Prof. Dr. Franz Porzsolt

# Die Risiken der Versorgungsforschung

Literaturrecherchen zum Thema „Risiken der Versorgungsforschung“ sind nicht ergiebig, weil das Thema bisher offensichtlich nur selten bearbeitet wurde. Um die Risiken der Versorgungsforschung von den Risiken anderer Formen der Forschung abzugrenzen, nehmen wir - ergänzend zu den bisher angebotenen Definitionen der Versorgungsforschung (1) - an, dass sich die primären Ziele der Forschung und der Versorgung grundsätzlich unterscheiden. Bei einem traditionellen Forschungsprojekt besteht das primäre Ziel im Erkenntnisgewinn, während bei einem Versorgungsprojekt das primäre Interesse die bestmögliche Versorgung betrifft, ohne dass gleichzeitig neue Erkenntnisse gewonnen werden sollen. Wenn dieses Konzept der primären Ziele von Forschung und Versorgung angewandt wird, zeichnen sich Projekte der Versorgungsforschung durch die Kombination beider Ziele aus.


## Zusammenfassung

In der Arbeit sind vier Risiko-Familien der Versorgungsforschung (VF) benannt. 1. Der Inhalt der VF kann nicht benannt werden, wenn die Ziele von Forschung und Versorgung nicht unterschieden werden können. 2. Drei bedeutende strategische Fehler sind zu vermeiden: die unscharfe Definition des Ziels der Forschung, der erwarteten Ergebnisse und der unterschiedlichen Ausgangsrisiken der Probanden. 3. Fünf systematische Fehler (Bias) sind zu vermeiden (selection-, performance-, attrition-, detection- und sampling-bias). 4. Die Effekte von Präferenzen und von Informationen sind zu berücksichtigen. Am Beispiel von sieben conflicts of interest lässt sich eine Roadmap der Risiken darstellen, die zu vermeiden sind.



## Schlüsselwörter

Risiken, Versorgungsforschung, Definitionen, Strategische Fehler, Systematische Fehler, Effekte von Präferenzen und Information


>> Zum einen ist in Projekten der Versorgungsforschung die bestmögliche Versorgung unabhängig von wissenschaftlichen Fragestellungen zu gewährleisten. Zudem sind aber Daten zu erheben, wodurch einerseits die Versorgungsqualität nicht beeinträchtigt werden sollte, andererseits aber alle Informationen erhoben werden, die notwendig sind, um bei der Versorgung von Individuen mit identischen Ausgangsrisiken Unterschiede in den Kosten und Konsequenzen der Versorgung aus den Perspektiven unterschiedlicher Akteure beschreiben zu können. Als Kosten sind alle tangiblen und intangiblen Belastungen zu verstehen, die von einem Akteur des Systems in Kauf zu nehmen sind (z.B. monetäre Kosten, Risiken, Einschränkungen der Lebensqualität). Unter Konsequenzen sind die Outcomes zu subsumieren, die für den jeweiligen Akteur relevant sind. Patienten, Ärzte und Krankenhausmanager werden deshalb aus ihren jeweiligen Perspektiven unterschiedliche Kriterien zur Beschreibung von Kosten bzw. Konsequenzen anwenden.

Wenn diese beiden Ziele, die Beschreibung der Kosten und der Konsequenzen der Versorgungsforschung, akzeptiert werden, lassen sich die Risiken ableiten, die bei Projekten der Versorgungsforschung zu beachten sind. Diese Risiken beruhen auf strategischen Fehlern, auf systematischen Fehlern und/oder auf Interessenskonflikten.

## Strategische Fehler als Risiken der Versorgungsforschung

Strategische Fehler sind zwar abhängig von der Komplexität der bearbeiteten Fragestellung, aber selbst bei einfach erscheinenden Fragestellungen können sich erhebliche Fehler einschleichen. Deshalb wird eine systematische Analyse der potentiellen Risiken bei der Konzeption jedes Forschungsprojekts empfohlen.

Die wohl bedeutendsten strategischen Fehler bei Projekten der Versorgungsforschung betreffen eine unzureichende Definition der Ziele und der Zielerreichung. Dazu sind jeweils vier Dimensionen zu definieren: Die Perspektive des Betrachters, das angestrebte Ziel des Betrachters, die messbaren Zielparameter und die Zeitpunkte, zu welchen das Erreichen der Ziele geprüft werden soll. Für die Messung der Zielerreichung sind ebenfalls vier Dimensionen zu beschreiben: Die relative Häufigkeit der erreichten Ziele, die Vollständigkeit der erreichten Ziele (z.B. vollständig, größtenteils, kaum, gar nicht), die Geschwindigkeit und die Nachhaltigkeit (2).

Wenn die Zielkriterien eines Projekts definiert sind, sind die Faktoren zu identifizieren, anhand welcher die Risikogruppen unterschieden werden können. Die Unterscheidung von Risikogruppen ist in der Versorgungsforschung absolut notwendig, weil die Individuen der Hoch-Risikogruppe unabhängig von der durchgeführten Intervention, per definitionem mit höherer Wahrscheinlichkeit als die Individuen aller anderen Gruppen einen unerwünschten Endpunkt erreichen werden. Deshalb macht es nur Sinn, die Effekte unterschiedlicher Interventionen in Gruppen zu untersuchen, die identische Ausgangsrisiken haben.

Da in vielen Studien nicht nur eine, sondern häufig mehrere Fragen beantwortet werden sollen, ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien zur Definition von Risikogruppen von der Fragestellung abhängig sind. Als Beispiel sei erwähnt, dass beim Studienendpunkt „Mortalitätsrate nach vorausgegangenem Herzinfarkt“ der Nikotingenuss der Probanden ein bedeutender Risikofaktor ist, während der Nikotingenuss bedeutungslos ist, wenn die Ursachen für Unterschiede in der frühkindlichen Versorgung untersucht werden sollen.

## Systematische Fehler als Risiken der Versorgungsforschung

Die üblichen systematischen Fehler (Bias) - es soll etwa 80 verschiedene Formen geben - sind bei jeder Art der Forschung zu vermeiden. Die häufigsten Bias-Formen, welche die interne Validität einer Studie kompromittieren können, sind selection bias, performance bias, attrition bias und detection bias. Die externe Validität einer Studie wird durch den sampling bias beeinflusst. Die Inhalte dieser Bias-Formen und ihre Bedeutung für die Forschung wurden an anderer Stelle beschrieben (3). Der Einfluss von Präferenzen auf die Ergebnisse von Studie ist ein generelles Problem.

In experimentellen Studien kann der Einfluss von Präferenzen durch die Randomisation nur modifiziert, aber nicht verhindert werden, weil Teilnehmer mit stark ausgeprägter Präferenz für eine der untersuchten Interventionen an der Studie nicht teilnehmen werden. Teilnehmer ohne jegliche Präferenz werden eher selten anzutreffen sein. Bei Teilnehmern mit schwach ausgeprägter Präferenz tritt ein bisher wenig beachtetes Problem auf: Die Präferenz beeinflusst das Ergebnis der Studie, es sei denn, die Studie kann erfolgreich als Doppelblind-Studie durchgeführt werden oder die Präferenzen sind unter den Teilnehmern der Studie gleichmäßig auf die geprüften Interventionen verteilt (d.h. dass bei drei geprüften Interventionen jeweils 33% der Teilnehmer eine der

Optionen bevorzugen). Wenn eine Studie nicht doppelt verblindet ist, werden die in den Interventionsarmen der Studie unterschiedlich verteilten Präferenzen das Ergebnis der Studie beeinflussen. Als Beispiel könnten in einer dreiarmigen Studie 60% der Teilnehmer eine schwache Präferenz für die Intervention „A", 30% für die Intervention „B" und 10% für die Intervention „C" aufweisen. Da diese Verteilung der Präferenzen in jeder der drei Interventionsgruppen identisch sein sollte, werden in der Interventionsgruppe „A" 60% aller Teilnehmer die von ihnen präferierte Intervention erhalten, während in den anderen beiden Gruppen nur jeweils 30% bzw. 10% der Teilnehmer die von ihnen präferierte Intervention erhalten werden (4). Da aus der Placebo-Forschung bekannt ist, dass alleine der Glaube (Präferenz) an eine Intervention bereits die Erfolgschancen beeinflussen kann, müssten diese Effekte von Präferenzen kontrolliert werden. In einer Metaanalyse zu verschiedenen Studientypen konnte King et al. (5) zeigen, dass das Ergebnis jeder Interventions-Studie von zwei Effekten beeinflusst wird. Der erste der beiden Effekte ist die Intervention selbst (z.B. eine Therapie); der zweite Effekt wird durch die bestehende Präferenz verursacht. Daher muss immer geklärt werden, ob das Ergebnis einer Studie überwiegend durch die Intervention oder durch die Präferenz geprägt wurde. Wir haben die Beobachtung von King et al. in einer eigenen Metaanalyse bestätigt (6) und daraus den Schluss abgeleitet, dass das Problem nur durch ein „unethisches" Experiment gelösten werden kann (7).

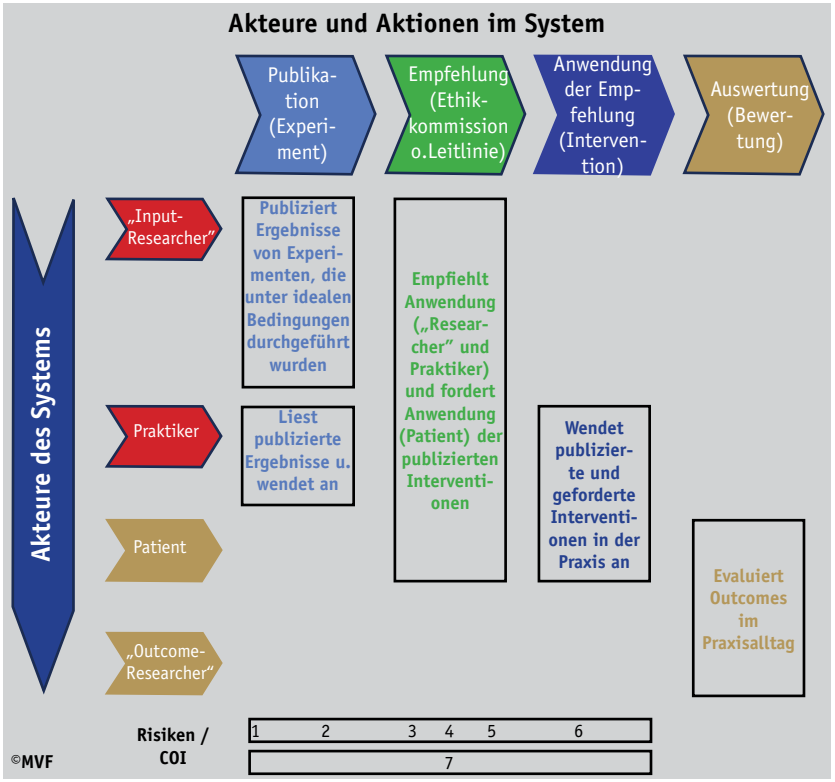



***Abb. 1:*** „Roadmap" der Risiken/COI in der Gesundheitsversorgung. Dargestellt sind die Akteure des Gesundheitssystems und ihre Aktionen. Die „Input-Researcher" kommen üblicherweise aus den Naturwissenschaften, der Medizin, Psychologie oder Soziologie. Die „Praktiker" gehören zu den Ärzten, zum Pflegepersonal, zu den Psychologen, Physiotherapeuten, Sozialarbeitern oder zu anderen Professionen im Gesundheitssystem. Die „Outcome-Researcher" haben ihre Ausbildung üblicherweise in den Wirtschaftswissenschaften und eher selten in anderen Disziplinen erhalten. Die mit den Zahlen 1-7 bezeichneten Beispiele beschreiben verschiedene Risiken, welche die vier unterschiedenen Aktionen betreffen (Modifiziert nach (10).

Das Experiment wird immer unethisch sein, weil eine der beiden Variablen - entweder die Präferenz oder die Intervention - aus der Studie zu eliminieren ist, und Studienteilnehmer ohne tatsächlich bestehende Präferenzen kaum gefunden werden können. Um eine Studie mit nur einer Variablen durchzuführen, bleibt demnach keine andere Möglichkeit, als die Intervention aus der Studie zu eliminieren. Das bedeutet allerdings, dass bei den Studienteilnehmern unterschiedliche Präferenzen zu identifizieren sind, und der Einfluss dieser unterschiedlichen Präferenzen auf das Ergebnis der Studie zu messen ist, ohne dass eine tatsächliche Intervention durchgeführt wird. Dieser Kunstgriff gelingt, indem den Studienteilnehmern in einem „unethischen" Experiment Informationen über unterschiedlich stark präferierte Therapien angeboten werden, ohne diese Therapien aber

## Literatur


1) Porzsolt F, Kilian R. Klinische Forschung, Ergebnisforschung, Versorgungsforschung. Gesundh ökon Qual manag 2006;11:311-318.
2) Porzsolt F. Bedeutung einer zielgerichteten Versorgungsstrategie. In: Porzsolt F (Hrsg.) Grundlagen der Klinischen Ökonomik. Schriftenreihe PVS Verband Band 11, 1.Auflage. Berlin 2011, pp 25-34.
3) Porzsolt F, Braubach P, Flurschütz PI, Göller A, Sailer MB, Weiss M, Wyer P. Medical Students Help Avoid the Expert Bias in Medicine. Creative Education 2012;3:1115-1121 doi:10.4236/ce.2012.326167
4) Porzsolt F, Bausch J, Dengler K, Geipel G, Huppertz E, Mühlbacher A, Otto T, Radic D, Schmidt P, Ravens-Sieberer U, Zimmermann TM, Clouth J. Die angemessene Evidenz für Therapieentscheidungen: Eine Diskussion des Methodenpluralismus in klinischen Studien. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2013 (im Druck).
5) King M, Nazareth I, Lampe F, et al (2005). Impact of participant and physician intervention preferences on randomized trials: a systematic review. JAMA. 293:1089-1099.
6) Stengel D, Sehouli J, Porzsolt F. Are the Results of Randomized Trials Influenced by Preference Effects? Part I. Findings from a Systematic Review. In: Porzsolt F, Kaplan RM (eds.) Optimizing Health – Improving the Value of Healthcare Delivery. Springer, New York, 2006, pp 265-291.
7) Porzsolt F, Stengel D. Are the Results of Randomized Trials Influenced by Preference Effects? Part II. Why Current Studies Often Fail to Answer this Question. In: Porzsolt F, Kaplan RM (eds.) Optimizing Health – Improving the Value of Healthcare Delivery. Springer, New York, 2006, pp 292-297.
8) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA 2008;299:1016–1017.
9) Porzsolt F, Eisemann M, Habs M, Wyer P. Form Follows Function: Pragmatic Controlled Trials (PCTs) have to answer different questions and require different designs than Randomized Controlled Trials (RCTs). J Publ Health. DOI 10.1007/s10389-012-0544-5
10) Porzsolt F. Risk Management in Health Care - Lessons learned from Clinical Economics. In: Huber M, Moormann C, Proske D: Proceedings of the 10th International Probabilistic Workshop, Stuttgart 2012
11) Rosati P, Porzsolt F. A practical educational tool for teaching child-care hospital professionals attending evidence-based practice courses for continuing medical education to appraise internal validity in systematic reviews. J Eval Clin Pract. 2012 Jul 29. doi: 10.1111/j.1365-2753.2012.01889.x.
12) Porzsolt F, Polianski I, Görgen A, Eisemann M. Safety and security: the valences of values. Journal of Applied Security Research 2011,6:4,483-490. http://dx.doi.org/10.1080/19361610.2011.604069.

## Autorenerklärung

Franz Porzsolt hat Honorare für Vorträge, Beratung und Gutachten erhalten, die er für Partner der Industrie, für Anstalten des öffentlichen Rechts, für Stiftungen und Vereine gehalten, durchgeführt oder erstellt hat.

tatsächlich zu verabreichen. Rebecca Waber und Kollegen vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) haben dieses Experiment an 82 gesunden Studenten realisiert (8). Nach Randomisation in zwei Gruppen, sollten beide Gruppen Stromstöße auf den Fußrücken jeweils mit und ohne Schmerzmittel erhalten. Das Schmerzmittel der ersten Gruppe kostete 10 Cent, das der anderen Gruppe 1 Dollar. Jedem Studenten wurde mitgeteilt, ob er einen Stromstoß ohne oder mit Schmerzmittel erhält und ob das verabreichte Schmerzmittel 10 Cent oder 1 Dollar kostet.

Mit diesem Experiment sollte die Hypothese getestet werden, dass alleine die Präferenz für das 1-Dollar-Schmerzmittel im Vergleich zum 10-Cent-Schmerzmittel den schmerzstillenden Effekt steigert. Um zu verhindern, dass die pharmakologischen Effekte der beiden Schmerzmittel das Ergebnis des Experiments beeinflussen konnten, haben alle 82 Studenten Placebos erhalten. In diesem Experiment, welches aus ethischen Gründen bei Patienten nicht durchführbar ist, konnten zwei bedeutende Effekte nachgewiesen werden: Die Präferenz alleine reicht aus, um physiologisch messbare Effekte nachzuweisen. Zweitens bestätigt das Experiment, dass Information alleine ausreicht, um physiologisch messbare Effekte nachzuweisen.

Diese beiden Effekte, die bestehenden Präferenzen und die Informationen, welche unsere Präferenzen prägen, sind unter Alltagsbedingungen bisher nicht kontrollierbar. Deshalb ist bei der Interpretation von Beobachtungsstudien der Einfluss von Präferenzen und von Informationen immer zu bedenken. Die Teilnehmer einer Studie können als Folge eines „sampling bias" selektioniert werden. Eine Selektion ist aber auch unter jenen möglich, die eine bestimmte Intervention akzeptieren. Wir haben dieses Problem bei der Entwicklung eines Pragmatic Controlled Trials (PCT) thematisiert (9).

## Interessenskonflikte als Risiken der Versorgungsforschung

Interessenskonflikte treten in allen Systemen auf, sie sind unvermeidbar und führen zwangsläufig zum Kollaps eines Systems, wenn die Selbstverwaltung des Systems die Interessenskonflikte nicht kontrollieren kann. Abbildung 1 beschreibt eine „Roadmap" bestehender Interessenskonflikte, welche neben den verschiedenen Formen von Bias weitere Risiken der Gesundheitsversorgung benennen (10). Diese Risiken werden durch vier Akteure des Systems verursacht, die „Input-Researcher", die Praktiker, die Patienten und die „Outcome-Researcher". Als Gruppe der „Input-Researcher" subsumieren wir alle Akteure des Systems, die an der Entwicklung, Herstellung, Testung und Implementierung von Innovationen im Gesundheitssystem beteiligt sind. Zu den „Praktikern" zählen wir Akteure, die diese Innovationen im Versorgungsalltag anwenden. Als „ Patienten" bezeichnen wir alle, auch Gesunde, bei welchen Innovationen der Gesundheitsversorgung, auch Präventivmaßnahmen, angewandt werden. Zu den „Outcome-Researchern" rechnen wir alle Akteure, die untersuchen, ob eine neu eingeführte Innovation der Gesundheitsversorgung auch tatsächlich die Erwartungen unter Alltagsbedingungen erfüllt.

Um die in der „Roadmap" kategorisierten Interessenskonflikte zu konkretisieren, wurden Beispiele für sieben verschiedene „Conflicts Of Interests (COIs) /„Risiken" (siehe Grafik) ausgewählt.

COI 1 entsteht durch die geringe Validität vieler wissenschaftlicher Publikationen (11).

COI 2 entsteht durch das fehlende Verständnis der Anforderungen an die Personalisierte Medizin.

COI 3 entsteht, weil im Gesundheitssystem häufig dieselbe Person, die eine Gesundheitsleistung erbringt, den Erfolg dieser Leistung auch bewertet.

COI 4 entsteht als Folge des „publication bias" und des „acceptance bias" (Innovationen werden nur akzeptiert, wenn sie mit den eigenen Wertvorstellungen übereinstimmen).

COI 5 entsteht, wenn die „Gefühlte Sicherheit" (sich als Folge einer Information oder Intervention sicher oder unsicher zu fühlen) unkritisch als Indikator eines Mehrwerts akzeptiert wird (12).

COI 6 entsteht bei der Prävention von Unglücksfällen, die auf Grund früherer praktischer Erfahrungen real sind oder ohne frühere Erfahrung lediglich theoretisch erwartet werden.

COI 7 entsteht durch Präferenzen, welche das Design und das Ergebnis von Studien beeinflussen.

## Diskussion

Diese Sammlung kann zwar noch keine Lösungen zu bedeutenden Themen der Versorgungsforschung anbieten, könnte aber zur Gestaltung des Profils der Versorgungsforschung einen Beitrag leisten. Die hier unterbreiteten Vorschläge wurden aus ärztlicher Perspektive dargestellt. Da eine Darstellung der verfügbaren Literatur den Rahmen der Arbeit sprengen würde, werden im Literaturverzeichnis lediglich aktuelle Ergänzungen zitiert. Wenn weitere, für die Versorgungsforschung gleichermaßen bedeutende Perspektiven dargestellt werden, wird sich ein umfassendes Bild über die Aufgaben der Versorgungsforschung zeichnen lassen. Nach Nennung der konkreten Aufgaben, werden auch konkrete Methoden benannt werden können, mit welchen sich für die Versorgung wertvolle Antworten finden lassen. <<

## The risks of health care research

In this paper four risk families of health care research are entitled. 1. The content of health care research cannot be entitled unless the goals of research and of health care can be differentiated. 2. Three important strategic mistakes have to be avoided: imprecise definition of goal of research, of expected results, and of differences in baseline risks of test persons. 3. Five systematic mistakes (bias) have to be avoided (selection-, performance-, attrition-, detection- und sampling-bias). 4. The effects of preferences and of information have to be considered. Using seven examples of conflicts of interest a roadmap of risks which should be avoided can be shown.

## Keywords

risks, health care research, definitions, strategic mistakes, bias, effects of preferences and information

**Prof. Dr. Franz Porzsolt**
leitet die AG Versorgungsforschung an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie und hat die Gründung des Vereins „Institute of Clinical Economics" auf den Weg gebracht.

Kontakt: franz.porzsolt@uniklinik-ulm.de

