

Nutzen und Schaden aus diagnostischen Studien

Heiner Raspe & Angelika Hüppe
Institut für Sozialmedizin, Campus Lübeck

Abschlusskonferenz ELSA am 21.11.2008 in Münster

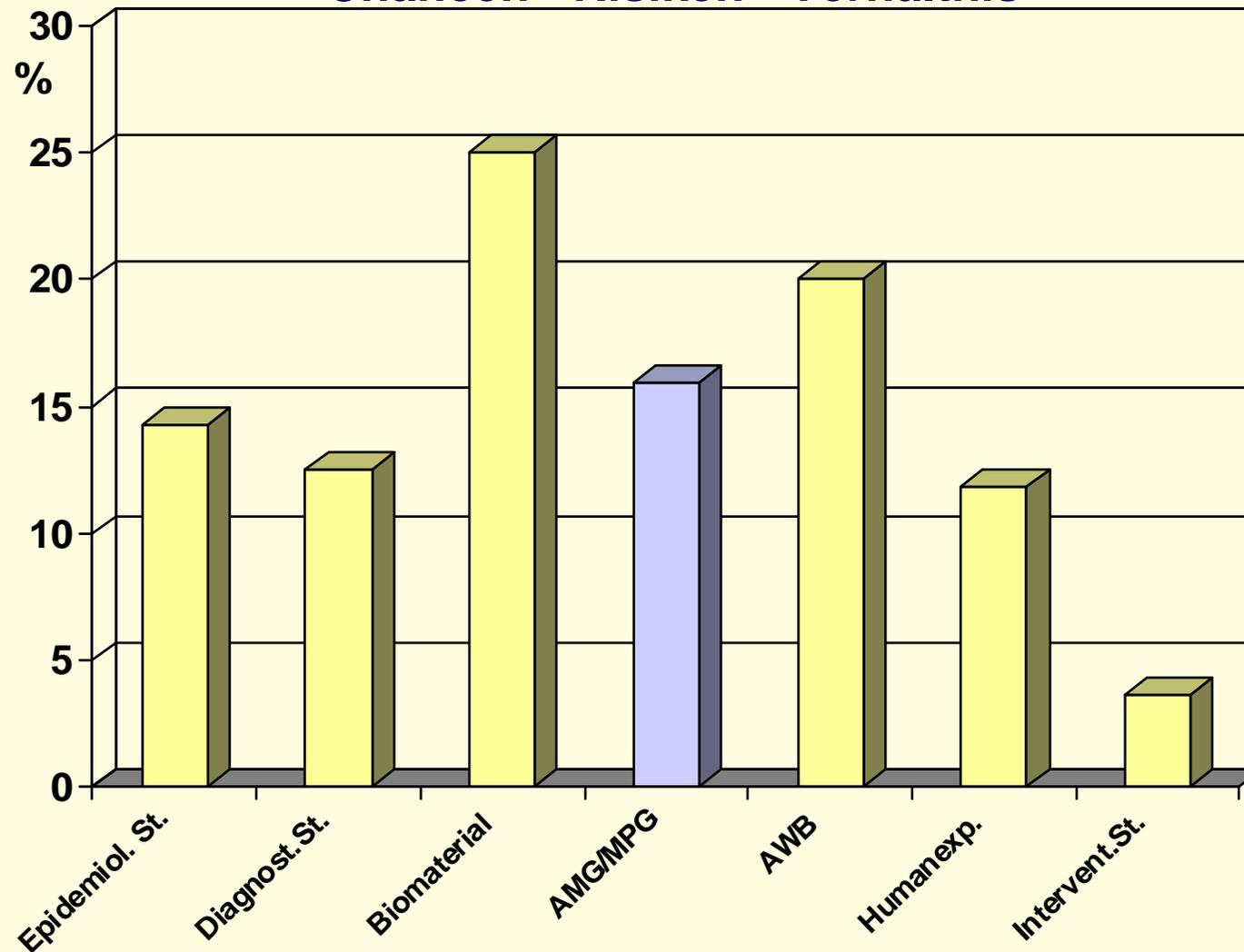
Hinweis:

Es gibt ein Forscherleben
außerhalb der Sphäre des Arzneimittel- und
Medizinproduktegesetzes

Häufigkeit verschiedener Studientypen unter 206 Anträgen der EK Lübeck im Jahr 2006

Studientyp	Anzahl Anträge (%)
Klinische Prüfung Arzneimittel	82 (39,8)
Forschung mit Biomaterialien	32 (15,5)
Prüfung eines Behandlungsverfahrens (keine Arzneimittel)	27 (13,1)
(Klinisch) epidemiologische Studie	21 (10,2)
Humanexperiment (Grundlagenforschung)	17 (8,3)
Diagnostische Studie	10 (4,9)
Klinische Prüfung Medizinprodukt	6 (2,9)
Anwendungsbeobachtung	5 (2,4)
Prognostische Studie	6 (2,9)

Studienvorhaben mit „nicht vertretbarem“ Chancen - Risiken - Verhältnis



N=206 Anträge des Jahres 2006

Abwägung von Nutzenchancen und Schadenrisiken ja, aber wie ?

► More good than harm ...

Einschlägige Gesetzestexte und Leitlinien geben keine konkreten Anleitungen zur Durchführung solcher Abwägungen. Es wird nur vage umschrieben, dass „sorgfältig abgewogen“ werden soll, dass kein „Missverhältnis“ vorliegen soll

► zu fordern sind **Transparenz und Nachvollziehbarkeit**

Entwicklung eines eigenen Vorschlags zur Prozeduralisierung von Abwägungsprozessen, beginnend mit einer Deskription aller erkennbaren Nutzenchancen und Schadenrisiken des Studienvorhabens.

Nutzen – ein komplexes Konstrukt

Nutzen setzt Wirksamkeit (Kausalnexus zwischen Wirkung und Ursache?) voraus !!!

Nutznießler (Benefiziere/Malefiziere)?

Nutzenparameter (Qualitäten und Relevanz, für wen)?

Nutzenausmaß (ES, ARD, RR, OR)?

Eintrittswahrscheinlichkeit (NNT)?

Eintrittszeitpunkt, Nachhaltigkeit?

[Kohärenz und Sicherheit der gesamten Evidenzlage?]

Schaden (wie oben, aber geringere Evidenzanforderung)

Netto-Nutzen (unter Studien- wie Alltagsbedingungen)

Zusatznutzen (§ 35b SGB V)

Zur Definition von Gruppennutzen – als eine Möglichkeit von Nicht-Eigennutzen

- (1) Nach Studienabschluss ergibt sich durch Auswertung der Ergebnisse bei „positivem“ Ausgang der Studie eine Nutzenchance für die bisher nicht exponierten Studienteilnehmer. Im Falle von kontrollierten Interventionsstudien handelt es sich dabei zuerst um die Kontrollgruppenmitglieder. Bei einer eventuellen Fortführung der Intervention können ggf. weiter auch die Mitglieder der Interventionsgruppe und andere aktuelle und zukünftige Kranke profitieren.
- (2) Die „Gruppe“ kann (im engsten und sichersten Verständnis) durch die Ein- und Ausschlusskriterien des Studienprotokolls beschrieben werden. Zu fordern sind weiter die unmittelbare Nutzbarkeit und praktische Umsetzbarkeit der Studienergebnisse.
- (3) Gruppennutzen = „verzögerter direkter Eigennutzen“

Auf dem Weg zur Prozeduralisierung

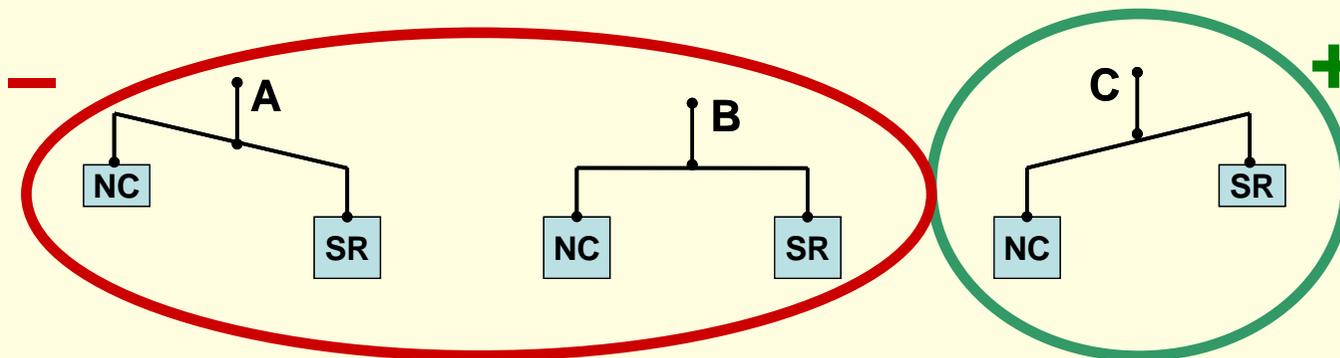
- **Deskription** von potenziellem Eigen- /Gruppen- /Fremdnutzen sowie Eigen-/Gruppen-/Fremdschaden (*für wen, wodurch, wie wichtig, wie groß, wie wahrscheinlich, wann, wie lange?*)
- Überprüfung gesetzlicher Vorgaben, von Obergrenzen und der Möglichkeit einer Schadensminimierung
- Prüfung externer und interner Equipoise, wenn Behandlung von Kranken innerhalb der Studie vorgesehen
- **Abwägung** der Eigenschadenrisiken mit den Chancen auf Eigen/Gruppen/Fremdnutzen unter Einbezug von potenziellem Gruppen- oder Fremdschaden: „more good than harm?“

Bewertungsschema zur Abwägung

Chance/Risiko auf ...	Eigennutzen	Gruppennutzen	Fremdnutzen
Eigenschaden	– oder +	– oder +	– oder +

+ bedeutet: Nettonutzen erkennbar

– bedeutet: kein Nettonutzen erkennbar





UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Diagnostische Studien

Klinische Aphorismen

„Vor die Therapie haben die Götter den Schweiß der Diagnose gesetzt.“

„Ohne Diagnose sind Ärzte wie Maulwürfe: sie graben im Dunkeln, und ihre Ergebnisse sind Erdhügel.“

Was ist eine “Diagnose” ?

In weitem Verständnis: Zuordnung eines Falles
 (“klinisches Bild”) zu einer/einem

- Krankheitsentität, Morbus
- Krankheitsklasse (Leistungsanspruch)
- Schweregrad, Krankheitsstadium (Dringlichkeit)
- Prognose (Prävention)
- Risiken, Krankheitsvorstufen (Screening)
- Problem und Handlungsanlass (“geriatrisches Assessment”)

mit Hilfe eines oder mehrerer **TESTs**

Welche Qualitäten und Vermögen soll ein diagnostischer Test (gezeigt) haben?

Stufen diagnostischer Forschung

Stufe	Inhalt	Frage	Kennwerte
1	Technische Machbarkeit, Richtigkeit, Genauigkeit	Erfüllt der Test analytische Grundvoraussetzungen?	Reliabilität, Validität
2a,b	Nosographische Validität	“Do test results in affected patients differ from those in normal individuals?” Exploration (a) – Validierung (b)	Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios
3a,b	Diagnostische Validität	“Are patients with certain test results more likely to have the target disorder?” (“efficacy”) “Do test results distinguish patients with and patients without the target disorder among those in whom it is clinically sensible to suspect the disorder?” (“effectiveness”)	Prädiktive Werte
4	“Therapeutic Choice Impact”	Wurde die Wahl der Therapie beeinflusst?	Prä-post-Differenz
5	“Patient Outcome Impact”	“Do patients undergoing the diagnostic test fare better (in their ultimate health outcomes) than similar patients who are not tested?”	Effektmaße von RCTs
6	“Societal Impact”	Ist die Testanwendung effizient?	Kosten-, Kosten-Nutzen-Abwägungen

Ein alternatives Programm

(Burke and Zimmern 2007; ACCE erweitert)

Vor Einführung eines (genetischen) Test sind zu belegen: seine

- Legitimität
- Effektivität unter kontrollierten und Routinebedingungen
- Angemessenheit (mehr Nutzen als Schaden)
- Akzeptanz
- Effizienz
- Optimality (mehr Gewinn als Kosten)
- Gerechtigkeit

Diagnostische Studie - Stufe 2

“Do test results in affected patients differ from those in normal individuals?”

Exploration (a) – Validierung (b)

Sensitivität und Spezifität
Likelihood Ratios

“Sensitivität und Spezifität des Tests betragen wenigstens 85 %.”

Allgemeines Schema

		Zielkrankheit (Goldstandard)		
		Ja	Nein	
Test	Positiv	a	b	a + b
	negativ	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Falsch Negative, falsch Positive ?

Sensitivität ? Spezifität ? Likelihood Ratios ?

Prävalenz (pretest probability) ?

PV+,PV- ?

Diagnostisches Odds Ratio ?

704

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Apr. 5, 1973

HIGH ASSOCIATION OF AN HL-A ANTIGEN, W27, WITH ANKYLOSING SPONDYLITISLEE SCHLOSSTEIN, M.D., PAUL I. TERASAKI, PH.D., RODNEY BLUESTONE, M.D.,
AND CARL M. PEARSON, M.D.

Abstract The frequencies of 24 HL-A antigens were examined in 40 patients with ankylosing spondylitis, 119 with rheumatoid arthritis, and 66 with gout. No significant deviation from control frequencies of HL-A specificities was noted in patients with gout and rheumatoid arthritis. Specificity W27 was noted in 35 of 40 patients with ankylosing spondylitis, or 88 per cent, as compared to 8 per cent of the 906 normal controls ($p < 0.0001$). There was concomitant reduction in HL-A7 of

the second segregant series associated with the increased frequency of occurrence of W27, but this decrease was of borderline significance ($p < 0.05$). This association between W27 and ankylosing spondylitis is so marked that it is possible to assume either very close genetic linkage of a specific immune responsiveness gene to the disease or perhaps a strong immunologic cross-reaction between W27 and the etiologic agent involved.

Schlosstein et al 1973

		SPA ("Goldstandard")		
		Ja	Nein	
HLA B27	Positiv	35	72	107
	negativ	5	834	839
		40	906	946

Falsch Negative, falsch Positive $n = 5 / 72$ (12 % / 8 %)

Sensitivität 88% Spezifität 92 %

Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit) 4 %

PV + 33 % PV – 99 %

Diagnostisches Odds Ratio 81

Deskription von Nutzenchancen und Schadenrisiken

- Chance EN? Nein für Kranke und Gesunde
- Chance GN? Für Kranke ja, Gesunde nein
- Chance FN? Ja (Heilkunde, Wissenschaft, Industrie ...)
- Risiko ES? Ja (Blutabnahme)
- Risiko GS/ FS? Nicht erkennbar

Chance/Risiko auf ...	Eigennutzen	Gruppennutzen	Fremdnutzen
Eigenschaden	-	-	+

Deskription von Nutzenchancen und Schadenrisiken

- Chance EN? Nein für Kranke und Gesunde
- Chance GN? Für Kranke*) ja, Gesunde nein
- Chance FN? Ja (Heilkunde)
- Risiko ES? Ja (Blutabnahme) **)
- Risiko GS/ FS? Nicht erkennbar

Chance/Risiko auf ...	Eigennutzen	Gruppennutzen	Fremdnutzen
Eigenschaden	-	-	+

Wie wäre die Studie zu beurteilen, bei *) nicht-einwilligungsfähige Erwachsene und wenn **) Gelenkbiopsie statt Bluttest

Diagnostische Studie - Stufe 5

“Do patients undergoing the diagnostic test fare better (in their ultimate health outcomes) than similar patients who are not tested?”

Effektmaße von RCTs

“Die Kombination von Diagnostik und davon abhängiger Therapie führt zu einer Halbierung des Risikos ...”

EXPEDITED REVIEW

Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure

The STARS-BNP Multicenter Study

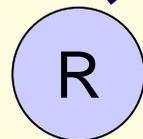
Patrick Jourdain, MD,*†‡ Guillaume Jondeau, MD, PhD,§ François Funck, MD,‡ Pascal Gueffet, MD,||
Alain Le Helloco, MD,¶ Erwan Donal, MD,¶ Jean F. Aupetit, MD,# Marie C. Aumont, MD,§
Michel Galinier, MD, PhD,** Jean C. Eicher, MD,†† Alain Cohen-Solal, MD, PhD,‡‡
Yves Juillière, MD, PhD§§

Paris, Pontoise, Nantes, Rennes, Lyon, Toulouse, Dijon, and Vandoeuvre Les Nancy, France

- Objectives** The aim of this multicenter study was to evaluate the prognostic impact of a therapeutic strategy using plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels.
- Background** The prognosis of chronic heart failure (CHF) remains poor, even among patients treated in specialized departments.
- Methods** A total of 220 New York Heart Association functional class II to III patients considered optimally treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), beta-blockers, and diuretics by CHF specialists were randomized to medical treatment according to either current guidelines (clinical group) or a goal of decreasing BNP plasma levels <100 pg/ml (BNP group). Outpatient visits were scheduled every month for 3 months, then every 3 months. The primary combined end point was CHF-related death or hospital stay for CHF.
- Results** Both groups were similar for baseline clinical and biological characteristics. Left ventricular ejection fraction was slightly lower in the BNP group than in the clinical group ($29.9 \pm 7.7\%$ vs. $31.8 \pm 8.4\%$, $p = 0.05$). At the end of the first 3 months, all types of drugs were changed more frequently in the BNP group. Mean dosages of ACEIs and beta-blockers were significantly higher in the BNP group ($p < 0.05$), whereas the mean increase in furosemide dosage was similar in both groups. During follow-up (median 15 months), significantly fewer patients reached the combined end point in the BNP group (24% vs. 52%, $p < 0.001$).
- Conclusions** In optimally treated CHF patients, a BNP-guided strategy reduced the risk of CHF-related death or hospital stay for CHF. The result was mainly obtained through an increase in ACEI and beta-blocker dosages. (J Am Coll Cardiol 2007;49:1733-9) © 2007 by the American College of Cardiology Foundation

Studiendesign

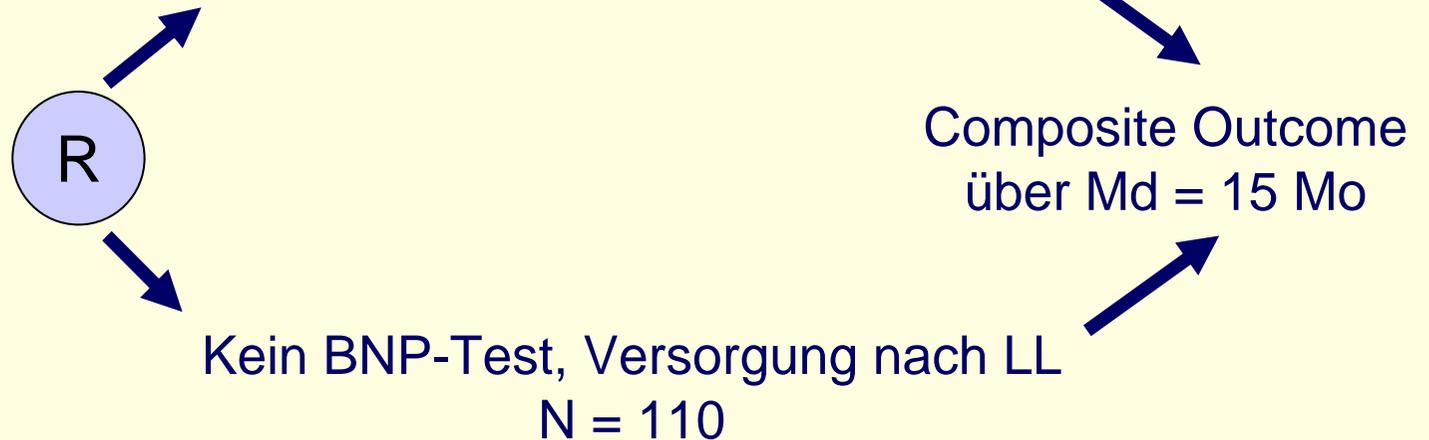
220 ambulante
Patienten
Mit CHF II – III
stabile Thx



N = 110
BNP-Test, BNP-Zielwert < 100

Kein BNP-Test, Versorgung nach LL
N = 110

Composite Outcome
über Md = 15 Mo



Deskription von Nutzenchancen und Schadenrisiken

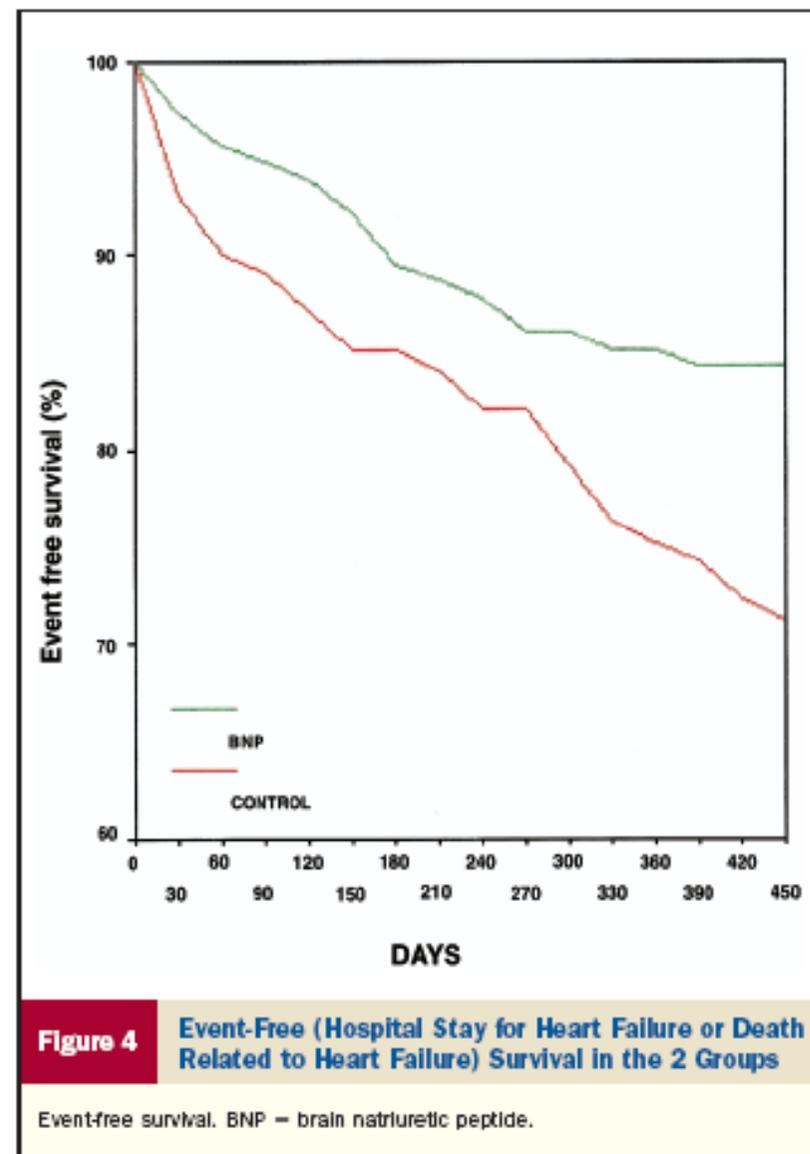
- Chance EN? Ja für „Interventionsgruppe“ mit neuem Test, Kontrollgruppe? *)
- Chance GN? Ja, Kontrollgruppe und weitere/zukünftig Kranke
- Chance FN? Ja (Heilkunde, Wissenschaft, Industrie...)
- Risiko ES? Ja (Blutabnahme, Zeitaufwand)
- Risiko GS/ FS? Nicht erkennbar

Chance/Risiko auf ...	Eigennutzen	Gruppennutzen	Fremdnutzen
Eigenschaden	+ (IG) - (KG)	+	+

Die Intervention war nur einfach verblindet.

	BNP+	BNP-
Endpunkt -	85	53
Endpunkt +	25 (23%)	57 (52%)
	110	110

Number Needed to Diagnose = 4



Eigen-, Gruppen- oder Fremdnutzen ?

Downloaded from bmj.com on 18 November 2008

BMJ

RESEARCH

Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial

Helen R Murphy, senior research fellow,¹ Gerry Rayman, consultant physician,¹ Karen Lewis, diabetes research nurse,¹ Susan Kelly, diabetes specialist midwife,² Balroop Johal, consultant obstetrician,³ Katherine Duffield, diabetes nurse specialist,⁴ Duncan Fowler, consultant physician,¹ Peter J Campbell, clinical research fellow,⁵ Rosemary C Temple, consultant physician⁴

¹Department of Diabetes and Endocrinology, Ipswich Hospital NHS Trust, Ipswich IP4 5PD

²Departments of Diabetes and Obstetrics, Ipswich Hospital NHS Trust

³Department of Obstetrics, Ipswich Hospital NHS Trust

⁴Eloa Bartram Diabetes Centre

ABSTRACT

Objective To evaluate the effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy on maternal glycaemic control, infant birth weight, and risk of macrosomia in women with type 1 and type 2 diabetes.

Design Prospective, open label randomised controlled trial.

INTRODUCTION

Macrosomia, defined as infant birth weight on or above the 90th centile for sex and gestational age, remains the commonest complication of pregnancy in women with diabetes. Nationwide studies from the Netherlands, United Kingdom, and Denmark confirm that the risk of delivering a large for gestational age, or macrosomic,

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Fragen ??? Fragen !!!

Schritte auf dem Weg zu einer Diagnose

Was ist – objektivierbar – der Fall?	Klini- und Psychometrie
Welche Beschwerden und Befunde sind diagnostisch relevant?	Ätiologie, Pathophysiologie, Nosographie, Kriterien
Wie häufig ist die vermutete Krankheit hier (und anderswo)?	Prävalenz- und Inzidenzstudien
Welche Tests sind durchzuführen?	Diagnostische Studien 2 und 3, 4
Kann der Fall einer diagnostischen Kategorie (Diagnose, Klasse, Grad, Stadium ...) zugeordnet werden?	Nosologie, Klassifikation, Assessment
Ist der Fall damit gelöst?	Interne Evidenz
Macht dies für den Patienten einen Unterschied?	Diagnostische Studien 5