

Werturteile in der Medizinwissenschaft

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

Juniorprofessor für Medizinethik

Institut für Geschichte, Ethik & Philosophie der Medizin

IQWiG Herbstsymposium 2009

Köln



Medizinische Hochschule
Hannover

Gliederung

- Begriffsklärung

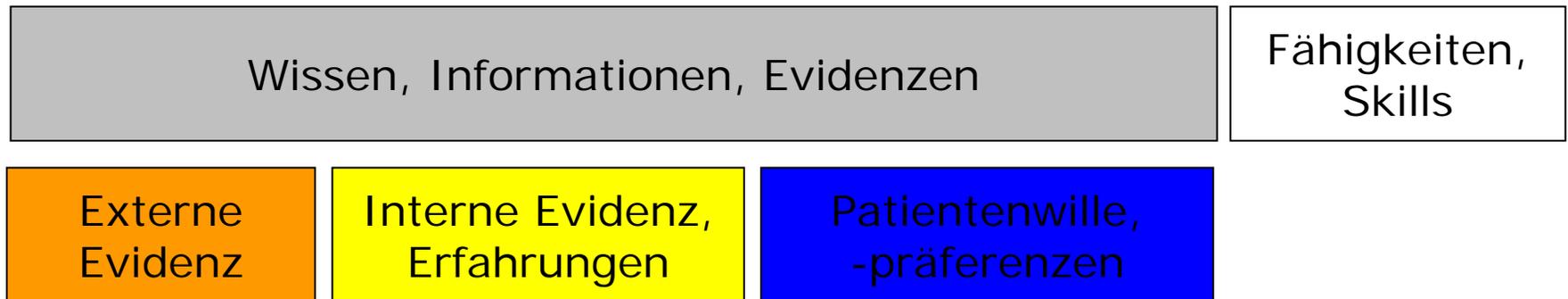
- Medizinwissenschaft
- Werturteile

- Fokus: Werturteile in der systematischen Nutzenevaluation

Wissenschaft und Medizin

- Primäres Ziel der Medizin ist nicht das Wissen per se. Primäres Ziel ist Heilen, Lindern, Prävention von gesundheitlichen Einschränkungen
 - Hierfür bedarf es neben Wissen andere (praktische) Fähigkeiten
 - Medizin ist eine Handlungswissenschaft

Wissenschaft und Medizin



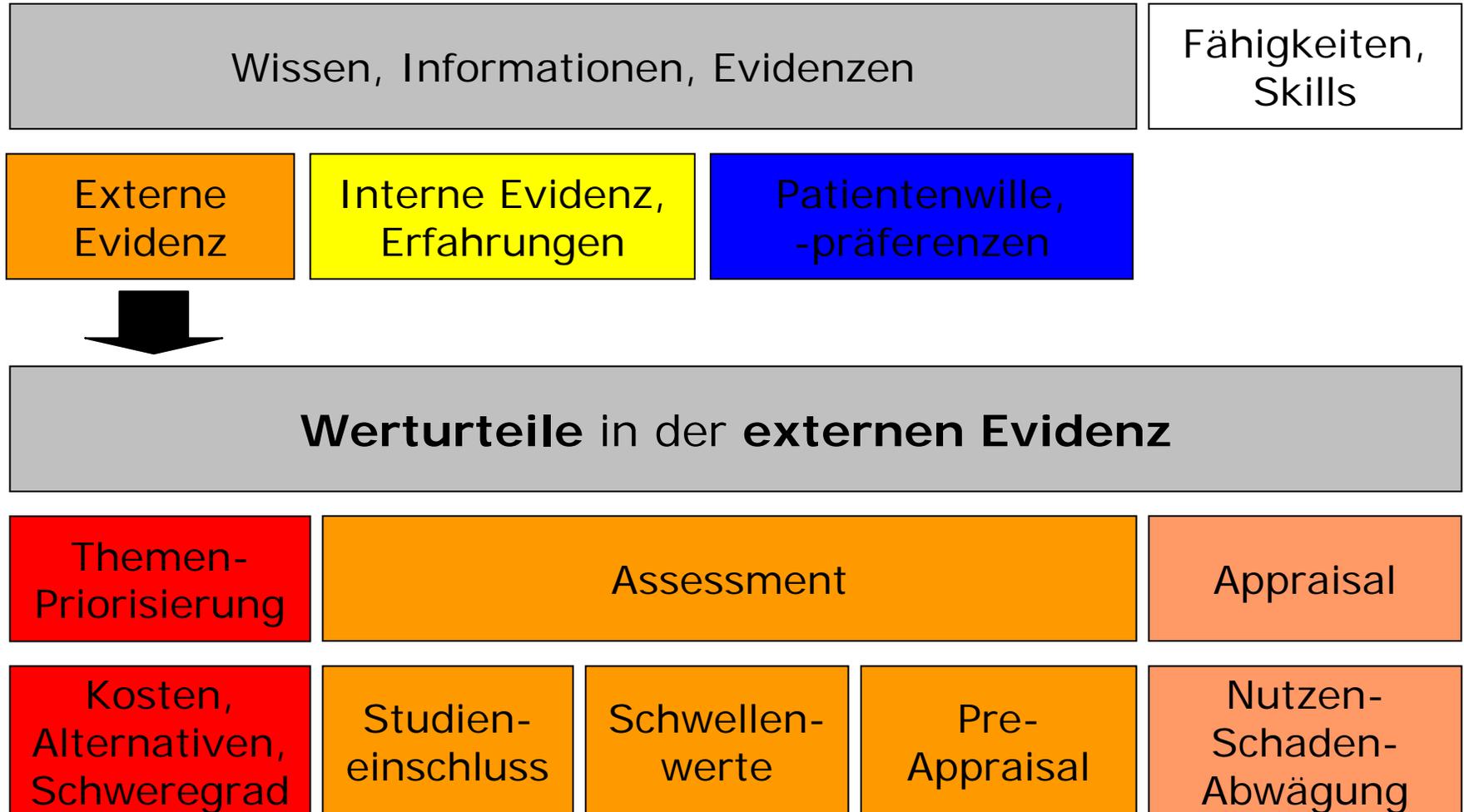
- Welche Art von externer Evidenz brauchen wir?
 - Zentral ist **nicht** das naturwissenschaftliche, erklärende Wissen: Was, warum helfen kann.
 - Zentral ist das klinisch-epidemiologische, outcome-orientierte Wissen: Was, wie gut und wie häufig helfen wird

Werturteile im Umgang mit externer Evidenz

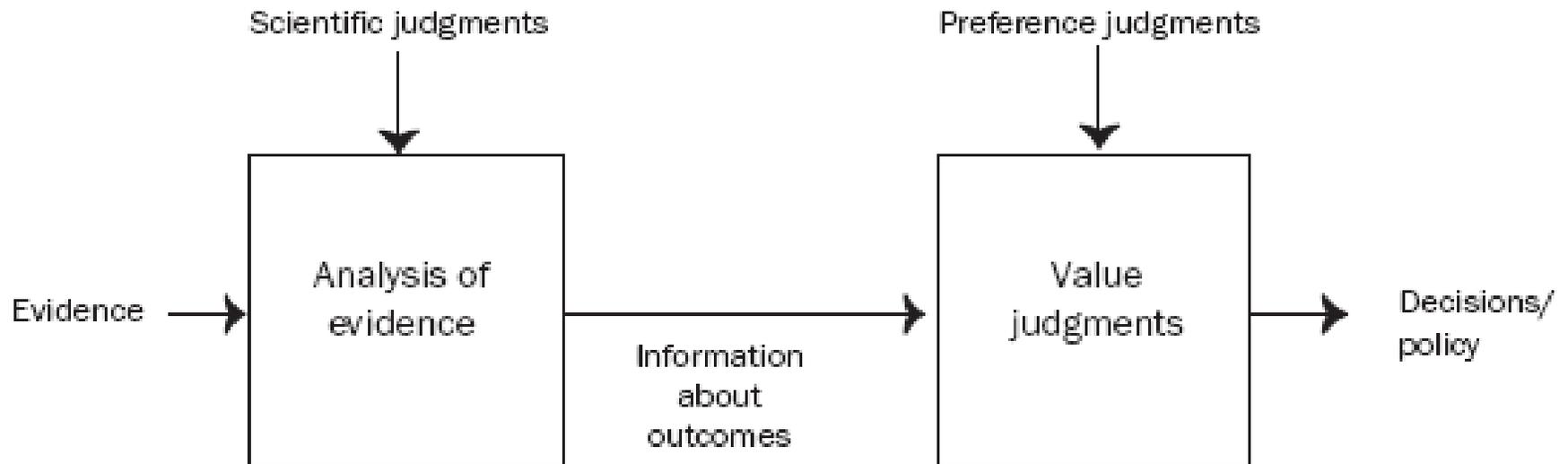
- „Ist der potentielle Nutzen x der Screeningmaßnahme S höher zu *gewichten* als der potentielle Schaden y ?
 - „Wir empfehlen die Teilnahme am Mammographiescreening, nachdem wir die absolute Risikoreduktion von 0,1% nicht an Brustkrebs zu sterben, höher gewichtet haben als das Risiko von falsch positiven Ergebnissen und seinen möglichen Konsequenzen wie psychische Belastung und unnötige Operationen“

- „Welches Risiko für systematische Fehler in Studien zur Wirksamkeit der medizinischen Maßnahme x ist *akzeptabel*?“
 - „Wir empfehlen die Anwendung der medizinische Maßnahme X , obwohl bislang nur drei Beobachtungsstudien mit den ihnen üblichen erhöhten Risiken für Verzerrungseffekte vorliegen. Wir begründen dies dadurch, dass für die zur Disposition stehende Erkrankung bislang keine Alternativbehandlung vorliegt, für die Maßnahme x nur leichte Nebenwirkungen zu erwarten sind und die Verzerrungseffekte in diesen drei Studien als relativ gering eingeschätzt werden“

Werturteile in der Medizinwissenschaft



Die verbreitete Vorstellung von Werturteilen im Assessment und Appraisal von Evidenz



S.R. (2007). Reflections on science, judgment, and value in Evidence-Based Decision Making: A conversation with David Eddy. In: Health Affairs (online first)

Werturteile im „Pre-Appraisal“

- *Pre-Appraisal* oder *inoffizieller Appraisal*
 - Schlussfolgerungen und Empfehlungen in der Publikation von systematischen Nutzenbewertungen

- IQWiG Methoden Version 3.0 (S. 37)

Diese für jeden patientenrelevanten Endpunkt einzeln getroffenen Aussagen werden anschließend – soweit möglich – in einem bewertenden Fazit in Form einer Nutzen-Schaden-Abwägung zusammengefasst. Beim Vorhandensein von Belegen eines (Zusatz-)Nutzens und/oder eines Schadens bzgl. der Zielgrößen 1 bis 3 aus Abschnitt 3.1.1 stellt das Institut

1. ein Nutzenpotenzial,
2. ein Schadenpotenzial und
3. eine Nutzen-Schaden-Abwägung dar,

Werturteile in Schwellenwertbestimmungen

□ Signifikanzlevel

- Alpha Fehler = 5% (falsch positiv)
- Beta Fehler = 10% (falsch negativ)

□ Mögliche Begründung für höhere alpha Fehler

- Fehlende therapeutische Alternativen
- Rekrutierung hoher Fallzahlen schwierig
- Hoher Nutzen zu erwarten (z.B. nach Phase 1 und 2)
- Nur geringe Nebenwirkungen zu erwarten
- Gute Regulierung von Interessenskonflikten
- u.a.

Werturteile im Studieneinschluss

- ❑ Einschlusskriterium:
Studienqualität, -validität
- ❑ Wertekonflikt:
 - Glaubwürdigkeit von Informationen
 - Information per se
- ❑ Stellschraube:
 - Risikobereitschaft
- ❑ Beispiel Mammographie-screening^{1,2}



1. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355(9198): 129-34.
2. Humphrey, L. L. et al. (2002). "Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* 137: 347-60.

Exkurs: Bedeutung von Studienausschlüssen für Ethikkommissionen (EK)

- Was macht klinische Forschung ethisch?*
- 1. Sozialer und wissenschaftlicher Wert (Gewinn)
- 2. Wissenschaftliche Validität, u.a.

- Gründe für Studienausschlüsse
 - Unzureichende Qualität des Studiendesigns: direkte Kritik an zuständige EK?
 - Selektives/fehlendes Publizieren: indirekte Kritik an zuständige EK?
 - Fehlende Nachverfolgung durch Ethikkommissionen
 - Fehlende Verpflichtung zur Studienregistrierung

* Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283(20): 2701-2711.

Zwischenfazit

- Es gibt Werturteile im Studieneinschluss *
 - „ ... und das ist auch gut so!“
 - Werturteile sind eine *unvermeidbare* Quelle für bias

- Konsequenz?
 - Hohe Anforderungen an Systematik, Rationalität und Transparenz im Umgang mit Werturteilen

- Status quo?
 - Stadium des Bewusstwerdens eines neuen Phänomenbereichs

* Strech, D. and J. Tilburt (2008). "Value judgments in the analysis and synthesis of evidence." J Clin Epidemiol **61**(6): 521-4.

Werturteile in der Evidenzanalyse: Bewusstsein & Sensibilisierung

- Beispiel: David Eddy
 - Keine Werturteile in der Evidenzanalyse (Assessment)

NICE und Werturteile

- Social value judgements (2008)¹
 - Fokus auf Werturteile in Evidenzbewertung (Appraisal)

- Appraising life-extending, end of life treatments (2009)²
 - Kurzer Lebenszeitgewinn vor dem Tod hat große subjektive Bedeutung für den einzelnen Patienten
 - Mögliche ethische Rechtfertigung für Kostenübernahme bei relativ geringer Kosteneffektivität

1. NICE. Social value judgements. Principles for the development of NICE guidance. Second edition. London: NICE, 2008
2. NICE, Appraising life-extending, end of life treatments. A supplementary advice to the Appraisal Committees. London: NICE, 2009

Voraussetzungen zur Anwendung des modifizierten NICE-Appraisals

- Weniger als 24 Monate Lebenserwartung
- Ausreichende Evidenz für eine Lebensverlängerung um mindestens 3 Monate (im Vergleich zur Standardtherapie)
- Alternativen mit vergleichbarem Nutzen nicht verfügbar
- Zugelassen bzw. indiziert für kleine Patientengruppen

Werturteile in der Evidenzanalyse: Bewusstsein & Sensibilisierung

□ Beispiel: David Eddy (2007)

- Keine Werturteile in der Evidenzanalyse (Assessment)

□ Beispiel: NICE (2008, 2009)

- Blendet Werturteile in der Evidenzanalyse aus

Problems in the “Evidence” of “Evidence-based Medicine”

Alvan R. Feinstein, MD, Ralph I. Horwitz, MD, *New Haven, Connecticut*

The evaluation of quality in RCTs is not an easy task. Different experts have proposed different criteria¹⁶⁻¹⁸ for the evaluations; and although many of the criteria require acts of interpretive judgment, reproducibility of the judgments has seldom been tested. Consequently, interpretive decisions by old

Effect of interpretive bias on research evidence

Ted J Kaptchuk

Doctors are being encouraged to improve their critical appraisal skills to make better use of medical research. But when using these skills, it is important to remember that interpretation of data is inevitably subjective and can itself result in bias.

Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine".

Am.J.Med. 1997; 103(6): 529-35

Kaptchuk TJ. Effect of interpretive bias on research evidence. *BMJ* 2003; 326: 1453-5

Werturteile in der Evidenzanalyse: Bewusstsein & Sensibilisierung

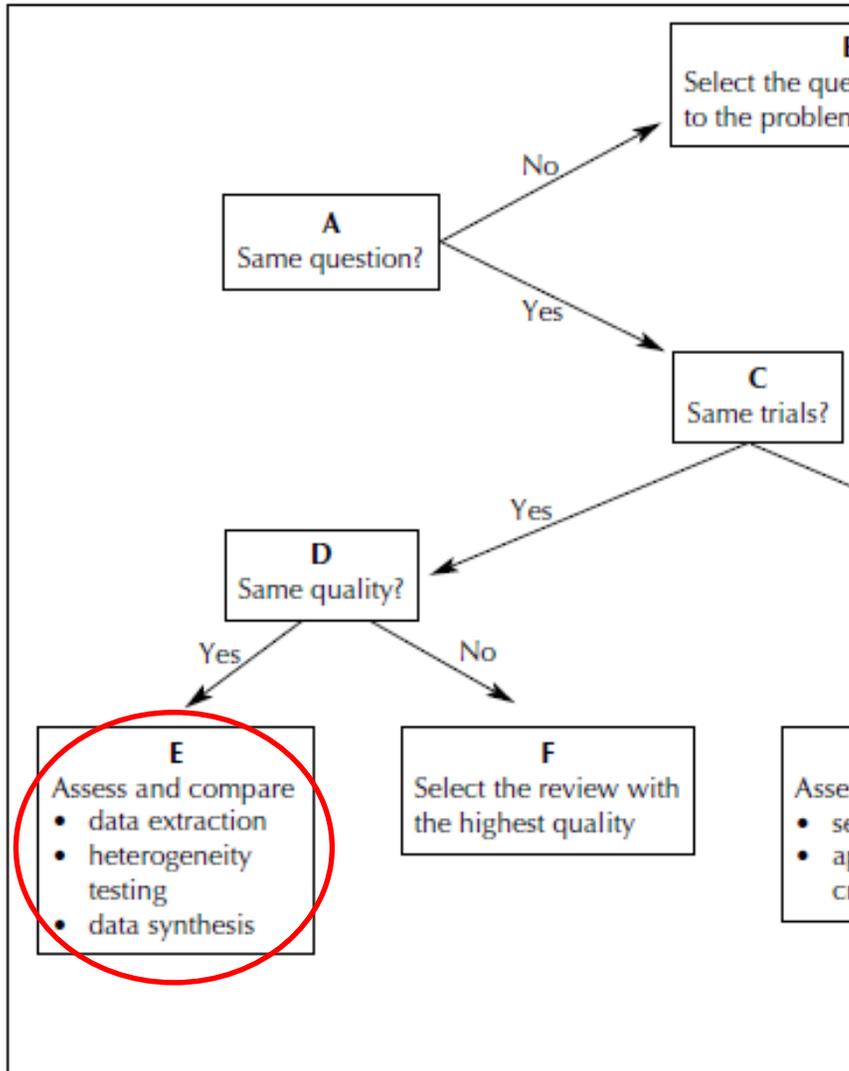
- Beispiel: David Eddy (2007)
 - Keine Werturteile in der Evidenzanalyse (Assessment)

- Beispiel: NICE (2008, 2009)
 - Blendet Werturteile in der Evidenzanalyse aus

- Beispiel: Alvan Feinstein (1997), Ted Kaptchuk (2003)
 - Interpretations-Bias in der Evidenzanalyse

Blinde Flecke in der EbM-Methodenforschung:

Jadad AR. et al. (1997) A guide to interpreting discordant systematic reviews, CMAJ 156(10): 1411-6



□ „Assess and compare ...“
■ ... and finally justify your value judgment!

□ Data extraction
■ Welche Daten sollen warum extrahiert werden?

□ Data synthesis
■ Welche Daten sind wie zu gewichten?

Zukunft von Werturteilen in der Evidenzanalyse

□ Anforderungen

- Systematische Identifizierung
- Explizite Diskussion und Begründung
- Transparente Dokumentation

□ Forschungsbedarf

- Qualitative Charakterisierung und Katalogisierung von Werturteilen
- Methodenentwicklung
- Evaluation der Praxisimplikationen

Erste *denkbare* Schritte:

Werturteils-Addendum im PRISMA-Statement?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Guidelines and Guidance

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement

David Moher^{1,2*}, Alessandro Liberati^{3,4}, Jennifer Tetzlaff¹, Douglas G. Altman⁵, The PRISMA Group¹

¹ Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada, ² Department of Epidemiology and Community Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, ³ Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy, ⁴ Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy, ⁵ Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Only items deemed **essential** were retained or added to the checklist. Some additional items are nevertheless **desirable**, and review authors **should include these, if relevant** [10]. For example, it is useful to indicate whether the systematic review is an update

- Moher, D. et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." Ann Intern Med **151**(4): 264-9
- Strech, D. and J. Tilburt (2008). "Value judgments in the analysis and synthesis of evidence." J Clin Epidemiol **61**(6): 521-4.

Erste *denkbare* Schritte:

Anforderungen an stellvertretende Werturteile

- Wie lassen sich stellvertretende Werturteile in der Evidenzanalyse durch EbM-Experten rechtfertigen?

- Basiskriterien einer prozeduralen Gerechtigkeit
 - Transparenz
 - Begründung
 - Partizipation
 - Konsistenz
 - u.a.

Erste *denkbare* Schritte:

Partizipation der Betroffenen (Patienten)?

- Sind „informierte Werturteile“ in der Evidenzanalyse durch Betroffene möglich?
 - Wann sind diese Werturteile *richtig* verstanden?
 - Übersteigt das Konzept von Risikokompetenz (risk literacy)

- Beispiel: Mammographiescreening^{1,2}

1. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(17):1216-20.
2. New York Times, 20. Nov. 2009: The Controversy Over Mammograms

Werturteile in der Medizinwissenschaft

Prof. Dr. med. Dr. phil. Daniel Strech

Juniorprofessor für Medizinethik

Institut für Geschichte, Ethik & Philosophie der Medizin

IQWiG Herbstsymposium 2009

Köln



Medizinische Hochschule
Hannover