen ermöglichen. Als Beispiel sei hier der EORTC QLQ-PR25 genannt, der bei Männern mit Prostatakarzinom eingesetzt wird. Hier wird die Beeinträchtigung durch bestimmte Charakteristika dieser Erkrankung erfragt, wie beispielsweise Potenzprobleme oder Inkontinenz. Der PR25 baut direkt auf dem oben genannten EORTC QLQ-C30 auf.

PRO bei gesundheitsökonomischen Evaluationen

Für gesundheitsökonomische Evaluationen werden PRO bis dato überwiegend zur Erhebung der individuellen relativen Wertschätzung alternativer Gesundheitszustände durch den Patienten herangezogen. Derartige Nutzwerte (*Utilities*) dienen der Ermittlung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (*Quality-Adjusted Life Years, QALYs*). Dadurch wird es möglich, Anzahl und Qualität von Lebensjahren gleichzeitig zu berücksichtigen. Somit können klinische Endpunkte unterschiedlicher Qualität beurteilt werden. QALYs finden in Kosten-Nutzwert-Analysen Verwendung. Hierbei werden die Kosten einer Therapie auf die erzielten QALYs bezogen mit dem Ergebnis von Kosten pro gewonnenes QALY.^[2] Für die Kostenermittlung hingegen wurden und werden meist andere Quellen als der Patient herangezogen, wie etwa die behandelnde Einrichtung, öffentliche Statistiken oder auch teilweise Routinedaten der Krankenversicherungen. Als patientenzentrierter Ansatz sind in diesem Zusammenhang vor allem Patienten-Tagebücher zu nennen.

Aktuell geht die Entwicklung dahin, auch gesundheitsökonomische Parameter über einen patientenzentrierten Ansatz zu erheben.^[3] Hierzu dienen klar strukturierte Patientenfragebögen mit gesundheitsökonomischem Inhalt, ergänzt durch Patienten-Tagebücher, die insbesondere bei längerer Beobachtungsdauer eine wertvolle Dokumentations- und Erinnerungshilfe für den Patienten darstellen.

Vorteile umfassender patientenzentrierter Ansätze für gesundheitsökonomische Evaluationen

Über die Erhebung von Aspekten der Lebensqualität hinaus (siehe Utilities für Kosten-Nutzwert-Analysen) bieten patientenzentrierte Ansätze für gesundheitsökonomische Evaluationen eine Reihe weiterer Vorteile. Hierzu zählt die

arztgruppen- und sektorenübergreifende Erhebung durch den Patienten

- bei Behandlung durch Haus- und Fachärzte im ambulanten Sektor,
- zu stationären Aufenthalten,
- zur Behandlung in Reha-Kliniken,
- zur Pflege,
- zu Arbeitsunfähigkeitstagen und/oder frühzeitigem Rentenzugang,
- zu krankheitsbezogenen Ausgaben des Patienten, die nicht von der Krankenversicherung übernommen werden.

Vor dem Hintergrund dieser Gegebenheiten geht der patientenzentrierte Ansatz daher weit über die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung hinaus und kann die Perspektive der Gesetzlichen Renten- und Pflegeversicherung ebenso umfassen wie indirekte Krankheitskosten durch Produktivitätsverlust aufgrund von Arbeitsunfähigkeit und frühzeitigem Rentenzugang. Insofern kann mit dem patientenzentrierten Ansatz deutlich mehr Information erhoben werden als mit so genannten „Piggyback-Studien“, bei denen kontrollierte klinische Prüfungen um Module zur Erhebung von gesundheitsökonomischen Parametern erweitert werden.

Konzipierung von Studien mit PRO

Bei der Planung von Studien mit PRO gelten grundsätzlich dieselben Regeln wie auch bei jeder anderen Studie: Die Basis bildet immer ein klar definiertes Konzept. Dieses umfasst die zentrale Fragestellung, die zu ermittelnden Endpunkte, definiert die einzusetzenden Instrumente und die Vorgehensweise bei der Analyse. Ebenso gehört die ausführliche Patienteninformation, die über die Anforderungen der Befragung und die Verarbeitung der über die PRO-Instrumente generierten Daten aufklärt, zu einer der wesentlichen Grundvoraussetzungen.

Grundsätzlich empfiehlt sich die Beteiligung eines Expertengremiums. Experten aus den Bereichen der krankheitsspezifischen Lebensqualitätsforschung, der Gesundheitsökonomie und auch Vertreter der Patientengruppen (z. B. aus Selbsthilfegruppen) können hier bei der Auswahl der passenden Instrumente Unterstützung leisten.

Eine vorausgeschaltete Machbarkeitsuntersuchung (*Feasibility*) mit potenziellen Prüfarzten und Patienten erlaubt die Feinabstimmung der Vorgehensweise vor der eigentlichen Umsetzung des Vorhabens. Besonders der zeitliche Aufwand, der für den Patienten entsteht, kann auf diese Weise abgeschätzt werden. Dieser wiederum ist ein wichtiger Prädiktor für die Bereitschaft zur Studienteilnahme und die Compliance im Verlauf der Studie. Zusätzlich wird bei einer solchen Untersuchung deutlich, ob die Fragen für die Patienten gut verständlich sind.

In der Regel zeigen betroffene Patienten eine hohe Bereitschaft, krankheitsbezogene, sehr persönliche Angaben zu machen. Voraussetzung hierfür ist, dass der Fragebogen von ihnen selbst (oder einer Vertrauensperson) und nicht im Rahmen eines Interviews ausgefüllt wird. Grundsätz-

Anzeigen



**Englische Fachübersetzungen
aus dem Bereich Medizin/Klinische Forschung**

Kontakt: B. Dickinson
Niedermiebach 39 • D-53804 Much
Tel: 02245-89 05 00 • Fax: 02245-89 05 04
Mobil: 0163-866 61 39
Email: info@dickinson-translations.com
Web: www.dickinson-translations.com



- Automatische eCRF-Generierung
- Randomisierung via Web / IVRS
- Maßgeschneiderte Softwarelösungen
- Multistudienprogramme
- Integration von Datenmanagement, Statistik und Biometrie



TRI@L-IT.
Damit Sie Ihre
Projekte in der
Hand behalten.

Dr. Manfred Köhler GmbH, Hornusstraße 16, 79108 Freiburg,
Tel. +49 761 50318-0, Fax +49 761 50318-30



Business-Portraits: www.poox.info

lich können patientenbezogene Daten papierbasiert, über eine Online-Anwendung oder über einen PDA (*Personal Digital Assistant*) erhoben werden. Es sollte jedoch immer gewährleistet werden, dass die Angaben des Patienten nicht durch seinen Arzt einsehbar sind, damit auch ehrliche Angaben zu erwarten sind.

Es muss außerdem sichergestellt werden, dass der Patient die Fragen unabhängig von der laufenden ärztlichen Untersuchung beantworten kann. Zur Unterstützung des Patienten stehen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl: ein Anleitungstext für die auszufüllenden Fragebögen, eine Telefon-Hotline (z. B. unabhängige Beratungsstelle, *Study Nurse*) oder eine Webseite mit Online-Hilfe. Ein gutes Unterstützungsinstrument kann außerdem ein persönliches Patienten-Tagebuch darstellen. Es ermöglicht die Überbrückung zwischen den Untersuchungstagen.

Bei den methodischen Aspekten im Rahmen der Konzipierung und Auswertung stehen Auswahl und Anwendung von geeigneten Verfahren zur weitgehenden Minimierung von Bias und Confoundern im Vordergrund. Dies dient dazu, verwertbare und valide Aussagen mit patientenzentrierten Studienansätzen sicher zu stellen. Im Gegensatz zu kontrollierten klinischen Studien sind patientenzentrierte Studien überwiegend nicht randomisiert. Daher ist der Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Hierfür stehen Kovarianzanalysen, verschiedene Regressionsverfahren oder auch Matched-Pair-Analysen zu Verfügung. Von den Regressionsverfahren hat sich das Propensity-Score-Matching^[4] als bewährte Methode etabliert, bekannte Confounder bei der Analyse nicht-randomisierter Vergleichsgruppen zu kontrollieren.^[3]

Eine weitere methodische Anforderung tangiert den Umgang mit fehlenden Angaben, wenn sie sich auf Veränderungen gegenüber einem Ausgangswert beziehen. Für die Ersetzung fehlender Werte stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Gruppendurchschnitt; zeitpunkt-spezifischer Gruppendurchschnitt; patientenspezifischer Durchschnitt; nach Alter, Geschlecht, Krankheitsart und Versicherungsstatus stratifizierter Durchschnitt; „Last-Observation-Carried-Forward/Backward“.^[5, 6]

Ergebnisse von patientenzentrierten Studien mit gesundheitsökonomischen Parametern

Ergebnisse von patientenzentrierten Erhebungen mit gesundheitsökonomischen Parametern umfassen Aussagen zu Art und Häufigkeit der Inanspruchnahme von Leistungen bzw. Ressourcen in natürlichen Einheiten, die dann durch Bewertung mit dem jeweiligen Preis in Kosten übertragen werden. Je nach Art der Fragestellung umfassen die Ergebnisse auch Kosten bzw. Ausgaben in Währungseinheiten z. B. für geleistete Zuzahlungen bei Arzneimitteln, Krankenhaus- und Reha-Klinik-Aufenthalten oder für IGeL. Je nach Zeitraum der Datenerhebung kann es sich um eine Momentaufnahme via Querschnittsanalyse oder aber bei langem Beobachtungszeitraum um eine Veränderungsmessung oder jahresbezogene Ergebnisse handeln.

Ergebnisse von patientenzentrierten Erhebungen lassen sich im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen je nach Ziel, Art und Umfang der Erhebung für Kosten-Minimierungs-, Kosten-Wirksamkeits- oder Kosten-Nutzwert-Analysen einsetzen. Bei gleicher Wirksamkeit von Behandlungsalternativen findet die Kosten-Minimierungs-Analyse Anwendung, bei der lediglich die jeweiligen Kosten miteinander verglichen werden. Bei unterschiedlicher Wirksamkeit der Behandlungsalternativen wird eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse durchgeführt. Hierbei wird die Kostendifferenz auf die Wirksamkeitsdifferenz bezogen mit dem Ergebnis von Kosten pro gewonnenem Lebensjahr. Bei einem Wirksamkeitsunterschied und gleichzeitiger Berücksichtigung der Lebensqualität erfolgt eine Kosten-Nutzwert-Analyse. Wie bereits eingangs beschrieben, werden damit die Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) ermittelt.^[2]

Qualitätssicherungsmaßnahmen

Qualitätssicherungsmaßnahmen sind auch bei patientenzentrierten Studienansätzen entscheidend, um die oben beschriebenen Vorteile dieser Ansätze zum Tragen zu bringen. Zu den Maßnahmen zählen: Beschreibung des Studiensettings und der Einschlusskriterien, Definition von Exposition und Zielgrößen, Maßnahmen zur Kontrolle des Confoundings, angemessene statistische Analyseverfahren sowie eine konsistente Ergebnisdarstellung.^[7, 8]

Ausblick

Mit patientenzentrierten Studienansätzen lassen sich Beurteilungen und Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen von Therapien unter alltäglichen Bedingungen durchführen. Insofern stellen diese Studienansätze eine sinnvolle Ergänzung von „Piggy-back-Studien“ als alleiniger Informationsquelle dar, bei denen kontrollierte klinische Prüfungen um Module zur Erhebung gesundheitsökonomischer Parameter erweitert sind. Gesundheitsökonomische Informationen, die im Verlauf von kontrollierten klinischen Prüfungen erhoben werden, sind nämlich ebenso an den experimentellen Charakter von klinischen Prüfungen gebunden wie die klinischen Ergebnisse.^[3] Hierbei steht also die hohe interne Validität von kontrollierten klinischen Prüfungen ihrer eher geringeren Verallgemeinerbarkeit (niedrige externe Validität) entgegen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verwendet für die Nutzen- und Schadenbewertung sowie für die Kosten-Nutzen-Bewertung medizinischer Interventionen Methoden der evidenzbasierten Medizin und somit randomisierte klinische Studien. Jedoch ist zu wünschen, dass qualifizierte patientenzentrierte Studienansätze auch in nicht-randomisierter Form keineswegs als Ersatz, sondern vornehmlich als sinnvolle Ergänzung zur Evidenzbewertung herangezogen werden. Sie hätten bei solcher Vorgehensweise eine wichtige Brückenfunktion von der kontrollierten klinischen Prüfung zu den Bedingungen des alltäglichen Lebens (Abb. 3).

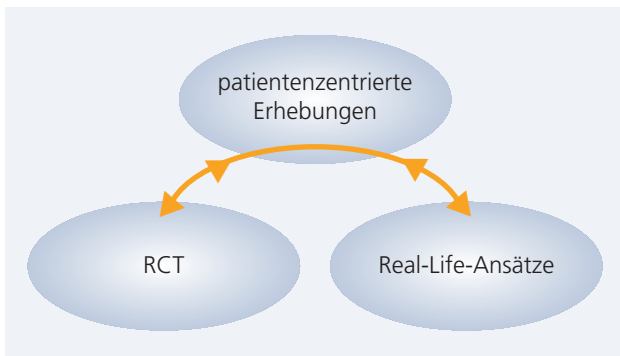


Abbildung 3
Zusätzlicher Erkenntnisgewinn über patientenzentrierte Erhebungen.

Daher wäre es wünschenswert, wenn PRO-Konzepte bereits verstärkt in den Produktentwicklungsprogrammen berücksichtigt werden. Dies führt vermehrt zu patientenrelevanten Wirkeigenschaften als Ergänzung zu den klinischen Endpunkten. Die Ergebnisse von patientenzentrierten Studien können somit im Rahmen des Life Cycle Managements zur weiteren Ausdifferenzierung von Produkteigenschaften herangezogen werden.

LITERATUR

- [1] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Rockville, MD: FDA, 2006
- [2] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2005
- [3] Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. Value Health 2007;10:326-35
- [4] D’Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998;17:2265-81
- [5] Lubeck DP, Pasta DJ, Flanders SC, et al. Approaches to missing data inference: results from CaPSURE. Pharmacoeconomics 1999;15:197-204
- [6] Chassany O, Sagnier P, Marquis P, et al. Patient-reported outcomes: the example of health-related quality of life - a European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. Drug Inf J 2002;36:209-38
- [7] Elm E von, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Epidemiology 2007;18:800-4
- [8] Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. In J Epidemiol 2007;36:666-76



DIPL.-PSYCH. HEIKE SCHÖN, MBA
CSG - Clinische Studien Gesellschaft mbH
Friedrichstraße 180, D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 23080925
Fax: +49 30 23080922
E-Mail: HS@csg-germany.com
www.csg-germany.com



DR. RER. NAT. PETER K. SCHÄDLICH, APOTHEKER
IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180, D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 23080932
Fax: +49 30 23080911
E-Mail: Sd@iges.de
www.iges.de

Anzeige

Medical Imaging CRO



Seit über 20 Jahren erfolgreich in der
Klinischen Forschung

Seit über 10 Jahren spezialisiert im
Medical Imaging

Der Umgang mit den Bilddaten der modernen Untersuchungsverfahren erfordert ein hohes Maß an Expertise in der Radiologie und das dazugehörige spezielle Equipment. Hinzu kommen die GCP-spezifischen Anforderungen an die Software. MEDIDATA erfüllt die aktuellen Standards und hat mit seinem validierten und speziell für die Klinische Forschung entwickelten Programmsystem CIPAS® neue Maßstäbe gesetzt.

Das Bilddaten-gestützte Therapie-Monitoring auf Basis von Parameter-Imaging-Verfahren wird durch das Modul PIVIEWER® unterstützt. Schwerpunkte sind dabei die

**Onkologie
ZNS-Forschung
Rheumatologie und
Radiologie (Kontrastmittel)**

Für Off-Site-Assessments bzw. Blind-Read-Projekte stehen in Heidelberg und Konstanz speziell eingerichtete Räumlichkeiten zur Verfügung. Durch Kooperationen mit renommierten Kliniken der Umgebung sowie ein erfahrenes Team von Spezialisten wird ein professioneller Ablauf der Projekte sichergestellt.

Kontakt:

www.medidata.de

eMail: info@medidata.de

Tel. 07531 9423 800 (Dr. Albrecht Möller)