

# Memorandum III: Methoden für die Versorgungsforschung (Teil 2)\*

## Memorandum III: Methods for Health Services Research (Part 2)

### Autoren

E. A. M. Neugebauer<sup>1</sup>, A. Icks<sup>2,3</sup>, M. Schrappe<sup>4</sup>

### Institute

<sup>1</sup>IFOM-Institut für Forschung in der Operativen Medizin der Universität Witten/Herdecke

<sup>2</sup>Funktionsbereich Public Health, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>3</sup>Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Arbeitsgruppe Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie

<sup>4</sup>Institut für Patientensicherheit der Universität Bonn

### Schlüsselwörter

- Gesundheitsökonomie
- Methoden
- Register
- Qualitätsmanagement
- Checkliste Registerqualität

### Key words

- health economics
- methods
- registries
- quality management
- checklist-registerquality

### Zusammenfassung

Die methodische Qualität von Versorgungsfor- schungsstudien wird häufig kritisiert. Einheit- liche Standards auf dem Gebiet der Versorgungs- forschung fehlen bisher. Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung e.V. (DNVF e.V.) sah sich deshalb aufgefordert, hier eine Hilfestellung zu geben und hat auf Beschluss der Mitglieder- versammlung der im DNVF e.V. organisierten Fachgesellschaften, damit begonnen ein Me- morandum III „Methoden für die Versorgungs- forschung“ zu erarbeiten. Der inzwischen er-

### Abstract

The methodical quality of health services re- search studies is often subject to criticism. Com- mon standards in the field of health services research have been lacking so far. Hence, the German Network for Health Services Research [Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V. (DNVF e.V.)] decided to contribute to an im- provement of this situation. The DNVF e.V. has already published part 1 of the Memorandum III“Methods for Health Services Research” for the 3 subject areas “Epidemiological Methods for

\*Das Memorandum III, Teil 2 wird von folgenden Mit- gliedsgesellschaften des Deutschen Netzwerks Versor- gungsforschung e.V. getragen:

1. Aktionsbündnis Patientensicherheit
2. Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie und Unfallchirurgie
3. Bundespsychotherapeutenkammer
4. Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie
5. Deutsche Dermatologische Gesellschaft
6. Deutsche Diabetes-Gesellschaft
7. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin
9. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Um- weltmedizin
10. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
11. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
13. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
15. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie
16. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Soziologie
17. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
18. Deutsche Gesellschaft für Neurologie
19. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopä- dische Chirurgie
20. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
21. Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft
22. Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin
23. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beat- mungsmedizin
24. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilita- tion von Herz-Kreislaufferkrankungen

25. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
26. Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychothe- rapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
27. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
28. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissen- schaften
29. Deutsche Gesellschaft für Senologie
30. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß- chirurgie
31. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
32. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kiefer- heilkunde
33. Deutsche Hochdruckliga/ Deutsche Hypertonie Gesellschaft
34. Deutsche Psychotherapeutenvereinigung
35. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
36. Deutscher Verband für Gesundheitswissenschaften und Public Health
37. Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
38. Forschungsverbund Public Health Sachsen und Sach- sen-Anhalt
39. Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie
40. Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesund- heitsversorgung
41. Institut der Deutschen Zahnärzte
42. Institut für Patientensicherheit
43. Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland
44. TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung
45. Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1262858>  
 Online-Publikation: 24.9.2010  
 Gesundheitswesen 2010; 72: 739–748  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0941-3790

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. Prof. h.c.  
 E. A. M. Neugebauer**  
 IFOM – Institut für Forschung in  
 der Operativen Medizin  
 Fakultät für Medizin  
 Private Universität  
 Witten/Herdecke gGmbH  
 Osterheimer Straße 200  
 Haus 38  
 51109 Köln  
 ifom-neugebauer-sek@  
 uni-wh.de

schienene Teil 1 des Memorandums III befasste sich mit den methodischen Grundprinzipien und Mindeststandards in 3 Themenbereichen „Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung“, „Methoden für die organisationsbezogene Versorgungsforschung“ und „Methoden für die Lebensqualitätsforschung“. Der hier vorgelegte Teil 2 erweitert das Spektrum um „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ und „Register für die Versorgungsforschung“. Dieser wurde am 30.08.2010 von den genannten Mitgliedsgesellschaften im DNVF verabschiedet. 2 vertiefende Publikationen zu den genannten Bereichen werden in Folgepublikationen dieser Zeitschrift veröffentlicht. Auch der 2. Teil des Memorandums III wendet sich sowohl an die Versorgungsforscher, die Studien planen, durchführen und veröffentlichen, als auch an Gutachter, die Anträge und Publikationen zu Versorgungsforschungsstudien bewerten. Entsprechend dem Erkenntnisfortschritt in der Versorgungsforschung ist vorgesehen, beide Teile des Memorandums III in sinnvollen Zeitabschnitten zu aktualisieren und um weitere Teile aus dem vielfältigen Spektrum an Methoden mit hoher Relevanz für die Versorgungsforschung zu ergänzen. Das Memorandum ist daher als „Work in Progress“ anzusehen.

## Einführung

Das DNVF ist ein Zusammenschluss von über 50 klinischen und gesundheitswissenschaftlichen Fachgesellschaften, die gemeinsam das Ziel verfolgen, die an der Versorgungsforschung im Gesundheitswesen beteiligten Wissenschaftler zu vernetzen, Wissenschaft und Versorgungspraxis zusammenzuführen, die Versorgungsforschung insgesamt zu fördern sowie die Qualität der Versorgungsforschung zu erhöhen.

Das Ziel des Memorandums III (Teile 1 & 2) „Methoden für die Versorgungsforschung“ ist es, die methodischen Grundprinzipien und Mindeststandards darzustellen, die bei der Durchführung und Veröffentlichung von Versorgungsforschungsstudien beachtet werden sollten. Dies soll dazu beitragen, die methodische Qualität von Versorgungsforschungsstudien zu sichern und für einheitliche Standards auf dem Gebiet der Versorgungsforschung zu sorgen. Das Memorandum wendet sich daher sowohl an die Versorgungsforscher, die Projekte planen, durchführen und veröffentlichen, als auch an Gutachter, die Anträge und Publikationen zu Versorgungsforschungsstudien bewerten. Entsprechend dem Erkenntnisfortschritt in der Versorgungsforschung ist vorgesehen, beide Teile des Memorandums III in sinnvollen Zeitabschnitten regelmäßig zu aktualisieren.

Das Memorandum (Teil II) erweitert das erste „Methodenmemorandum (Teil I) zur Versorgungsforschung in Deutschland“. Während Teil 1 [1], die 3 Themenbereiche „Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung“, „Methoden für die organisationsbezogene Versorgungsforschung“ und „Methoden für die Lebensqualitätsforschung“ behandelt hat, konzentriert sich Teil II auf 2 weitere zentrale Bereiche der Versorgungsforschung, nämlich auf „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ und auf „Register für die Versorgungsforschung“. Beide Teile bilden methodische Grundlagen der Versorgungsforschung ab und sollen zur weiteren Professionalisierung dieses Forschungsfeldes einen Beitrag leisten. Die vertiefenden Publikationen werden in den nachfolgenden Heften dieser Zeitschrift zeitnah erscheinen.

Health Services Research“, „Methods for Organisational Health Services Research“ and „Methods for Quality of Life Research“. The herewith published Part 2 of the Memorandum extends the spectrum by describing the methodological principles and minimum standards of „Methods of Health Economic Evaluations“ and „Registries for Health Services Research“. On 30<sup>th</sup> August 2010, the member societies, mentioned as authors, approved this second part of the Memorandum III. 2 in-depth publications focussing on the 2 mentioned topics will be published in the next issues of this journal. This memorandum is intended for health services researchers who are planning, conducting and publishing studies as well as for reviewers who evaluate research proposals and publications on health services research studies. In accord with the expected advances in knowledge in health services research, it is planned to update the 2 parts of Memorandum III at appropriate intervals and to publish further parts from the huge spectrum of methods relevant to this field in the near future. Thus, the Memorandum has to be considered as work in progress.

## Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung

Thematisch lassen sich verschiedene Gegenstandsbereiche, die sich mit der Erforschung ökonomischer Implikationen der Versorgung befassen, benennen: *zum einen* die ökonomische Evaluation individualmedizinischer präventiver, kurativer und rehabilitativer Gesundheitstechnologien. Hier steht das Kosten-Nutzen-Verhältnis bzw. die ökonomische Effizienz *einzelner* Interventionen im Vordergrund. *Zum zweiten* ist die Analyse und Evaluation von indikationsübergreifenden Versorgungsstrukturen und Prozessen, im Hinblick auf ihre ökonomischen Konsequenzen relevant. Hier gilt es alternative Versorgungsformen bzw. -konzepte, z.B. solche, die auf eine Schnittstellenoptimierung zielen, bezüglich ihres Einflusses auf Qualität und Kosten der Versorgung zu bewerten. *Drittens* wird der Einfluss versorgungsrelevanter Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems auf das Verhalten von Leistungserbringern und Patienten und somit auf die Menge, Qualität und Kosten medizinischer Leistungen untersucht.

Das vorliegende Memorandum fokussiert auf die Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation, d.h. auf vergleichende Studien zur Effizienzanalyse der Interventionen unter Alltagsbedingungen. Diese Auswahl erfolgt nicht, weil anderen Bereichen und Methoden der Gesundheitsökonomie weniger Bedeutung zugemessen wird. Jedoch liefern vergleichende Analysen von Interventionen im Sinne von Kosten-Nutzen-Bewertungen für die Allokationsentscheidungen im Gesundheitswesen mehr Informationen als die separate Betrachtung der Kosten oder eine separate Betrachtung der gesundheitsbezogenen Outcomes.

## Methodische Grundlagen gesundheitsökonomischer Evaluation

Erläutert werden Grundbegriffe, Analyseformen und allgemeine methodische Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation sowie Methoden zur Ermittlung von Kosten und Effekten bzw. Nutzen.

## Typen gesundheitsökonomischer Evaluation

In gesundheitsökonomischen Evaluationen werden Kosten und Effekte von alternativen gesundheitsbezogenen Interventionen

**Tab. 1** Analyseformen und Evaluationskriterien.

Analyseform	Evaluationskriterium
Kosten-Minimierungs-Analyse	$(C1-C2)$
Kosten-Effektivitäts-Analyse	$(C1-C2)/(E1-E2)$
Kosten-Nutzwert-Analyse	$(C1-C2)/(U1-U2)$
Kosten-Nutzen-Analyse	$(B1-C1)-(B2-C2)$

C: Kosten; E: Effekte; U: Nutzwerteinheiten, z. B. QALYs; B: monetär bewerteter Nutzen; 1: Prüflintervention; 2: alternative Intervention

gemeinsam betrachtet und zueinander in Verhältnis gesetzt. Bei einem Vergleich von Alternativen wird nicht primär auf die gesamten Kosten und Effekte der zu prüfenden Intervention abgestellt, sondern auf die Kosten- und Effektdifferenzen zwischen den Vergleichsinterventionen (Inkrementalanalyse). Man bezeichnet diese Differenzen als inkrementelle Kosten bzw. inkrementelle Effekte. Aus Sicht der Versorgungsforschung ist besonders zu beachten, dass bei der Bestimmung der inkrementellen Kosten und Effekte Alltagsbedingungen angenommen werden. Je nachdem wie die Effekte bzw. Nutzen einer Intervention (die positiven bzw. negativen Wirkungen) gemessen werden, lassen sich 4 Analyseformen bzw. Typen gesundheitsökonomischer Evaluation unterscheiden (s. [Tab. 1](#)):

- (1) Bei der *Kosten-Minimierungs-Analyse* (cost minimisation analysis, CMA) werden nur die Kosten der Interventionsalternativen untersucht. Es wird unterstellt, dass die Interventionsalternativen bezüglich der (gesundheitsökonomisch relevanten) Effektparameter identisch sind.
- (2) In *Kosten-Effektivitäts-Analysen* (cost effectiveness analysis, CEA) werden die Effekte in „natürlichen“ Einheiten gemessen (klinische Surrogatparameter wie Blutdruck, gesundheitliche Outcomes wie verhinderte Todesfälle). Es können nur Maßnahmen mit gleichem Effektmaß mittels CEA verglichen werden.
- (3) In *Kosten-Nutzwert-Analysen* (cost utility analysis, CUA) werden verschiedene Effekte einer Maßnahme (z. B. Lebensverlängerung und Änderung des Gesundheitszustands) durch ein Gewichtungsschema aggregiert, um der Mehrdimensionalität des Gesundheitsbegriffs Rechnung zu tragen. Eine häufig verwendete Methode, die Effekte einer Intervention in „Nutzwerteinheiten“ zu überführen, ist das Konzept der qualitätsadjustierten Lebensjahre, „QALYs“.
- (4) In *Kosten-Nutzen-Analysen* (cost benefit analysis, CBA) werden nicht nur die Kosten, sondern auch die Effekte in monetären Einheiten (gemessen durch die Zahlungsbereitschaft) ausgedrückt. Wie bei der Kosten-Nutzwert-Analyse können auch bei der Kosten-Nutzen-Analyse mehrere Effekte gleichzeitig berücksichtigt werden. Die CBA ermöglicht grundsätzlich, Investitionen in Gesundheit z. B. mit Investitionen in Bildung oder Umwelt zu vergleichen.

Bei der Kosten-Effektivitäts- und der Kosten-Nutzwert-Analyse wird ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) gebildet, indem die Kosten-Differenz von alternativen Interventionen zu der entsprechenden Effektdifferenz in ein Verhältnis gesetzt wird. Bei der Kosten-Nutzen-Analyse wird die Differenz von in monetären Einheiten gemessenen Effekten und Kosten von Interventionen (Nettonutzen) gebildet.

## Design und methodische Standards gesundheitsökonomischer Evaluationen

Gesundheitsökonomische Evaluationen bauen typischerweise auf Ergebnissen bzw. randomisierten klinischen oder pragmatischen Studien („pragmatic trials“) auf. Jedoch ist die externe Validität der randomisierten kontrollierten klinischen Studien oft fraglich, relevante Alltagsbedingungen werden nicht berücksichtigt, und Interventionen sind nicht alltagsnah. Daher werden zunehmend methodische Ansätze entwickelt, die gesundheitsökonomische Evaluationen auf Basis von Beobachtungsstudien ermöglichen.

Viele Studien überblicken zu kurze Zeiträume, um relevante Effekte und Kosten der Vergleichsalternativen erfassen zu können. Bei chronischen Erkrankungen ist häufig ein lebenslanger Zeithorizont erforderlich. Um die Studienergebnisse über längere Zeithorizonte zu extrapolieren, können gesundheitsökonomische Evaluationen in Form einer *Modellierung* durchgeführt werden.

In der gesundheitsökonomischen Methodenliteratur gibt es einen breiten Konsens, dass Kosten und Effekte bzw. Nutzen auf die aktuelle Periode zu *diskontieren* sind, um die zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallenden Kosten und entstehenden Nutzen vergleichbar zu machen [2].

Auch bei der Analyse kürzerer Zeiträume erfordert eine gesundheitsökonomische Evaluation im Rahmen der Versorgungsforschung oft eine *Modellierung*, um z. B. in den klinischen Studien gewonnene Ergebnisse auf Alltagsbedingungen zu übertragen oder andere relevante Effekte und Kosten zu berücksichtigen. Modellbasierte gesundheitsökonomische Evaluationen erlauben es, Ergebnisse aus verschiedenen Studientypen (randomisierte Vergleichsstudien, Beobachtungsstudien) und anderen Datenquellen (wie z. B. Registern, administrativen Daten) zusammenzufügen, um die Versorgungsrealität besser abzubilden.

Da viele Parameter der gesundheitsökonomischen Evaluationen auf Schätzungen beruhen, ist es wichtig, die Unsicherheit der Parameter in der Analyse zu berücksichtigen. Neben der Quantifizierung und Berücksichtigung der Parameter-Unsicherheit und der daraus resultierenden statistischen Unsicherheit im Kosten-Nutzen-Verhältnis wird empfohlen, den Einfluss der methodischen Annahmen (z. B. Diskontierungsrate, Annahmen bei der Extrapolation der Ergebnisse über längere Zeiträume, usw.) auf die Stabilität der Ergebnisse mittels *Sensitivitätsanalysen* zu prüfen. Bei modellbasierten gesundheitsökonomischen Analysen soll außerdem der mögliche Einfluss der Modellstruktur auf die Ergebnisse der Analyse berücksichtigt werden. Unter anderem sollten die grundsätzlich relevanten – aber nicht berücksichtigten – Parameter benannt und Nichtberücksichtigung begründet werden.

Gesundheitsökonomische Analysen können aus unterschiedlichen *Perspektiven* – z. B. der Gesellschaft, der Kostenträger, der Patienten oder der Leistungserbringer – durchgeführt werden. Mit der Perspektive wird festgelegt, wie Kosten und Effekte definiert und bewertet werden. Bei der gesellschaftlichen Perspektive sind sämtliche Kosten und Effekte in der Analyse zu berücksichtigen, unabhängig davon, bei wem sie anfallen. Es ist unbedingt erforderlich, die Perspektive festzulegen und zu beschreiben.

## Methoden zur Ermittlung von Kosten

Während Effekte bzw. Nutzen von Interventionen mit verschiedenen Methoden gemessen und bewertet werden können, unterscheidet sich das Vorgehen bei der Ermittlung der Kosten

zwischen den Analyseformen gesundheitsökonomischer Evaluation nicht wesentlich. Kosten sind definiert als monetär bewerteter Ressourcenkonsum bei der Erstellung einer Intervention. Die Kostenbestimmung gliedert sich in die Identifikation und Mengenerfassung des relevanten Ressourceneinsatzes und die anschließende monetäre Bewertung der eingesetzten Ressourcen. Unterschieden werden verschiedene *Kostenkategorien*: Direkte Kosten fallen unmittelbar im Zusammenhang mit der Intervention und deren Folgen an. Sie umfassen den gesamten aktuellen und zukünftigen Ressourcenkonsum. Direkte Kosten werden je nach Perspektive der Analyse weiter differenziert in *direkte medizinische* und *direkte nicht medizinische Kosten*. Mit *direkten medizinischen Kosten* werden Kosten bezeichnet, die bei der Erstellung medizinischer Leistungen dem Gesundheitssystem entstehen. *Direkte nicht medizinische Kosten* resultieren aus dem Ressourcenkonsum, der die Erstellung medizinischer Leistungen im Gesundheitssektor unterstützt (z.B. Kosten, die den Patienten und deren Angehörigen entstehen wie Zuzahlungen, Zeitaufwand). Mit *indirekten* Kosten wird der krankheits- bzw. interventionsbedingte Produktivitätsausfall bezeichnet. Der Produktivitätsausfall kann aus Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder aus vorzeitigem Tod resultieren. In früheren Evaluationsstudien wurden auch sogenannte „*intangible*“ Kosten ausgewiesen. Intangible Kosten beziehen sich auf Parameter, die schwierig zu messen und kostenmäßig zu bewerten sind (zum Beispiel mit Behandlungen verbundene Schmerzen). Mittlerweile werden „intangible“ Kosten überwiegend auf der Nutzenseite berichtet, weil sie durch die Lebensqualitätsmessung oder durch die Bestimmung der Zahlungsbereitschaft erfasst werden können.

Bei der *monetären Bewertung* des Ressourcenverbrauchs besteht in gesundheitsökonomischen Analysen die Schwierigkeit, dass im Gesundheitswesen selten Marktpreise vorliegen, sondern in der Regel staatlich administrierte oder kollektiv-vertraglich vereinbarte Preise (z.B. Gebührenordnungsziffern im ambulanten Sektor oder Fallpauschalen (DRGs) im stationären Sektor), die oft lediglich Vergütungseinheiten und nicht tatsächliche Opportunitätskosten darstellen [2]. Daher gestaltet sich die praktische Umsetzung des „Opportunitätskosten-Ansatzes“ in der gesundheitsökonomischen Evaluation oft als aufwendig. Die Preise und Entgelte bedürfen meistens entsprechender Anpassung, bevor sie in die Analyse einbezogen werden können [3]. Dabei ist eine gewisse Standardisierung erforderlich, um die Vergleichbarkeit von gesundheitsökonomischen Studien zu verbessern. In Deutschland hat die Arbeitsgruppe Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) Standardkosten für die wichtigsten Gesundheitsleistungen und Ressourcen abgeleitet [4].

### Methoden zur Messung und Bewertung von Effekten

In *Kosten-Effektivitäts-Analysen* können zur Einschätzung des Effektes von Interventionen klinische Parameter sowie patientenrelevante gesundheitliche Outcomes eingesetzt werden. Die Bedeutung von Effektparametern sollte aus der Patientenperspektive eingeschätzt werden. Die gemessenen Effekte von Interventionen sollen die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen widerspiegeln (also effectiveness, nicht efficacy als Wirksamkeit unter Bedingungen eines RCTs), um die Kosten-Effektivität der neuen Intervention in der Routineversorgung abzubilden. Für *Kosten-Nutzwert-Analysen* sind verschiedene Nutzwertkonzepte entwickelt worden, die die mehrdimensionalen Wir-

kungen einer Maßnahme in einem Index zusammenfassen. Zu den bekanntesten gehören Disability-Adjusted Life Years (DALYs), Quality-Adjusted Life Years (QALYs) und Healthy-Years Equivalents (HYEs). Trotz aller methodischen Kritik sind QALYs das zurzeit am häufigsten verwendete Nutzwertmaß in der Kosten-Nutzwert-Analyse. Dabei werden Lebensjahre in unterschiedlichen Gesundheitszuständen (d.h. mit unterschiedlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität) unterschiedlich bewertet. Jedem Gesundheitszustand wird ein Morbiditätsgewicht zwischen 0 (Tod) und 1 (vollständige Gesundheit) zugeordnet. QALYs ergeben sich aus der Multiplikation der Bewertung eines Gesundheitszustands mit der darin verbrachten Zeit. Ein QALY entspricht dann rechnerisch einem Lebensjahr in vollständiger Gesundheit. Ein QALY ergibt sich z.B. auch wenn ein mit 0,5 bewerteter Gesundheitszustand über 2 Jahre realisiert wird. In diesem Konzept ergibt sich der Nutzwert einer Maßnahme durch den von ihr erreichten Zugewinn an QALYs.

### Datenquellen für gesundheitsökonomische Evaluation in der Versorgungsforschung

#### Datenquellen

Bei Kosten-Nutzen-Bewertungen sind Daten zur Bestimmung der Kosten und Nutzen, die mit der neuen Intervention und mit der Vergleichsintervention assoziiert sind, erforderlich. Welche Daten im konkreten Fall benötigt werden, hängt wesentlich von der Fragestellung der gesundheitsökonomischen Evaluation ab. Eine wichtige Rolle spielen die Form der gesundheitsökonomischen Evaluation (CEA, CUA, CBA) und die Annahmen der Analyse wie z.B. die Perspektive und der Zeithorizont. Diese Bedingungen beeinflussen die Kosten- und Nutzenkomponenten, die in die Analyse einzubeziehen sind (z.B. Produktivitätskosten aus Sicht der Gesellschaft, aber nicht aus Sicht der Krankenversicherung, Einbeziehung der Zukunftskosten), und den erforderlichen Detaillierungsgrad der Datenerfassung (z.B. Präzision der Erfassung des Ressourcenverbrauchs für einzelne Kostenarten). In *Primärstudien* und -erhebungen (randomisierte Vergleichsstudien (RCT, pragmatic trial), prospektive Beobachtungsstudien, Surveys) lassen sich Daten direkt vom bzw. am Patienten erfassen. Hierzu können zur Erfassung gewünschter gesundheitsökonomischer Variablen spezifische Instrumente eingesetzt werden (z.B. Kostentagebücher (cost diaries) oder Kostenfragebögen zur Erhebung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und anderer Kostendaten). Bei Verwendung von *Sekundärdaten* (z.B. Abrechnungsdaten der Sozialversicherungen, Datenbanken) wird auf verfügbare Daten zurückgegriffen werden. Hier gelten die Empfehlungen „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (GPS) die ursprünglich von der Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) formuliert wurden. Die GPS wurden im Juli 2008 mit den Leitlinien für Gute Epidemiologische Praxis (GEP) zusammengeführt [5]. RCTs gelten als Goldstandard, wenn Daten zur Wirksamkeit beim Vergleich von Interventionen erhoben werden sollen. Auch können Daten zum Ressourcenverbrauch, der mit den zu vergleichenden Interventionen unter Studienbedingungen assoziiert ist, gewonnen werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus nicht versorgungsnahen RCTs auf die Interventionen unter Alltagsbedingungen wird kritisch diskutiert. Daher wird zum einen vermehrt die Konzeption sogenannter „*pragmatischer RCTs*“ empfohlen. Zum zweiten wird gefordert, für gesundheitsökonomische Evaluationen *Beobachtungsstudien* heranzuziehen, in de-

nen untersucht wird, inwieweit eine in nicht versorgungsnahen RCTs nachgewiesene Interventionswirkung auch unter den Bedingungen der Routinebehandlung gegeben ist. Insbesondere die Verwendung von Beobachtungsstudien für die Darstellung des (relativen) Effekts ist jedoch mit erheblichen methodischen Problemen behaftet, die sich aus der fehlenden Randomisierung und der Problematik der statistischen Kontrolle für unbekannte Confounder ergeben. Vollzählige und vollständige populationsbasierte Register mit einer qualitativ hochwertigen Dokumentation bieten eine gute Datenquelle. Neben Angaben zu Anzahl und Verteilung von Patienten mit einem definierten Ereignis können sie wertvolle Informationen zu klinischen Outcomes einerseits wie auch zum Ressourcenverbrauch andererseits liefern. Da es sich um eine nicht selektierte Patientengruppe handelt, keine studienbedingten Zugangsbarrieren bestehen und die Regelversorgung abgebildet wird, lässt sich der Krankheitsverlauf abbilden. Andererseits ist es schwierig, die Kosten-Effektivität bestimmter Behandlungen anhand von Registerdaten zu evaluieren. Wegen fehlender Randomisierung gelten auch hier methodische Probleme entsprechend den Beobachtungsstudien.

Abrechnungsdaten von Sozialversicherungsträgern als Prozessdaten können Informationen zu Leistungsanspruchnahme und Kosten in der medizinischen Routineversorgung für eine große Zahl von Patienten bereitstellen. Auch gut definierte klinische Ereignisse oder Morbidität lassen sich insbesondere mit Krankenkassendaten gut abbilden. Limitationen von Sekundärdaten sind für jede spezifische Fragestellung sorgfältig zu prüfen. Wenn keine Individualdaten vorliegen oder Randinformationen hinzugezogen werden müssen, werden *aggregierte Daten* verwendet. Beispiele sind demografische Angaben oder epidemiologische Eckdaten (Inzidenz- oder Mortalitätsraten), aber auch Interventionszeiträume oder mittlere Verweildauern bei Hospitalisierungen. Um Kosten zu ermitteln, werden oft patientenspezifisch erfasste Einheiten des Ressourcenkonsums (z. B. Krankenhausaufenthalte) mit pauschalen Kostensätzen (z. B. DRGs) bewertet. Bei fehlenden Daten können ergänzend *Expertenbefragungen* eingesetzt werden.

Alle Datenquellen haben Vorteile und Limitationen. Vor- und Nachteile, Datenvalidität und -verfügbarkeit lassen sich für die Datenquellen meist nicht global angeben, sondern sind oft abhängig von den Eigenschaften einzelner Datenquellen (z. B. konkretem Survey oder Register, einzelner Krankenkasse) und spezifischer Fragestellung. Welche Datenquellen für die Ermittlung von Kosten und Nutzen am besten geeignet sind, muss daher für jede Studie individuell geprüft werden.

### Verwendung und Verknüpfung mehrerer Datenquellen

Häufig ist es sinnvoll und erforderlich, Daten aus unterschiedlichen Datenquellen im Sinne der Evidenzsynthese zu verwenden. Dabei werden z. B. Daten zu Effektivität von Interventionen aus klinischen oder pragmatischen Interventionsstudien, Daten zum Krankheitsverlauf aus Surveys oder Beobachtungsstudien und Kostendaten aus administrativen Quellen (z. B. Kassen- oder KV-Daten) benutzt bzw. patientenspezifisch verknüpft.

### Anforderungen an die Weiterentwicklung der Methodik



Es gibt eine Reihe von Anforderungen an die Weiterentwicklung der Methodik für die Konzeption, Durchführung, Darstellung und Bewertung von gesundheitsökonomischen Evaluationen im

Rahmen der Versorgungsforschung. Dazu zählen im Bereich „Datenbedarf“ beispielsweise die Frage der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus anderen Gesundheitssystemen, relevante Subgruppen, Daten zur Adhärenz als wichtige Alltagsbedingung, und Präferenzen in der deutschen Bevölkerung. Im Bereich „Anforderungen an Datenerhebung und Auswertung“ stellen sich Fragen nach dem geeigneten Studiendesign, dem Umgang mit Bias bei nicht-randomisierten Studien, und der Güte der Erhebungsinstrumente. Im Bereich „Kommunikation, Dissemination und Impact gesundheitsökonomischer Evaluationen“ sind relevante Themen die transparente Darstellung von Methoden und Ergebnissen, die Form der Verbreitung von Ergebnissen gesundheitsökonomischer Analysen und die Evaluation ihrer potenziellen Auswirkungen.

### Register für die Versorgungsforschung



#### Definition eines Registers

Ein Register ist eine möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist.

- ▶ **Aktiv** bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Daten eigens zu diesem Zweck von registereigenem oder eigens beauftragtem, qualifiziertem Personal prospektiv erhoben werden. Bei passiver Datenerhebung hingegen werden Daten verwendet, die prospektiv/retrospektiv durch Dritte gemeldet werden und/oder nicht a priori zu diesem Zweck erhoben wurden.
- ▶ Ein hohes Maß an Standardisierung aller verwendeten Methoden von der Erfassung über die Dateneingabe bis hin zur Auswertung und Berichterstattung ist Grundlage für interne Validität.
- ▶ **Beobachtungseinheiten** können neben einzelnen Personen (Patientinnen und Patienten oder Gesunde) auch Gruppen (Personen, Behandlungseinheiten wie z. B. Kliniken) oder andere Entitäten (z. B. Biomaterial) sein. Für die Darstellung in diesem Memorandum wird im Folgenden aber nur der Begriff Patientinnen und Patienten verwendet.
- ▶ Die **Quellpopulation** ist die Gruppe aus der sämtliche Beobachtungseinheiten/„Fälle“ des Registers hervorgehen. Sie ist genau zu charakterisieren (z. B. Region/Stichprobe, Grunderkrankung, therapeutische Maßnahme, Alter, Geschlecht, Zeitraum, usw.). Stichproben aus der Quellpopulation sind vertretbar, wobei die Auswahlmechanismen transparent und nachvollziehbar darzustellen sind.
- ▶ **Zielpopulation** ist die Gruppe, über die eine Aussage getroffen werden soll. Idealerweise ist die Quellpopulation eines Registers identisch mit der Zielpopulation im Sinne einer externen Validität (Repräsentativität).

#### Zielsetzungen von Registern

Register werden in der Versorgungsforschung (Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen) für verschiedene Aufgaben eingesetzt, um das Versorgungsgeschehen und/oder Aspekte der Bevölkerungsgesundheit auf einer wissenschaftlichen Basis zu erheben und zu analysieren. Grundsätzlich kann zwischen Registern zur Erfassung von Patientinnen und Pa-

tienten umschriebener Erkrankungen (sog. Krankheitsregister), Registern zur Erfassung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit umschriebenen therapeutischen Substanzen oder Medizinprodukten (sog. Produktregister), Registern zur Sicherung der Behandlungsqualität (sog. Qualitätsregister) und populationsbezogenen Registern, die nicht ein Outcome (z.B. Krankheit) sondern eine „Exposition“ erfassen, unterschieden werden. Die potenziellen Zielsetzungen dieser Registertypen erstrecken sich von der epidemiologischen Berichterstattung und Evaluation der Versorgungsqualität über die Unterstützung klinischer Forschung und der Evaluation der Sicherheit, Wirksamkeit und Kosteneffektivität therapeutischer Maßnahmen in der Routineversorgung hin zur Mindestmengenforschung und Unterstützung der Versorgungsplanung. Register dienen dabei vor allem der Abbildung der Versorgungsrealität und ihrer Änderung. Dazu können einzelne oder auch parallel mehrere dieser Zielsetzungen, die sich im zeitlichen Verlauf auch ändern können, verfolgt werden.

**Epidemiologische bevölkerungsbezogene Register** sind Register für Erkrankungen bzw. Gruppen von Erkrankten wie beispielsweise Register für seltene Erkrankungen [6], die einen Bevölkerungsbezug aufweisen. Sie bilden die wichtigste Datenbasis zur Häufigkeit, regionalen Verbreitung und zeitlichen Entwicklung bestimmter Erkrankungen in der Bevölkerung (z. B. Epidemiologische Krebsregister). Epidemiologische bevölkerungsbezogene Register liefern Grundlagen für Prognosen und erfüllen oder unterstützen wichtige Funktionen in der Versorgungsplanung.

In Deutschland hat die **Qualitätssicherung** durch die gesetzlichen Vorgaben einen wesentlichen Stellenwert erhalten (Qualitätssicherung für Krankenhäuser, für die ambulante Versorgung sowie die Sektoren übergreifende Qualitätssicherung). Geeignete Register können als Basis für Optimierungen genutzt werden, insbesondere wenn die Ergebnisse der Erhebung den Beteiligten zurückgemeldet und im Sinne eines kontinuierlichen Qualitätsmanagements umgesetzt werden. Auswertungen im Rahmen der Qualitätssicherung zielen darauf ab, Merkmale (Indikatoren) zu erheben und vergleichend darzustellen, die mit der Qualität der Versorgung direkt oder indirekt verbunden sind. Sie lassen Rückschlüsse auf Differenzen in der Versorgungssituation (Behandlungsqualität, Über-, Unter- und Fehlversorgung) zu und können zu einem Prozess der ständigen Optimierung (z. B. der Evaluation einer leitliniengerechten Behandlung) beitragen.

Registerdaten können die **klinische Forschung** unterstützen. Durch sie können neue Annahmen formuliert (Hypothesengenerierung), Hinweise für die erforderliche Fallzahl einer klinischen Studie gewonnen (Fallzahlplanung) und der Rekrutierungsrahmen (Sampling-Frame) für klinische Studien abgeschätzt werden. Register unterstützen die klinische Forschung zudem durch die Beobachtung und Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Effizienz in der Versorgungsroutine. Ein neuer vielversprechender Ansatz liegt darin, unterschiedliche Designs miteinander zu kombinieren (Hybriddesigns) d. h. eine komplementäre Ergänzung von RCTs und Registern in wichtigen Krankheitsfeldern anzustreben.

Register bieten aufgrund ihrer zumeist hohen Fallzahlen und langen Laufzeit die Möglichkeit, das Auftreten seltener und/oder zeitlich verzögerter Ereignisse, Komplikationen und/oder Arzneimittelinteraktionen bis hin zu Produktmängeln statistisch valide und aussagekräftig zu erfassen. Sie können so Evidenz zur **Sicherheit von Patientengruppen** liefern, die häufig nicht an klinischen Studien teilnehmen.

Register ermöglichen es, die Übertragbarkeit (externe Validität) der Ergebnisse klinischer Studien auf die im Alltag behandelte(n) Patientenpopulation(en) zu überprüfen (**Evaluierung der Wirksamkeit in der Versorgungsroutine**). Dabei kommt Registern bei der Erhebung von Langzeitdaten und der Evaluation von Langzeiteffekten sowie möglicher Behandlungsregimes, -kombinationen und -alternativen eine besondere Bedeutung zu, da diese in klinischen Studien nur sehr selten erforscht werden. Auch Fragestellungen der Versorgungsqualität, z. B. die leitliniengerechte Anwendung einer Intervention oder auch die Evaluation der Compliance, Akzeptanz und Praktikabilität therapeutischer Interventionen sind hier zu subsumieren. Ein neueres Forschungsfeld ist die Identifikation von Subpopulationen mit unterschiedlichem Wirk- und Sicherheitsprofil („Individualisierte Medizin“), um Patientinnen und Patienten zielgenauere Therapien zu ermöglichen.

Ziel eines Registers in der Versorgungsforschung ist in der Regel *nicht* der Nachweis eines „reinen“ Therapieeffekts an einer möglichst homogenen Stichprobe (efficacy), weil randomisiert kontrollierte Studien einen Schutz vor konfundierenden Störgrößen (Selektionsbias) bieten. Für Interventionen, bei denen eine Randomisierung schwierig oder unmöglich ist (z. B. bei seltenen Erkrankungen oder einigen chirurgischen Interventionen), können Register eine Abschätzung der Wirksamkeit liefern. Register erlauben, spezifische Subgruppen mit potenziell abweichender Wirkung zu untersuchen, woraus sich Hinweise auf neue Hypothesen ergeben können.

Register können Evidenz **zur Wirtschaftlichkeit und Effizienz** von Interventionen in der Versorgungsroutine generieren z. B. zum Inanspruchnahmeverhalten von Patientinnen und Patienten für medizinische Leistungen sowie zum Angebotsverhalten der Anbieter oder, wenn so angelegt gesundheitsökonomische Daten zu einer Intervention über einen längeren Zeithorizont liefern.

Weiterhin können insbesondere bevölkerungsbezogene Register durch die Analyse der Versorgungsqualität in Abhängigkeit von der Interventionshäufigkeit einen entscheidenden **Beitrag zur Etablierung evidenzbasierter Mindestmengen** leisten.

Für die **Planung von Angeboten der Gesundheitsversorgung** müssen Kenntnisse über die gegenwärtige Situation (Leistungsdaten, medizinische Infrastruktur, Planstellen, Angebot durch andere Dienstleister), aber auch Kenntnisse über zukünftige Schlüsseltechnologien bestehen. Register können systemrelevante Evidenz zur Planung der Gesundheitsversorgung sowohl auf der Nachfrage- als auch auf der Angebotsseite liefern.

### Registerentwicklung

In Hinblick auf die Zielsetzung eines Registers in der Versorgungsforschung sollte im Vorfeld geklärt werden, für welchen Zweck und welche konkreten Einsatzgebiete das Register erstellt werden soll. Die Intention des Registers sollte dabei explizit formuliert und begründet werden, wobei die Rahmenbedingungen (finanzielle, personelle und zeitliche Ressourcen, strukturelle und prozessuale Gegebenheiten der nationalen oder regionalen Versorgungssysteme, gesetzliche und andere regulatorische Voraussetzungen) geklärt werden müssen.

Am Anfang einer Registerplanung sollten die aktuelle Versorgungssituation und der Wissensstand beschrieben werden. Der erwartete Nutzen aus der Perspektive der Interessengruppen (auf lokaler, nationaler oder supranationaler Ebene) beeinflusst wesentlich die Konzeption des Registers und sollte dargestellt sein.

Ein **Registerprotokoll** unter Berücksichtigung international anerkannter Leitlinien dokumentiert die Ergebnisse einzelner Ar-

beitsschritte und beschreibt das Vorgehen mit seinen einzelnen Phasen. Die im Registerprotokoll festgelegten Aspekte der Planungsphase sind Grundlage der Entscheidung über die Durchführung des Registerprojektes. Das Management eines Registers umfasst dessen Entwicklung, Betrieb und Pflege, einschließlich einer kontinuierlichen Weiterentwicklung. In der **Planungsphase** werden vor allem inhaltliche Anforderungen und organisatorische Rahmenbedingungen definiert. Hierzu gehören Fragestellungen und Aufgaben des Registers, die Datengrundlage, Ziel- und Quellpopulation und das Auswertungskollektiv, Erhebungsverfahren, sowie Fragen der Finanzierung des Registers sowie die Verantwortlichkeiten für alle relevanten Teilbereiche eines Registers (Organisation, Betrieb, Qualitätsmanagement, Statistik, Finanzierung, Berichterstattung und Publikation, Datenschutz und rechtliche Fragen).

Die Entscheidung über die Umsetzung des Registers erfolgt nach Abschluss der Planungsphase. In der **Entwurfsphase** wird die Planung soweit konkretisiert, dass diese in Bezug auf Aspekte der Beauftragung, Beschaffung oder Implementierung nahtlos umgesetzt werden können. Hierzu gehört u. a., dass die zusammengestellten Variablen in ein logisches Datenmodell als Grundlage der Implementierung überführt werden müssen. Soweit möglich, sollte bei der Zusammenstellung der Variablen auf bereits bestehende (nationale und internationale) Datensätze zurückgegriffen werden. In Bezug auf die Erhebung sind Melde- wege, Zeitpunkte und Datenumfang festzulegen. In Bezug auf die identifizierenden Daten ist deren Verbleib (Registerzentrale, Meldezentren, Treuhänder) zu klären. Verträge für Melder und Vergütungsregelungen für Meldungen sind zu vereinbaren. Grundsätzlich sollte dabei ein auf die wesentlichen Registerziele bezogenes Konzept zum Management der Daten(qualität) definiert werden, das sich über alle Einzelschritte – Erhebung, Erfassung, Speicherung, Verteilung/Transport, Prüfung/Bereinigung, Aufbereitung, Auswertung und Ergebnisdarstellung – erstreckt. Überlegungen zu Datenschutz, Recht und Ethik begleiten den gesamten Prozess der Registerentwicklung. Es sollte weiterhin vorab geklärt werden, zu welchen Zeitpunkten Auswertungen zum Zweck der internen Qualitätssicherung oder der Ergebnispräsentation durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte festgelegt werden, welche Auswertungsmethodik für die Beantwortung vorab festgelegter Forschungsfragen angewendet werden soll. Um eine möglichst hohe Rekrutierungsquote zu erzielen, kann es sinnvoll sein, die Registerteilnehmer über mehrere Ebenen/Versorgungswege (z. B. Krankenhäuser, Arztpraxen, Apotheken) einzuschließen. Quantifizierbare Ziele für die Rekrutierung und das Follow-Up sollten explizit festgelegt werden. Schließlich sollte ein wissenschaftlich unabhängiges Advisory Board/Steering Committee eingerichtet werden. Es kann zur Sicherung der Qualität und zur Akzeptanz eines Registers beitragen. Die **Umsetzungsphase** beinhaltet verschiedene administrative Aufgaben zur Gewährleistung des Registerbetriebs. Die Aufgaben in der Umsetzungsphase reichen von der Anmietung von Räumlichkeiten und der Akquisition von Mitarbeitern über den Kauf von Hardware und der Realisierung einer Webanwendung bis zur Vertragsgestaltung mit den Erhebungszentren. Mit Abschluss der Entwicklung schließt sich neben Umsetzung und Betrieb eine kontinuierliche Weiterentwicklung des Registers an.

### Technische Organisation eines Registers

Im Registermanagement sind 5 Ebenen zu unterscheiden: Hardware, Software, IT-Management, operativer Betrieb und Ge-

schäftsführung. Die Konzeption sollte zwischen diesen Ebenen klare Schnittstellen vorsehen. Hiermit wird in mehrfacher Art und Weise die Nachhaltigkeit des Registers unterstützt:

- ▶ Der Registerbetrieb ist **unabhängig** von bestimmten IT-Komponenten und beauftragten Dienstleistern, da ein Wechsel auf jeder Ebene ohne Beeinträchtigung der Gesamtkonzeption möglich ist.
- ▶ Neue Komponenten können **flexibel** eingebunden und somit wachsende funktionale Anforderungen bedient werden.
- ▶ Auf jeder Ebene kann entsprechend dem Bedarf der Ausbau frei **skaliert** werden.
- ▶ Der Betrieb wird durch spezifische Lösungen auf jeder Ebene **sicher**.

Es ist sowohl denkbar, alle 5 Ebenen durch unterschiedliche Unternehmen und Einrichtungen als auch einen Registerbetrieb aus einer Hand zu realisieren. Mittelfristig wird sich vermutlich eher eine verteilte Umsetzung durchsetzen. Die Mengeneffekte auf einer Ebene heben dabei Reibungseffekte zwischen den Ebenen auf, sodass die Effizienz des Registerbetriebs steigt.

Eine eigenständige **Geschäftsführung** muss nicht für jedes einzelne Register gegeben sein. Wird sie als sinnvoll angesehen, vertritt die Geschäftsführung das Register nach außen und setzt Ziele nach innen um. Zu den **operativen Kernaufgaben** des Registerbetriebs zählen u. a. die Erstellung und Pflege der Erfassungs- und Präsentationsformulare, die Nutzerverwaltung, das Monitoring, Datenkontrolle, Datenprüfung und -korrektur, die Durchführung von Schulungen, das Mahnwesen, die Archivierung sowie die Erbringung der im Registerprotokoll vorgesehenen regelmäßigen Dienstleistungen wie ein Berichtswesen. Das **IT-Management** sollte in einer Hand liegen und über spezifische Fachkenntnisse in Management und Betrieb von rechnergestützten Anwendungssystemen im Gesundheitswesen verfügen. Ein Register sollte über 2 Server sowie weitere als Firewall eingesetzte Server verfügen. Ein Server stellt hierbei die Produktivumgebung bereit, während auf dem zweiten Server eine identische Umgebung als Sicherung für einen Ausfall des ersten Servers bereitgehalten wird.

### Auswertung

Die Auswertung von Primärdaten aus Registern unterscheidet sich hinsichtlich der anzuwendenden mathematisch statistischen Methoden generell nicht von Auswertungen anderer wissenschaftlicher Untersuchungen. Da Register häufig die Versorgungsroutine beobachten, kommt der Berücksichtigung potenziell konfundierender oder Effekt modifizierender Variablen in der Analyse stets eine hohe Bedeutung zu. Auch gelten die allgemeinen Empfehlungen zur Auswertung epidemiologischer Studien, wie sie in den GEP [5], GPP [7], oder im Memorandum III (Teil I) „Epidemiologische Methoden“ [8] formuliert sind. Register, insbesondere solche mit wiederholten prospektiven Datenerhebungen (Follow-Up) und Meldung über multiple Einrichtungen (multizentrisch) erfordern aufgrund der komplexen Datenstruktur jedoch besondere, multivariate Auswertungsmethoden. Oftmals sind spezifische Methoden zur Berücksichtigung fehlender Werte, zur Sensitivitätsanalyse und zur Adjustierung multipler inferenzstatistischer Testungen notwendig.

**Deskription.** Im Rahmen der Versorgungsforschung gehört die soziodemografische und klinische Beschreibung der im Register dokumentierten Fälle (Baseline-Beschreibung) sowie deren Be-

handlung und Outcome (Behandlungsergebnis) zu den primären Aufgaben eines Registers.

**Methoden der Adjustierung.** Bei Strukturungleichheit beobachteter Gruppen können die statistischen Ergebnisse gruppenvergleichender Analysen durch konfundierende bzw. Effekt modifizierende Variablen verzerrt werden. Zum Ausgleich potenziell bestehender Strukturungleichheiten sind für eine Auswertung (je nach a priori Analyseplan) unterschiedliche statistische Kontroll- und/oder Adjustierungsverfahren einschlägig. Die Güte einer Adjustierung ist von der a priori theorie- und empiriegeleiteten Auswahl und Erhebung relevanter potenziell konfundierender bzw. Effekt modifizierender Variablen sowie der Angemessenheit der methodischen Umsetzung der Adjustierungsverfahren abhängig. Über- und Unteradjustierung sind zu vermeiden.

**Modellierung longitudinaler Datenstrukturen.** Eine angemessene Auswertung wiederholt erhobener Daten muss die Abhängigkeit zwischen den Mehrfacherhebungen (Follow-Ups) berücksichtigen. Hierzu sind statistische Modelle für Messwiederholungen bzw. Time-to-Event Modelle geeignet.

Bei wiederholten Zwischenauswertungen oder statistischen Tests zwischen mehreren Registergruppen bzw. für eine Vielzahl von Outcomes soll – wo immer möglich und sinnvoll – die Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art durch entsprechende **Adjustierungsverfahren** kontrolliert werden, z. B. Bonferroni (Korrektur für multiples Testen). In Registern mit multizentrischer Meldestruktur sollten potenzielle Meldeeinrichtungseffekte (**Cluster-effekte**) (z. B. Kliniken/Praxen, Viel- vs. Wenigmelder) kontrolliert werden. Registerdaten können auch hypothesenfrei zur Ableitung von vorher nicht bekannten Zusammenhängen herangezogen werden. Dazu werden vermehrt Verfahren des **Data Mining** eingesetzt, die den Datenbestand systematisch mit Verfahren der Mustererkennung explorieren.

### Berichterstattung

Der wissenschaftliche Nutzen eines Registers manifestiert sich auch in der regelmäßigen und zeitaktuellen Kommunikation der Registerbefunde an alle Interessengruppen. So kann die Motivation sowohl der Meldeeinrichtungen als auch der Patientinnen und Patienten durch ein Feedback zum Registerverlauf entscheidend optimiert und aufrechterhalten werden. Diese Feedbacks können Online gestellt, per Newsletter oder auf Projekttreffen gegeben werden, aber auch in Form von Zentren- und Patientenberichten abgefasst sein. Mit relativ geringem Aufwand kann so die Entwicklung der Einschussraten des Registers bzw. jeder Meldeeinrichtung oder Kohorte mitgeteilt werden. Zur Wahrung einer möglichst hohen Qualität der Evidenz können auch Angaben zur Registerpopulation, zu Datenelementen und Datenquellen/Datenerhebung, zur Datenqualität und zur Analyse beitragen. Berichte zum Beobachtungsverlauf und Outcome im Register, pro Meldeeinrichtung oder auch auf Patientenebene sind wesentlich gezielter, erfordern jedoch deutlich höheren Aufwand.

*Das Berichtformat sollte sich dabei nach den Adressaten richten.* Dies können Auftraggeber, Meldeeinrichtungen, Patientinnen und Patienten, die Öffentlichkeit oder wissenschaftlich Interessierte sein.

**Rückmeldungen an die Meldeeinrichtungen** sollten sich nicht nur auf die Quantität und Qualität der eingelieferten Daten im Vergleich zu allen mitwirkenden Stellen beziehen, sondern

eventuell auch die Interessenlage der einliefernden Stellen und diesbezüglich auch inhaltliche Auswertungen berücksichtigen. Insbesondere bei „Qualitätsregistern“ haben Auswertungen in Verbindung mit einem „Benchmarking“ der beteiligten Stellen eine besondere Bedeutung. Diese sollten nach Möglichkeit den beteiligten Stellen einen strukturierten (indikatorbezogenen) Leistungsvergleich ermöglichen.

**Patienteninformation:** Führen Registerauswertungen zu einem für einzelne Patientinnen und Patienten potenziell relevanten Befund, der es erforderlich macht, diese Patientinnen und Patienten hierüber zu informieren, so kann eine Benachrichtigung der jeweiligen Behandler oder Daten liefernden Stellen bzw. bei entsprechender Vorabregelung auch des Betroffenen selbst unter Einschaltung der Treuhänderstellen erfolgen. Ggf. ist eine Ethik-Kommission in die Entscheidung über eine Patienteninformation einzubeziehen. Dies ist bei der Formulierung der Einwilligungserklärung zu berücksichtigen. **Öffentliche Mitteilungen:** Sofern die Fragen der Risiko-Stratifizierung zufrieden stellend beantwortet werden können, sollten grundlegende Auswertungsergebnisse von Registern für Zwecke der öffentlichen Information in geeigneter Weise zur Verfügung gestellt werden. Wesentliche Datenbestände von Registern sollten nach Abschluss der grundlegenden Prüfungen und Auswertungen in aggregierter Form auch für die **wissenschaftliche Öffentlichkeit** in entsprechender Form zugänglich gemacht werden, z. B. über Kongressbeiträge, Publikationen oder Jahresberichte. Die Überlassung von Registerdaten an entsprechende Wissenschaftler darf nur für die genehmigten Untersuchungszwecke erfolgen. Art und Umfang der Daten sowie Rechte und Pflichten des Empfängers der Daten sollten in einer schriftlichen Vereinbarung spezifiziert werden.

### Datenschutz, rechtliche und ethische Aspekte

Das Datenschutzgesetz schützt Teilnehmerinnen und Teilnehmer von Registern vor einer unzulässigen Verarbeitung oder Offenbarung ihrer persönlichen Daten und wahrt das Recht auf informelle Selbstbestimmung. Zusätzlich gelten bei der Sammlung medizinischer Daten, die als besonders sensibel betrachtet werden, je nach Umfeld verschiedene standesberufliche Rechte bzw. Pflichten (ärztliche Schweigepflicht, Krankenhausgesetze, Meldepflichten). Welche datenschutzrechtlichen Bestimmungen für das konkrete Registerprojekt gelten, hängt von der spezifischen Zielsetzung ab und muss mit den zuständigen Datenschutzkommissionen bzw. den Landesdatenschutzverantwortlichen abgestimmt werden. Auch ethische Aspekte spielen bei Registervorhaben eine Rolle. Vor Einrichtung eines Registers ist daher in vielen Fällen die Einholung eines Votums einer Ethik-Kommission empfehlenswert.

Datenschutzrechtliche Bestimmungen hängen wesentlich davon ab, ob aus den übermittelten und gespeicherten Daten ein Bezug zur Person ableitbar ist. Dementsprechend werden verschiedene Stufen der Datenhaltung unterschieden: Klartextspeicherung, Anonymisierung, Pseudonymisierung.

Dem Landesdatenschutzbeauftragten sollte ein **Datenschutzkonzept** vorlegt werden, in dem alle datenschutzrechtlichen Belange in Schriftform festgelegt werden. Es ist empfehlenswert, den zuständigen Datenschutzbeauftragten nicht nur in der Planungsphase des Registers, sondern auch im gesamten Verlauf aktiv in die Registeraktivitäten einzubeziehen. Das Datenschutzkonzept sollte dabei grundsätzlich jene Inhalte umfassen, die auch im Registerprotokoll festgehalten sind (s. oben). Die Zielsetzung und der erwartete Nutzen sind dabei von entschei-

dender Bedeutung. Die Patienteninformation und die Patienteneinwilligungserklärung sollten ebenfalls Teil des Datenschutzkonzepts sein. Zusätzliche sollten folgende Punkte angesprochen werden: *Angaben zur Anonymisierung/Pseudonymisierung, Datenübermittlung, Datenhaltung/-aufbewahrung, Datentreuhänder.*

**Patienteninformation und -einwilligung:** Aufgrund der in Deutschland bei wissenschaftlichen Forschungsregistern ohne spezifische gesetzliche Grundlage zumeist erforderlichen Einwilligung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer müssen diese

im Fall der Rekrutierung umfassend informiert werden und schriftlich ihr Einverständnis geben. Die Patienteneinwilligung besteht in der Regel aus 2 Teilen, einer Patienteninformation und einer Patienteneinwilligungserklärung. Die Patienteninformation soll Patientinnen und Patienten kurz und verständlich informieren. Für die Errichtung eines Registers in Deutschland empfiehlt sich dringend die **Einbeziehung einer Ethikkommission** in einem möglichst frühen Stadium, jedoch in jedem Falle vor dem operativen Start des Registers. Die Aufgabe der Ethikkommissionen ist es primär, die beteiligten Ärzte bezüglich des

Tab. 2 Checkliste Registerqualität.

Domäne	Item	Obligat
<b>Systematik und Angemessenheit</b>	Vorliegen eines Registerprotokolls	+
	Ableitung und Begründung der Fragestellungen sowie des erwarteten Nutzens	+
	Darstellung der Registerorganisation (Personal, Hard- und Software)	
	Wahrung der Patientenrechte und des Datenschutzes	+
	Darlegung des Registerdesigns	+
	detaillierte Beschreibung des Vorgehens bei der Gewinnung der Untersuchungseinheiten, Datenerhebung, Datenverarbeitung, statistische Analyse (Analyseplan) und Berichterstattung	+
<b>Standardisierung</b>	Einrichtung Advisory Board/Steering Committee	
	Festlegung von Standards („Standard Operating Procedures“)	+
<b>Validität der Stichprobengewinnung</b>	Definition und Operationalisierung der Kohorten, Expositionen, Ereignisse, Outcome und potenziell konfundierender und Effekt modifizierender Variablen	+
	Schulung/Überprüfung der Datenerhebung/-erfassung	+
	definierte Ein-/Ausschlusskriterien (Selektionsparameter)	+
<b>Validität der Datenerhebung</b>	Abschätzung der Vollzähligkeit bzw. Repräsentativität	+
	Abschätzung des Stichprobenumfangs/Effekts	
	Festlegung der Strategien zur Minimierung von Verzerrungen	+
	Darstellung der Vollständigkeit der Daten	+
	Darstellung der Vollständigkeit der Dokumentationszeitpunkte (Drop-out)	+
	Nachverfolgung	+ bei unvollständigen Meldungen
	eindeutige Identifikatoren (Zuordnung der Daten zu den Merkmalsträgern/ Ausschluss von Mehrfachregistrierungen)	+
Mehrfacheingabe der Daten	bei Nacherfassung (übertragender Dokumentation)	
<b>Validität der statistischen Analysen und Berichte</b>	Darlegung der Verteilungseigenschaften, Konkordanz, Plausibilität (Widerspruchsfreiheit)	+
	Monitoring/externe Audits	Wenn möglich
	interne Audits	+
	Darstellung des Patientenflusses	+
<b>Übergreifende Qualitätsanforderungen</b>	Darstellung des Verfahrens mit fehlenden Werten/Drop-out	+
	Darstellung der soziodemografischen und klinischen Merkmale sowie der relevanten Zielgrößen	+
	Darstellung von Präzisionsmaßen	+
	Prüfung der Strukturgleichheit (obligat bei internen und externen Vergleichen, Bildung von Kohorten)	+
	Adjustierung (Berücksichtigung potenziell konfundierender und den Effekt modifizierender Variablen)	+
	Adjustierung bei multipler inferenzstatistischer Testung Darstellung relativer und absoluter Effekte, adjustierter und unadjustierter Ergebnisse	+
	multivariate Modellbildung bei komplexen Fragestellungen	+
	Berücksichtigung der Zeitachsen bei Längsschnittregistern	+
	Kontrolle potenzieller Meldeeinrichtungseffekte (falls unterschiedliche Meldeeinrichtungen beteiligt sind)	+
	transparenter Umgang mit limitierenden Rahmenbedingungen	+
<b>Übergreifende Qualitätsanforderungen</b>	Akzeptanz bei Meldern und PatientInnen, Effizienz	
	Transparenz und wissenschaftliche Unabhängigkeit	+
	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit	+
	Aktualität	

Registers zu beraten. Hierdurch wird eine spätere Nutzung der Daten in ethisch einwandfreierweise unterstützt und auch Vertrauen seitens der Patientinnen und Patienten wie auch möglicher Finanzgeber und Förderer aufgebaut. Eine informelle Anfrage bei der zuständigen Ethikkommission unter Vorlage eines Datenschutzkonzepts sowie einer Beschreibung der wissenschaftlichen Fragestellung des Registers ist dabei häufig ausreichend.

### Kriterien zur Beurteilung der Qualität eines Registers

Register in der Versorgungsforschung unterscheiden sich maßgeblich in ihren Zielen, Fragestellungen und Zwecken und damit auch in ihrem Design, Erhebungsmethoden und -instrumenten sowie den statistischen Auswertungen. Da Register in der Versorgungsforschung mehrheitlich zur nicht-interventionellen Beobachtung der Versorgungsrealität eingesetzt werden – und eine Meldepflicht nur in Ausnahmesituationen implementiert werden kann, sind sie mit potenziell limitierenden Rahmenbedingungen und aufgrund ihrer langfristigen Auslegung insbesondere einem zeitlichem Wandel des Untersuchungsgegenstands konfrontiert. Die **Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität** eines Registers kann daher nur unter Berücksichtigung der Registerfragestellungen und -ziele innerhalb der gegebenen Rahmenbedingungen über einen zeitlichen Verlauf beurteilt werden.

Leitlinien zur qualitativen Evaluation von Registerdaten bzw. -projekten liegen bislang kaum vor [9] oder sind lediglich für spezifische Registertypen, z.B. epidemiologische Krebsregister publiziert worden. Generell sind die international akzeptierten Standards für epidemiologische Studien [5,7] und Post-Authorisation Studies [10] auch zur Beurteilung der Qualität von Registern geeignet.

**Wissenschaftliche Qualitätskriterien:** Die wissenschaftliche Qualität empirischer Analysen ist ein multidimensionales Konstrukt, welches sich auf das Ausmaß der Güte in den obligaten Kriteriums-bereichen Systematik und Angemessenheit (in Planung und Durchführung) sowie Validität der Stichprobengewinnung, der Datenerhebung, der erhobenen Daten, der statistischen Analyse und der Berichterstattung bezieht.

Bereichsspezifische Indikatoren zur Beurteilung der Registerqualität sind in der ausführlichen Darstellung beschrieben und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. In ihrer Gesamtheit erlauben sie eine Abschätzung des erreichten Ausmaßes der wissenschaftlichen Qualität eines Registers. Die Relevanz jedes Indikators eines Qualitätsbereichs ist unter Berücksichtigung der Ziele, Fragestellungen und der gegebenen Rahmenbedingungen zu prüfen.

### Schlussbemerkungen zum Memorandum III (Teil 2)

Das Memorandum III versteht sich als „Work in Progress“. Das hier vorliegende Memorandum in der Kurzform ist für sich eigenständig. Die Erarbeitung der methodischen Prinzipien erfolgte in einem mehrstufigen, standardisierten Delphi-Prozess zunächst innerhalb der gebildeten Arbeitsgruppen unter Federführung der jeweiligen AG-Sprecherinnen und Sprecher und danach in Abstimmung mit den Mitgliedern des DNVF. Koordiniert wurde der gesamte Abstimmungsprozess durch eine Steuerungsgruppe, deren Mitglieder die Herausgeber der vorliegenden Publikation sind. Die in Folgeausgaben dieser Zeitschrift separat

publizierten Publikationen zu den Themen des Memorandums repräsentieren den Konsens der interdisziplinären Arbeitsgruppen des DNVF. Es ist geplant, im Teil 3 des Memorandums III weitere Themenbereiche folgen zu lassen. In Vorbereitung befindlich sind die Themen Patientenzufriedenheit, qualitative Methoden sowie die Erhebung und Auswertung von Patienteninformationen. Auch diese Themen werden wie die des vorliegenden Memorandumsteils, durch offene interdisziplinäre Arbeitsgruppen des DNVF erstellt und mit den Mitgliedern des DNVF abgestimmt.

### Fazit

Die Beurteilung der Qualität eines Registers ist ebenso komplex und multidimensional wie der Untersuchungsgegenstand – die Versorgungsrealität. In der Versorgungsforschung ist die erreichbare Registerqualität maßgeblich von der Akzeptanz bei den Patientinnen und Patienten und meldenden Einrichtungen abhängig. Ohne diese sind Vollständigkeit, Vollständigkeit und Datenvalidität kaum zu erreichen.

Die Qualität eines Registers ergibt sich somit nicht allein aus der Erfüllung einzelner Qualitätsindikatoren, vielmehr sind Interaktionen multipler Indikatoren entscheidend für die Qualität. Einschränkungen in einzelnen Qualitätsbereichen sind stets auf Relevanz sowie auf Richtung und Ausmaß einer potenziellen Verzerrung der Registerbefunde insgesamt zu beurteilen. Die Herausforderung ist es, potenzielle Einflüsse zu identifizieren und Strategien zur Anpassung des Registers zu entwickeln bzw. diese erfolgreich zu implementieren. Nur so ist eine kontinuierliche Sicherung und Optimierung der Registerqualität zu gewährleisten (s. [Tab. 2](#)).

### Literatur

- 1 Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer EAM et al. Memorandum III: Methoden für die Versorgungsforschung (Teil 1). Gesundheitswesen 2009; 71: 505–510
- 2 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford, Oxford University Press; 2005
- 3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0 vom 12.10.2009 Köln; 2009
- 4 Krauth C, Hessel F, Hansmeier T et al. Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation: ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG Med). Gesundheitswesen 2005; 67: 736–746
- 5 Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). 2008; <http://www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/GEP%20mit%20Ergaenzung%20GPS%20Stand%2024.02.2009.pdf>
- 6 Last JM. A Dictionary of Epidemiology. In: Last JM SR, Harris SS, editor. New York, New York Oxford University Press; 2000
- 7 ISPE. International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Cited; Available from: [http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm)
- 8 Glaeske G, Augustin M, Abholz H et al. Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. Gesundheitswesen 2009; 71: 685–693
- 9 Glicklich R. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2007; <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=12>
- 10 Leiner F, Haux R. Systematic planning of clinical documentation. Methods Inf Med 1996; 35 (1): 25–34