

Sind RCT das einzige Maß für die optimale Patientenversorgung?



Referentin:

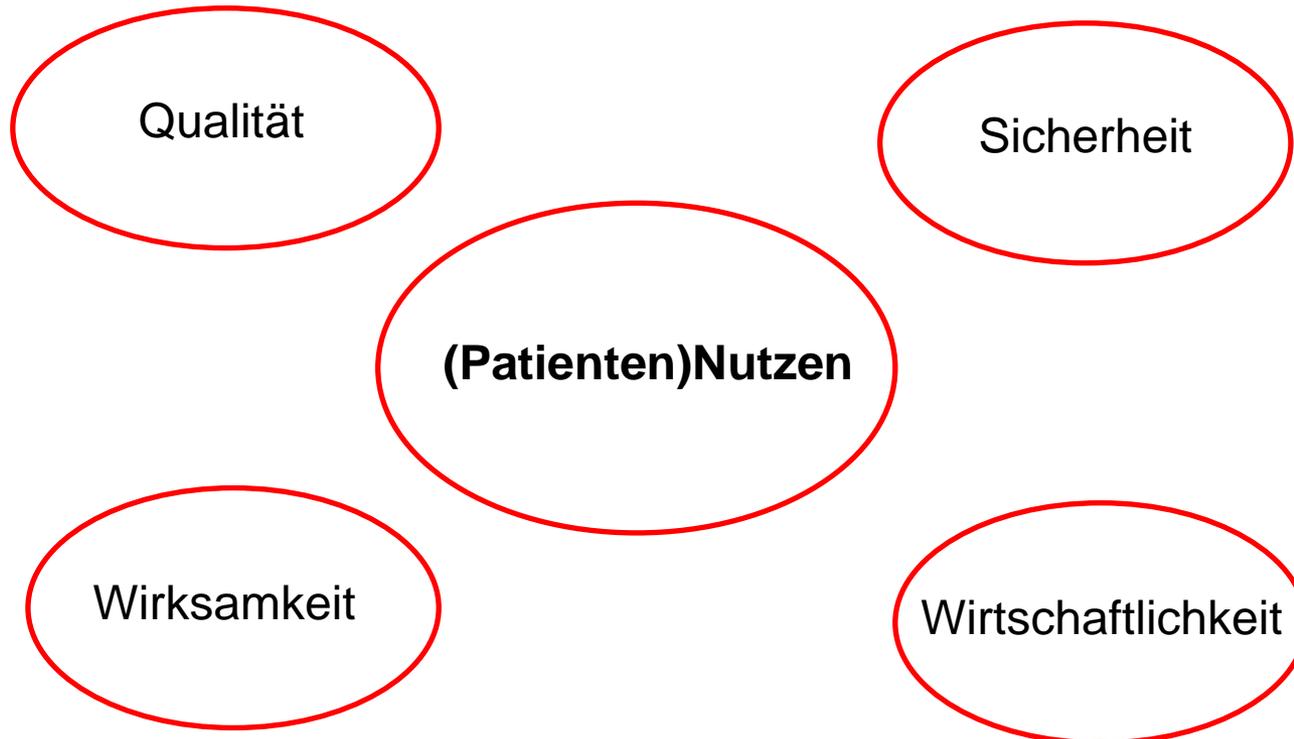
Prof. Dr. habil. Lilia Waehlert
Hochschule Fresenius, Frankfurt a.M.

20.04.2016

1. Kontext von RCT
2. Was sind RCT?
3. Qualitätskriterien von RCT
4. Hauptkritikpunkte an RCT
5. Diskussionspunkte
6. Fazit

1. Kontext von RCT: Ausgangsfrage

Welche Methoden, Kriterien und Verfahren sind für die Sicherstellung einer optimalen Gesundheitsversorgung der Bevölkerung geeignet?



1. Kontext von RCT: Wann wäre eine optimale Gesundheitsversorgung gewährleistet?

- keine (finanzielle) Knappheit
- Rationale Handlungen aller Marktteilnehmer
- Orientierung am sozialutilitaristischen Kalkül, also am größten möglichen Wohl aller
- vollkommene Markttransparenz, d.h. keine Informationsasymmetrien
- vollkommene Konkurrenz, d.h. keine Monopole, Existenz von Substituten
- ...dann wäre es möglich, auf Basis vollkommener Information mit bestem Wissen und Gewissen die **bestmögliche Therapiealternative** zu wählen.
- Dieser Gedankengang wird in der EbM aufgegriffen:
- Die EbM hat zum Ziel, zu einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung auf Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse und Methoden zu führen und hieraus die „besten“ Therapien im Sinne des bestmöglichen Nutzens für den Patienten zu selektieren.
- Streben nach **sicherem Wissen!**
- Sozialutilitaristisches Entscheidungskalkül, welches sich ausschließlich am **Nutzen** orientiert.

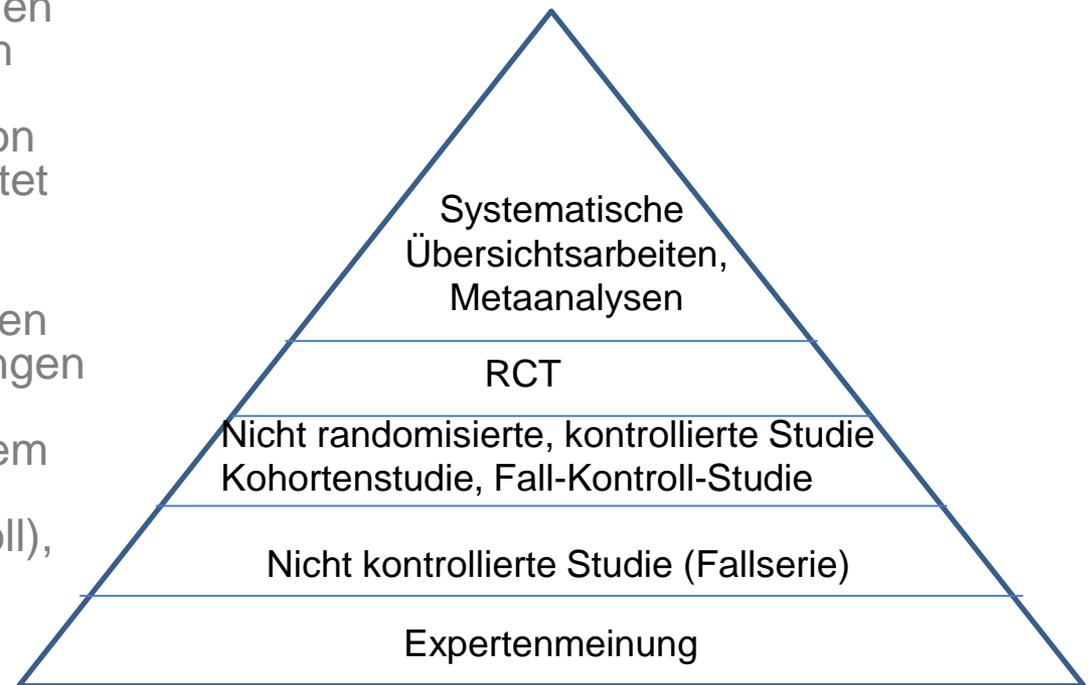
1. Kontext von RCT: Nutzenbegriff als zentrale Zielgröße der EbM

- Welcher Nutzenbegriff liegt der EbM zugrunde?
- Nutzen bei der Zulassung: AMG § 4, Abs.27, S.1 Buchstabe a verknüpft Nutzen mit dem Risiko, welches „Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels für die Gesundheit des Patienten oder die öffentliche Gesundheit“ darstellt.
- Nutzen bei der Zusatznutzenbewertung: AM-NutzenV, 2, Abs. 4: „Zusatznutzen ist ein Nutzen, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den eine zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.“
 - Orientiert sich an patientenrelevanten Therapieeffekten, z.B. Lebensqualität, Verbesserung des Gesundheitszustands, Mortalität etc.
- Unterscheidung in:
 - Medizinischer Nutzen oder auch experimentelle Wirksamkeit (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität - efficacy)
 - Therapeutischer Nutzen oder auch Alltagsnutzen (effectiveness)
 - Vergleichender Nutzen oder Zusatznutzen (comparative effectiveness)

1. Kontext von RCT: Rolle von RCT in der EbM

- Prospektive Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) können als ein Mittel auf der Suche nach sicherem Wissen über die Wirksamkeit bzw. den Nutzen von Therapien/Arzneimitteln betrachtet werden.
- RCT gelten hierbei als **Goldstandard**, weil sie am besten geeignet sind, kausale Beziehungen zwischen einer Intervention (Therapie, Arzneimittel) und einem definierten Endpunkt (Wirkung, Effekt, der gemessen werden soll), zu überprüfen und hierbei verzerrende Effekte (Bias und Confounding) zu vermeiden.

- Hierarchie der Evidenz



RCT gelten nicht nur in Deutschland, sondern auch in vielen anderen Ländern als beste Evidenzgrundlage für die Ermittlung von Behandlungseffekten mit den geringsten Verzerrungen (vgl. hierzu etwa Zentner/Busse 2011 oder Mad et al. 2008)

2. Was sind RCT? Die Anfänge

Vergleichbarkeit der Patienten
vor Behandlung
(Strukturgleichheit)

Zufällige Zuordnung

Auf hoher See wählte ich 12 der Patienten mit Skorbut an Bord der Salisbury aus. Die Fälle glichen sich, so gut es ging ... sie lagen an einem Platz beisammen und bekamen alle die übliche Kost. Zusätzlich wurde zwei von ihnen ein Viertel Apfelwein pro Tag verordnet. Zwei andere nahmen 25 Tropfen Vitriolelixir ... Zwei andere nahmen zwei Esslöffel voll Essig ... Zwei wurden auf Seewasserdiät gesetzt ... Zwei weitere bekamen jeden Tag zwei Orangen und eine Zitrone .. Zwei nahmen Muskatnuss ein.

Kontrolliertes
Verfahren/
Beobachtungsgleichheit

Messung der
Wirkung anhand
definierter Endpunkte

Die schnellsten und sichtlich besten Wirkungen wurden bei der Einnahme von Orangen und Zitronen beobachtet. Einer der beiden, die diese Kost erhalten hatten, war nach 6 Tagen wieder diensttauglich ... Der andere ... wurde als Krankenpfleger der übrigen Kranken abgestellt.



Quelle: James Lind (1716-1749): A Treatise on the Scurvy, London.

2. Was sind RCT?

- explanativ und quantitativ
- experimentell
- prospektiv
- basierend auf zwei Untersuchungsgruppen (Experimentalgruppe und Kontrollgruppe)
- intervenierend
- Randomisiert
 - Herstellung von Strukturgleichheit der Gruppen
- Kontrolliert
 - Systematisch unterschiedliche Behandlung der Studiengruppen durch experimentelle Manipulation der unabhängigen Variable zur Messung der Endpunkte/Effekte (=Interventionsziele) der abhängigen Variable
- Anwendung des ceteris paribus Prinzips als Verfahrensweise zur Herstellung und Wahrung der Gleichheit in den Ausgangsbedingungen und während der Beobachtung
- verblindet



Durch Randomisierung und Verblindung können verzerrende Effekte (Bias und Confounding) auf die Studienergebnisse vermieden werden.

3. Qualitätskriterien von RCT

- Interne Validität = Ausmaß, inwieweit die Variablenzusammenhänge mit hoher Sicherheit als kausale Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge zu interpretieren sind und somit frei von systematischen Fehlern resultierend aus dem Studiendesign sind.
- Externe Validität = Verallgemeinerungsfähigkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Orte, Zeiten, Gruppen, hier auf die Normalbevölkerung

Grundsätzlich gilt: Aus wissenschaftstheoretischer Sicht können empirische Studien keine Gesetzmäßigkeiten oder Allaussagen ableiten – sie können lediglich bestimmte Unterschiede in den gemessenen abhängigen Variablen darstellen.

Beurteilung der internen Validität von RCT beim PBAC in Australien

Tabelle 15: Beurteilung der internen Validität von RCT beim PBAC in Australien.

Güte der Randomisierung?

- Es wurden keine Details zur Randomisierung berichtet oder die verwendete Methode war ungeeignet.
- Es wurde eine unsichere Randomisierungsmethode angewendet, woraus das Studienpersonal wahrscheinlich das Behandlungsregime erkennen konnte.
- Eine sichere Randomisierungsmethode wurde angewendet; die Randomisierungssequenz wurde außerhalb des klinischen Bereichs aufbewahrt und von Personal verwaltet, das nicht direkt in die Versorgung der Patienten involviert war (concealment of allocation).

Angemessenheit der Nachverfolgung

- Es gab eine signifikante Anzahl von Dropouts ohne Beurteilung der Outcomes der jeweiligen Studienteilnehmer und die Dropoutraten unterschieden sich zwischen behandelter und Kontrollgruppe.
- Es gab einige Dropouts ohne Beurteilung der jeweiligen Studienoutcomes und die Dropoutraten waren zwischen der behandelten und Kontrollgruppe nahezu äquivalent.
- Die Studienoutcomes wurden bei allen behandelten und Kontrollteilnehmern beurteilt, die sich nicht der Studie entzogen haben.

Güte der Verblindung

- Es gab einen unpassenden oder keinen Versuch, die Beobachter (d.h. Studienuntersucher und -teilnehmer) zu verblinden und die Messtechnik war einem Beobachterbias ausgesetzt.
- Der Beobachter wurde vollkommen zur Studienarmzuordnung verblindet oder die Messung war keinem Beobachterbias ausgesetzt.

Quelle: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)⁴².

Quelle: zitiert nach: Zentner, A./Velasco-Garrido, M./Busse, R.: Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte, in: DIMDI (Hrsg.): Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 13, 2005.

Beurteilung der externen Validität von RCT beim CDR in Kanada

Tabelle 17: Beurteilung der externen Validität von RCT beim CDR in Kanada.

Studientitel	
Referenz	
Kriterien für externe Validität	Details und Kommentare
Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sind Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Komorbiditäten) repräsentativ für Patienten, die mit dem Arzneimittel im Alltag behandelt werden? <input type="checkbox"/> Unterscheiden sich die Patienten, mit denen wir (in Kanada, Anmerkung der Verfasser) zu tun haben, so stark, dass die Ergebnisse nicht zutreffen? 	
Stichprobengröße <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Powerberechnungen in der Designphase der Studie durchgeführt? <input type="checkbox"/> War die Anzahl rekrutierter Patienten ausreichend, um die festgelegten Outcomes zu entdecken? 	
Übliche Versorgungspraxis <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Entsprechen das Studienprotokoll und das Setting der üblichen Versorgung von Patienten im Alltag? <input type="checkbox"/> Waren der Grad der Versorgung (primäre bis tertiäre) und die Erfahrung/Spezialisierung der Behandelnden repräsentativ für die übliche Versorgung? <input type="checkbox"/> Ist die Behandlung praktikabel in unserem Setting (in Kanada, Anmerkung der Verfasser)? 	
Standardbehandlungsregime <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sind Arzneimitteldosierung, Zeiteinteilung, Applikationsweg, Behandlungsdauer und Begleittherapie geeignet? <input type="checkbox"/> Begünstigte oder behinderte die Dosierung die Arzneimittelintervention oder den Komparator auf irgendeine Art? (War z.B. die Dosis des Interventionsarzneimittels oder des Komparatorarzneimittels niedriger / höher als die empfohlene Dosierung in Guidelines?) 	
Outcome-Maß für Standardbehandlung <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Waren die Outcome-Maße geeignet? <input type="checkbox"/> Wurden Outcomes in geeigneter Form erhoben (Methoden der Messung, geeignete Zeitintervalle)? <input type="checkbox"/> Wurden klinisch relevante Outcomes berichtet? <input type="checkbox"/> Wie groß war der Effekt? Wurde sowohl die statistische als auch klinische Signifikanz berücksichtigt? 	
Dauer des Follow-up <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Definiert? <input type="checkbox"/> Geeignete Dauer? <input type="checkbox"/> Vollständig (80 % ist das absolute Minimum)? <input type="checkbox"/> Repräsentativ? 	
Anderes <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Wurden Subgruppenanalysen a priori im Studienprotokoll festgelegt? 	

Quelle: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)²⁶.

CDR = Common Drug Review. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Sehr anspruchsvolles Verfahren, welches eine hohe Fehleranfälligkeit hat!
Entscheidend für die Frage, ob RCT das einzige Maß für die Patientenversorgung sind, ist – wie bei allen anderen Verfahren auch – **zuallererst ihre Qualität.**

Quelle: zitiert nach: Zentner, A./Velasco-Garrido, M./Busse, R.: Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte, in: DIMDI (Hrsg.): Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 13, 2005.

4. Hauptkritikpunkte an RCT

- **Studiendauer** ungeeignet: nachhaltiger Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Risiken einer Intervention (wie Langzeitnebenwirkungen, Inzidenz) oft erst nach Beobachtung der Intervention über einen längeren Zeitraum möglich; Einsatz von Langzeitstudien wie epidemiologischen Studien erforderlich
- **Studienpower** oft nicht ausreichend.
 - Die Wahrscheinlichkeit, seltene oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen, ist gering.
 - Vor allem bei seltenen Erkrankungen problematisch
- Aussagekraft der Studienergebnisse unter **real-life-Bedingungen** eingeschränkt, da RCT spezifische Einschluss/Ausschlusskriterien bei der Bildung der Experimental- und Kontrollgruppen erfordern.
 - Population entspricht nicht der Population, die das Arzneimittel erhalten wird
 - Subgruppenunterscheidungen nicht differenziert genug (wer profitiert, wer nicht?)
 - Ausschluß von z.B. älteren Patienten, Kindern, Schwangeren
- Keine Berücksichtigung altbewährter Therapien, zu denen keine randomisierten Studien vorliegen (Bsp. Psoriasis vulgaris)

5. Diskussionspunkte

- „Während eine retrospektive Studie Raum für Manipulationen bieten KANN, erfordert die prospektive Studie, dass bereits vor Beginn gesteuert und interpretiert werden MUSS“ (Bayer, K.H., Allgemeinarzt und Chirotherapeut).
- Dies beginnt bereits mit der Auswahl der Forschungsfrage!
- Ein Beispiel: Eine Studie hat ergeben ...
- Im späten 18. Jahrhundert entschied König Gustav der III von Schweden, dass Kaffee Gift sei. Er ordnete eine Studie an:
- Ein verurteilter Mörder musste jeden Tag Kaffee trinken. Ein anderer verurteilter Mörder musste jeden Tag Tee trinken.
- Zielparameter: Tod
- Zwei Ärzte wurden abbestellt, um die Studie zu überwachen.
- Ergebnis:
 - Die beiden Ärzte starben zuerst.
 - Der König wurde ermordet.
 - Die beiden Mörder hatten ein langes Leben. Der Teetrinker starb mit 83 Jahren, für den Kaffeetrinker ist kein Sterbedatum überliefert.
- Quelle: J Int Med, October 1991: 289- Introduction to editorial from Nordic School of Public Health, Goteborg, Sweden, reprinted in Ann Intern Med 1992;117:30

Hieraus erwächst die Bedeutung und Notwendigkeit einer Forschungsethik als voraussetzendes Qualitätskriterium (siehe auch Folie 11).

5. Diskussionspunkte

- Bruch zwischen Nutzenbewertung im Rahmen der Marktzulassung und Bewertung des Zusatznutzens zur Feststellung der „Überlegenheit“ einer Therapie gegenüber einer anderen; folgt unterschiedlichen Logiken und Nutzenbegriffen

- Wirksamkeit = Nutzen = Zusatznutzen = Patientennutzen?
- Gleichheit von arzneimittelrechtlicher Wirksamkeit und sozialversicherungsrechtlichem Nutzen?
- Erfassung und allgemeine Akzeptanz patientenrelevanter Endpunkte; Erfassung des Patientennutzen?

- Kopplung von Nutzenbewertung mit Preisfestlegung

- Gefahr der Überlagerung von (Zusatz)Nutzenentscheidungen durch ökonomische Interessen einer kosten- bzw. (gewinn)orientierten Versorgung; Einstufung des Zusatznutzens?
- Sozialutilitaristische Motivation als Voraussetzung für eine am Patientenwohl orientierte Entscheidung unter steigenden Knappheitsbedingungen möglich?

- Therapien und Arzneimitteln sind nicht immer per se gut oder schlecht, sicher oder gefährlich, nützlicher oder weniger nützlich.

- Paracelsus (1493-1541): „...allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist ...“

Fazit: Wann kann es sinnvoll sein, Studienalternativen zu verwenden?

- Zur Ergänzung der Evidenz von RCT
- Hängt ab von der Fragestellung
- Bei Fragestellungen, deren Antwort erst nach einem längeren Betrachtungszeitraum gefunden werden kann, z.B. durch epidemiologische Studien, Kohorten
- Zur Ermittlung von Arzneimittelwirkungen mit langer Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkung
- Zur Ermittlung von Risiken für realistischere Population oder Subpopulationen im Versorgungsalltag
- Zur Ermittlung von seltenen oder sehr seltenen Arzneimittelwirkungen, für die große Fallzahlen erforderlich sind
- Zum Treffen von Aussagen über unerwünschte Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelwirkungen, die erst nach einem bestimmten Behandlungszeitraum auftauchen
- Zur Erfassung eines erweiterten Nutzenbegriffs im Sinne des Patientennutzens
- Bei seltenen Erkrankungen und sehr kleinen Studienpopulationen
- Grundsätzlich scheint es geboten, eine offene Debatte darüber zu führen, was unter dem Nutzen im Sinne der optimalen Gesundheitsversorgung verstanden werden sollte (und verstanden wird) und welche Faktoren die Nutzenentscheidung beeinflussen.

Verwendete Quellen

- Bayer, K.-H.: Überlegungen zur Evidenzbasierten Medizin (EbM) im Hinblick auf ihre Eignung als Werkzeug, um die bisherige Medizin zu reformieren, online verfügbar unter: <http://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/05kammern/aerzteschaften/ortenau/qm/zebm.pdf>
- Beinlich, P./Müller-Berghaus, J. et al.: Zusammenspiel zwischen Zulassung und Nutzenbewertung, in: Bundesgesundheitsblatt 2015, 58:227-231
- Döring, N./Bortz, J.: Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften, 5. Aufl., Berlin/Heidelberg 2016
- Hess, R.: Die Frühbewertung des Nutzens neu zugelassener Arzneimittel, in: GGW 2011, Jg. 11, Heft 1 (Februar):8-14
- Mad, Ph./Felder-Puig, R./Gartlehner, G.: Randomisiert kontrollierte Studien, in: Wien Med Wochenschr (2008) 158/7-8:234-239
- Müller, M.L.: Zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen, in: Hensen, P./Kölzer, -ch. (Hrsg.): Die gesunde Gesellschaft. Sozioökonomische Perspektiven und sozialethische Herausforderungen, Wiesbaden 2011, S.63-78
- Windeler, J./Lange, St.: Nutzenbewertung medizinischer Leistungen im deutschen Gesundheitswesen – rechtlicher Rahmen, historische und internationale Perspektive, in: Bundesgesundheitsbl 2015 : 58:220-226
- Windeler, J./Antes, G./Behrens, J. et al.: Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist Wesensmerkmal ärztlichen Handelns, in: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 11, März 2008, S.565-570
- Zentner/Busse: Bewertung von Arzneimitteln – wie gehen andere Länder vor?, in: GGW 2011, Jg. 11, Heft 1 (Februar): 25-34
- Zentner, A./Velasco-Garrido, M./Busse, R.: Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte, in: DIMDI (Hrsg.): Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 13, 2005, online verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta122_berecht_de.pdf

Anhang: Nutzung von RCT im Rahmen der Marktzulassung

ABBILDUNG 1

Modell zur Abgrenzung von Marktzulassung und Postlizenzierungsevaluation

	Qualität	Sicherheit	Wirksamkeit	Nutzen	Zusatznutzen	Kosten/ Kosten-Nutzen	ethische, soziale, organisatorische u.a. Implikationen
			Klinische Endpunkte (vs. Placebo)**	patienten-relevante Endpunkte***	Intention A vs. B		
Labor- und Studienbedingungen*	ZULASSUNG		Emicay RCTs	RCTs		RCTs mit Kostendaten	
Alltagsbedingungen				Effectiveness „Alltagsnutzen“	Relative/Comparative Effectiveness „Alltagszusatznutzen“	andere Datenquellen (z.B. Routinedaten zu Inanspruchnahme und Kosten), Modellierung	andere Datenquellen (z.B. Umfragen zu Präferenzen)
				„realer“ Patientengut (z.B. auch mit Komorbidität) pragmatic RCTs/Beobachtungsstudien			
				„realer“ Setting (z.B. Leistungserbringer) pragmatic RCTs/Beobachtungsstudien			
				relevante Subgruppen pragmatic RCTs/Beobachtungsstudien			
			längere Zeitperspektive andere Datenquellen, z.B. Routinedaten, Modellierung				
POSTLIZENZIERUNG							

* typischerweise selektierte Populationen (Zielanweisung, Alter, Geschlecht, Komorbidität, Ethnie) und selektiertes Setting (z.B. Studienzentren mit wissenschaftlich definierten Leistungsbedingungen)

** typischerweise Surrogate für patientenrelevante Endpunkte (z.B. niedrigerer Blutdruck bei Therapie mit Antihypertensiv; Erholungszeitpunkt bei Therapie mit Bronchodilatoren)

*** z.B. Mortalität, Morbidität (z.B. Wiederaufnahme von Symptomen oder das Auftreten von Komplikationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität

Quelle: Busse/Zentner et al. (2011), S. 25-34

Quelle: Zentner/Busse:
Bewertung von
Arzneimitteln – wie gehen
andere Länder vor?, in:
GGW 2011, Jg. 11, Heft 1
(Februar): 25-34

Anhang: Warum Randomisierung und Verblindung?

- Der Sinn der Randomisierung ist der Ausschluss von verzerrenden Effekten (Bias und Confounding).
- Computergestützte Randomisierungsverfahren gelten als die geeignetste Form der Probandenzuordnung zu Experimental- und Kontrollgruppe.
- Der Sinn der Verblindung ist die Vermeidung von verzerrenden Effekten bei der Teilnahme und Interpretation der Zielparameter.
- Bias (=Verzerrung) meint verzerrende Effekte auf die Studienergebnisse, die insbesondere im Studiendesign oder der Durchführung der Studie liegen und zu systematischen Unterschieden in den Vergleichsgruppen führen.
- Confounding (=Störfaktor) bezeichnet das Problem, dass ein unbekannter Störfaktor systematisch mit der unabhängigen Variable (Risikofaktor) variiert. Dadurch werden die Studienergebnisse beeinflusst und stiftet hinsichtlich der Aussagekraft der Kausalität zwischen den Variablen „Verwirrung“.

Anhang: Alternativen zu RCT

- Alternativen zeichnen sich dadurch aus, dass sie das „enge“ methodische Setting von RCT verlassen, in dem sie z.B. mehrere Behandlungsvarianten, möglichst große Stichproben oder den Einbezug weiterer Personengruppen erlauben, um dadurch ein „Mehr“ an Informationen zu gewinnen.
- Dies können sein:
- Nicht experimentelle Studien mit oder ohne Messwiederholung, die über einen längeren Zeitraum laufen, z.B. Beobachtungsstudien, wie Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, epidemiologische Studien
- Cross-over-Studien
- ...

Anhang: Alternativen zu RCT

- Eine Reihe von Ländern beschäftigt sich aus diesem Grunde mit der Frage des Erfassens des Patientennutzens und der Ausweitung des Nutzenbegriffs
 - Erfassung von Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten
 - Annehmlichkeit und Gebrauchskomfort bei der Anwendung von Arzneimitteln
 - Akzeptanz von Behandlungen
 - Zufriedenheit mit Behandlung
 - Nebenwirkungsprofil
 - Compliance
 - ...
- Aber: Auch hier ist die Qualität des Studiendesigns, die Transparenz in der Beschreibung und Erläuterung von Ein- und Ausschlusskriterien, der Zielparameter inklusive der objektiven Darstellung der Ergebnisse zentral für die Aussagekraft, Interpretation und Gewichtung der Studienergebnisse.
- Darüber hinaus ergibt sich die Schwierigkeit, ob und inwieweit aus Patientensicht ein „Mehr“ an Lebensqualität bewertet werden kann
- Problem des abnehmenden Grenznutzens: schwer erkrankte Patienten bewerten einen Nutzenzuwachs stärker als „gesunde“ Patienten
- Ethische Aspekte, z.B. Nutzenzuwachs für Behinderte, unheilbar Erkrankte, ältere Menschen?
- Kopplung an Kosten-Nutzen-Bewertungen und ergo Erstattungsentscheidungen – Was ist ein Leben wert?