



IMPULSPAPIER: EVIDENZ IN DER DIGITALEN MEDIZIN

Autoren:

Anne Kilburg, Lars Masanneck, Johannes Knitza, Alexander Leber, Tjalf Ziemssen, Konstanze Betz, Filippo Martino

EINLEITUNG

In den letzten zehn Jahren ist der digitale Gesundheitsmarkt rasant gewachsen und digitale Gesundheitsprodukte und -lösungen halten mittlerweile Einzug in die Patient:innenversorgung. Mit Hilfe von digitalen Versorgungsmodellen und -lösungen können chronische und akute Krankheiten behandelt, Veränderungen des Gesundheitszustands diagnostiziert oder Patient:innen bei gesundheitsförderndem Verhalten unterstützt werden. Dabei lassen sich digitale Produkte und Versorgungskonzepte in nahezu jedem medizinischen Fachgebiet identifizieren, so dass sich insbesondere für Krankheiten mit hoher Krankheitslast in den Industrieländern eine Vielfalt an Lösungen etabliert hat. Eine zunehmende Bereitschaft zur Nutzung digitaler Produkte im Gesundheitswesen ist auf Seiten der Patient:innen und der Leistungserbringer:innen zu beobachten, auch wenn digitale Technologien in der Medizin noch nicht flächendeckend eingesetzt werden.

Die aktuellen Entwicklungen zeigen, dass sowohl die Akzeptanz bei Patient:innen und Leistungserbringer:innen als auch die Erstattung essenzielle Faktoren für die weitere Professionalisierung, flächendeckende Nutzung und Implementierung digitaler Technologien im Gesundheitswesen sind. Wissenschaftliche Evidenz kann eine notwendige Akzeptanz nach-

haltig fördern und bildet die Grundlage für eine professionelle und glaubhafte Auseinandersetzung mit dem Thema Digital Health.

Die Bewertung digitaler Versorgungskonzepte und -produkte stellt die Wissenschaft hierbei jedoch vor neue Herausforderungen, da sie grundlegend andere Eigenschaften aufweisen als die „klassischen“ Interventionen, wie Arzneimittel oder analoge Medizinprodukte.

Aus diesem Grund müssen traditionelle Evidenzstandards, Evaluationskonzepte und Studiendesigns hinterfragt und gegebenenfalls neu ausgerichtet und gestaltet werden. Dabei gilt es nicht, Evidenzstandards „aufzuweichen“, sondern bestehende Ansätze und Modelle weiterzuentwickeln. Die Methodenwahl zur Evidenzgenerierung sollte sich an der Hauptfunktion und den intendierten Behandlungszielen der jeweiligen digitalen Technologie ausrichten. Differenzierte Evidenzstandards sind wichtig, um evidenzbasierte digitale Medizin zu gewährleisten und einen erheblichen Mehrwert für die evidenzbasierte Produktentwicklung, ihre Finanzierung und -anwendung im Behandlungsalltag im Bereich der digitalen Medizin zu leisten.

DIAGNOSTIK

Durch die Niedrigschwelligkeit bieten digitale Angebote neue Möglichkeiten für weitere diagnostische Herangehensweisen. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen, die häufig mit unspezifischen Symptomen einhergehen und auch von Fachärzten schwer zu diagnostizieren sind, besteht großes Potential, Expertise verfügbar zu machen. Aber auch bei häufigen Erkrankungen entstehen durch den immanenten Fachärztemangel lange Wartezeiten und folglich irreversible Schäden bei Patient:innen. Dass digitale Messungen dazu beitragen können, konventionelle diagnostische Kapazitäten effizienter einzusetzen, wurde dabei bspw. in der Covid-19 Pandemie unter Beweis gestellt (Shandhi et al., 2022). Symptom-Checker ermöglichen eine erste Einschätzung binnen weniger Minuten und sind permanent und ortsunabhängig nutzbar,

wobei solche Tools aktuell noch geringe Genauigkeit aufweisen und Fehldiagnosen fatale Folgen für Patient:innen haben können (Wallace et al, 2022). Qualitativ hochwertige und unabhängige Validierungsstudien in diesem Feld sind rar, jedoch im Sinne der Qualitätssicherung dringend notwendig. Vorreiter in Sachen Digitalisierung ist hier die Radiologie (Lancet Digital Health DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00230-8), bei der mittels digitaler Anwendungen ebenfalls erhebliche Effizienzsteigerungen und Entlastung des ärztlichen Personals schon heute möglich sind. Die kontinuierliche Weiterentwicklung entsprechender digitaler Anwendungen stellt die Evidenzgenerierung auch hier vor neue Herausforderungen und wirft neue Fragen der Verantwortung und Haftung auf.

MONITORING

Digitale Tools erleichtern zunehmend das Monitoring von Patient:innen außerhalb der Arztpraxis und erlauben die kontinuierliche Messung relevanter Symptome oder Vitalparameter, z. B. über Wearables. Erste Digitale Gesundheitstechnologien bzw. Wearables haben dabei bereits Einzug in qualifizierte wissenschaftliche Konsenspapiere gefunden, wie bspw. in der Kardiologie (Duncker et. al., 2022; Svennberg et al., 2022). Aktuell steht dabei Evidenz und umfassende Erfahrung zur langfristigen Implementierung und Wirksamkeit in der klinischen Praxis noch aus. Dass regulatorische Organe wie die European Medicines Agency (EMA) längst erste digitale Biomarker als Endpunkte von Interventionsstudien, z. B. bei Duchenne Muskeldystrophie, zugelassen haben (Servais et al.,

2021; European Medicine Agency, 2023), zeigt allerdings, wie Digitale Gesundheitstechnologien auch in komplexeren Bereichen des Gesundheitssystems zunehmend geschätzt werden. Da mittlerweile auch Daten aus der alltäglichen Verwendung von Konsumenten-Endgeräten (bspw. Smartphones) zum Monitoring von Körperfunktionen herangezogen werden (Lam et al., 2021), bleibt auch in Zukunft die Forderung nach ausreichender Validierung essentiell. Um in Zukunft digitale Biomarker gut validiert und effizient in die breitere Versorgung bringen, sollten Anforderungen und Best-Practice Vorgaben unter Beteiligung aller Stakeholder interdisziplinär ausgearbeitet werden.

THERAPIE

Hinsichtlich digitaler Therapiemöglichkeiten ist zunächst festzuhalten, dass eine heutige breite und unklare Definition solcher Therapien klare Strategien zur Generierung von Evidenz erheblich erschweren. So ist einerseits die Abgrenzung zu den oben genannten Bereichen Diagnostik und Monitoring in digitalen Lösungen aktuell oft fließend, was das Herausarbeiten von therapeutischen Effekten verkomplizieren kann. Andererseits können digitale Lösungen mittlerweile mitunter in multimodale Therapiekonzepte eingebunden werden (Limmroth et al., 2019), wobei auf dem Kontinuum von analogen über hybride zu rein digitalen Therapieansätzen unterschiedliche Rahmenbedingungen für Evidenznachweise zu beachten sind. Dabei können mögliche Therapieeffekte digitaler Therapeutika sehr vielfältig sein und neben üblicheren Outcomes auch andere Effekte umfassen. Für Studien, welche Konzepte wie

bspw. medizinische Teilhabe, Strukturverbesserungen oder Patient:innen-Empowerment messen sollen, existiert bei vielen Beteiligten aber weiter Unsicherheit bezüglich einer bestmöglichen Umsetzung. Durch die Eigenschaften einer remote-care Behandlung könnten digitale Therapien darüber hinaus vor allem am Übergang zwischen stationärer und ambulanter Versorgung interessant sein, was gute intersektorale Zusammenarbeit notwendig macht. Zukünftige Empfehlungen für die Erbringung von Evidenz in diesem Kontext sollten daher die Vielseitigkeit digitaler Therapeutika berücksichtigen und angepasste Lösungen präsentieren (Guo et al., 2020). Dabei muss unserer Auffassung nach, die wissenschaftliche Integrität auch in der digitalen Medizin weiterhin an erster Stelle stehen.

ZUGANG ZUR VERSORGUNG

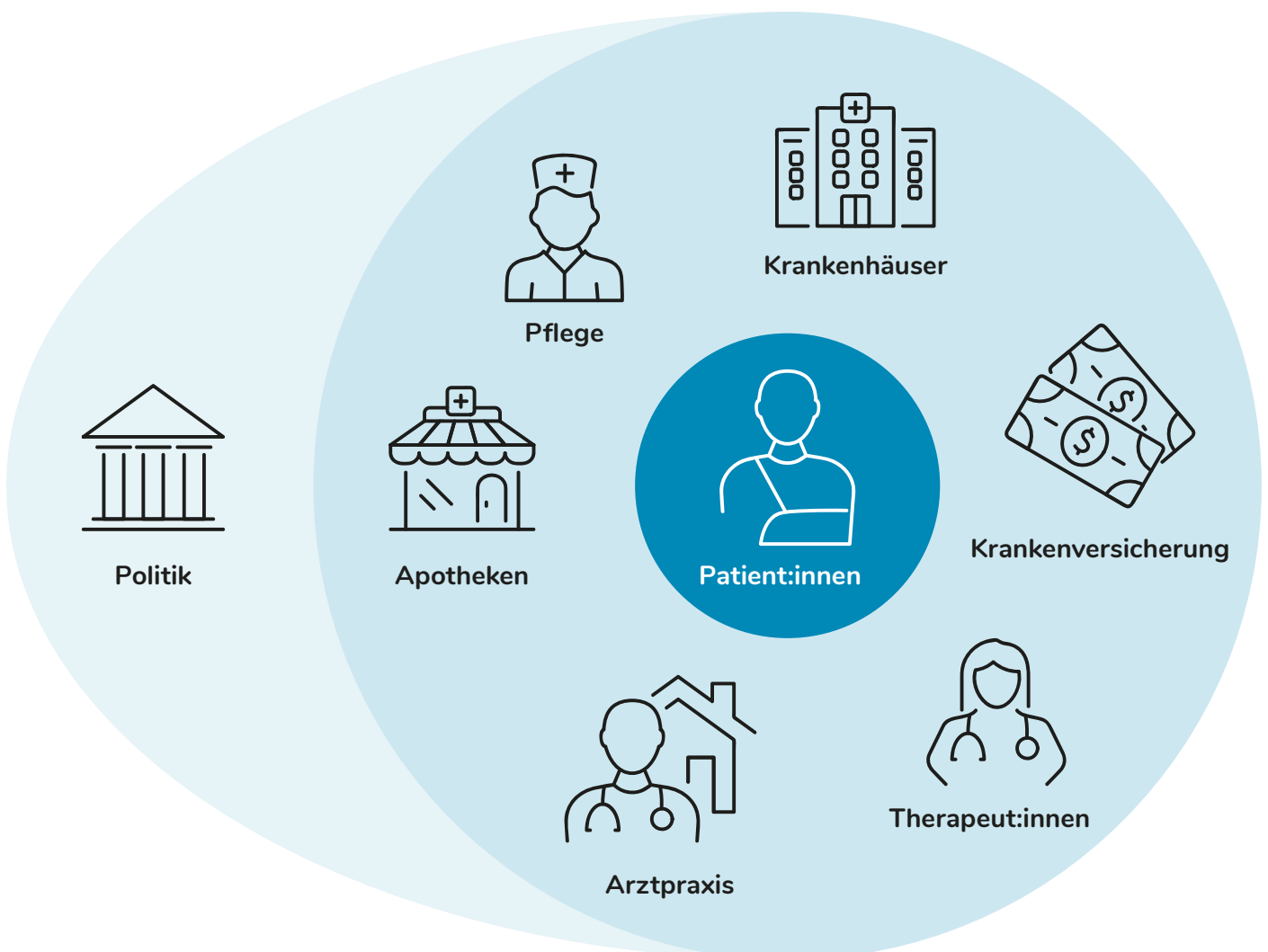
Zur Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen und evaluierten Gesundheitsversorgung müssen die verschiedenen Maßnahmen sektorenübergreifend aufeinander abgestimmt und an Versorgungszielen ausgerichtet sein (Boywitt, D. et al., 2022).

Inwieweit Digitale Gesundheitstechnologien tatsächlich genutzt werden und eine Verbesserung der Patient:innenversorgung erreichen, hängt von vielen Faktoren ab. Der Zugang zu Medizinprodukten nach der Medical Device Regulation (MDR) erfordert zunächst das Erfüllen der regulatorischen Bedingungen und die Zulassung nach MDR. Darüber hinaus muss sichergestellt sein, dass die Technologie im Rahmen der Kostenträger wie beispielsweise der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) finanziert wird. Dies betrifft sowohl die Technologie selbst, aber auch die damit verbundenen Leistungen der Leistungserbringer:innen sowohl im ambulanten als auch stationären Sektor. Selbst wenn die Finanzierung und Leistungserstattung gewährleistet ist, bedeutet dies nicht, dass die Technologie im Behandlungsalltag tatsächlich genutzt wird.

Um den Versorgungsnutzen (medizinisch und ökonomisch) bestimmen zu können, braucht es eine systemische Perspektive, denn es stellt sich die Frage, wer eigentlich der oder die

Nutzende und wer Nutznießer:in der Technologie ist. In der Regel stehen Patient:innen im Zentrum der Nutzenbetrachtung. Im Ökosystem der Patient:innen finden sich darüber hinaus eine Reihe weiterer wichtiger Stakeholder, die vom Nutzen der Technologie überzeugt sein müssen, um sie entweder zu finanzieren oder im Praxisalltag einzusetzen. Dabei kommt es darauf an, um welche Technologie es sich handelt, und an welcher Stelle des Care Kontinuums sie genutzt wird.

Health Technology Assessment Frameworks, die klassischer Weise in der (Kosten-)Nutzen- Bewertung von Arzneimitteln zur Erstattung ihren Einsatz finden, werden zunehmend adaptiert für die (Kosten-) Nutzen-Bewertung von Digitalen Gesundheitstechnologien. Sie definieren Evidenzkriterien, die zum Teil neben den technischen, klinischen und ökonomischen Kriterien auch «usability» und «accessibility» berücksichtigen (z. B., Haverinen, J., et al., 2019., NICE Evidence standards framework for digital health technologies, 2021). Als Evidenzstandard gelten nach wie vor zumeist randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die häufig wenig über den tatsächlichen Nutzen im klinischen Behandlungsalltag aussagen, da sie unter experimentellen Bedingungen in einer ausgewählten Patient:innenpopulation durchgeführt werden. Zunehmend findet Real-world Evidence (RWE) Einzug in der Nutzenbewertung, ist aber längst noch nicht Goldstandard.



KERNTHESEN

Die Evaluation digitaler Versorgungskonzepte und Produkte birgt Herausforderungen, da sie andere grundlegende Eigenschaften aufweisen als die „klassischen“ Interventionen, wie Arzneimittel oder analoge Medizinprodukte.

Digitale Diagnostik ermöglicht Patient:innen eine dezentrale niedrigschwellige Abklärung von Symptomen und Ärzt:innen Zeitersparnis, gezieltere Therapieempfehlungen und Hilfestellung im Alltag.

Digitale Therapeutika sind häufig Teil von multimodalen Therapiekonzepten und dabei sehr heterogen, was sich in angepassten Evaluationskriterien widerspiegeln sollte. Vielfältige und mitunter neue Therapieeffekte digitaler Therapeutika machen eine Auseinandersetzung mit neuen Studiendesigns und –endpunkten notwendig.

Die Nutzendefinition und -bewertung digitaler Versorgungskonzepte gewinnt zunehmend an Bedeutung und muss systemisch anstatt sektoral gedacht werden. Die Definition von Standards für Real-World Evidence unter Einbeziehung patientenrelevanter medizinischer und ökonomischer Aspekte spielt dabei eine wichtige Rolle.

Traditionelle Evidenzstandards, Evaluationskonzepte und Studiendesigns müssen hinterfragt und gegebenenfalls neu ausgerichtet und gestaltet werden, um Stärken aber auch Schwächen der Digitalen Medizin entsprechend abzudecken und fundiert zu erfassen.

AUSBLICK UND NEXT STEPS

In der Summe führen die genannten Herausforderungen dazu, dass das schon heute vorhandene Potential digitaler Therapien aufgrund fehlender Rahmenbedingungen häufig nicht oder nur zögerlich ausgeschöpft wird. Unklare, unzeitgemäße oder fehlende Vorgaben seitens regulatorischer und fachspezifischer Organe verhindern die zügige und effektive Durchführung wissenschaftlicher Studien, welche für die Abschätzung von Effekten unersetzlich bleiben. Wir setzen uns daher für klare Definitionen, Richtlinien und Empfehlungen ein, welche allen Beteiligten Orientierung und Hilfestellung bei der Bewertung solcher digitalen Werkzeuge geben. Durch Empfehlungen zur Veröffentlichung von Sicherheits- und Effektivitätsdaten sollte es für medizinisches Fachpersonal und Patient:innen außerdem möglich werden, Effekte einer möglichen digitalen Therapie transparent abschätzen zu können. Auch werden neue Richtlinien benötigt, welche auf neue Herausforderungen Algorithmen-getriebener Therapeutika eingehen. So sollte im Sinne von Equity und Gerechtigkeit sichergestellt werden, dass ein Model auf einer für das zu erwartende Patient:innenkollektiv repräsentativen Gruppe trainiert wurde

und die 'Blackbox' in eingesetzten Machine Learning Ansätzen nicht einzelne Gruppen diskriminiert. Aus unserer Sicht wären all dies essentielle Schritte um einerseits das Schaffen von Evidenz, andererseits aber auch das Vertrauen in digitale Therapien, und somit in ein modernes Gesundheitswesen, nachhaltig zu stärken.

Um diese Prozesse maßgeblich zu unterstützen, erfolgte die Gründung der Arbeitsgruppe „Evidenz und Wissenschaft in der Digitalen Medizin“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Digitale Medizin e.V. (DGDM). Die Arbeitsgruppe wird sich zunächst mit der Entwicklung eines Standardset von Outcomesmeasures zur Evaluation von Wirksamkeit und Effektivität digitaler, hybrider Versorgungskonzepte beschäftigen. Als medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft ist es uns ein Anliegen sich gemeinsam mit universitären Einrichtungen, wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und anderen (Fach-) Gesellschaften auszutauschen und fundierte Empfehlungen zu erarbeiten.

ÜBER DIE DGDM

Die Deutsche Gesellschaft für Digitale Medizin e.V. (DGDM) ist eine medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft, die sich der Förderung von Wissenschaft, Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Digitalen Medizin und ihrer Entwicklung als zukunftsorientierte Ergänzung der medizinischen Tätigkeiten verschrieben hat. Die DGDM fördert die wissenschaftlich fundierte Aus-, Fort- und Weiterbildung in Studium, Klinik und Praxis in Form wissenschaftlicher Programme, Veranstaltungen und Informationen auf dem Gebiet der Digitalen Medizin.

Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die Gesellschaft verfolgt ihre Ziele insbesondere durch die Vereinigung der auf dem Gebiet der Digitalen Medizin tätigen Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen, sowie auch Studierende der Medizin, Auszubildende und Angehörige nichtärztlicher Fachberufe im Gesundheitswesen, die ein praktisches oder wissenschaftliches Interesse an der Digitalen Medizin haben. Die DGDM wurde im November 2020 gegründet und ist als gemeinnütziger Verein mit Sitz in Berlin eingetragen.

REFERENZEN

Boywitt, D., Klakow-Franck, R. & Heidecke, CD. Qualität in der Gesundheitsversorgung sichern und weiterentwickeln: Maßnahmen und Perspektiven. Bundesgesundheitsbl 65, 270–276 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03488-0>

How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. Emma Svennberg, Fleur Tjong, Andreas Goette, Nazem Akoum, Luigi Di Biase, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Haran Burri, Giulio Conte, Jean Claude Deharo, Thomas Deneke, Inga Drossart, David Duncker, Janet K Han, Hein Heidbuchel, Pierre Jais, Marcio Jansen de Oliveira Figueiredo, Dominik Linz, Gregory Y H Lip, Katarzyna Malaczynska-Rajpold, Manlio F Márquez, Corrette Ploem, Kyoko Soejima, Martin K Stiles, Eric Wierda, Kevin Vernooy, Christophe Leclercq, Christian Meyer, Cristiano Pisani, Hui Nam Pak, Dhiraj Gupta, Helmut Pürerfellner, H J G M Crijns, Edgar Antezana Chavez, Stephan Willems, Victor Waldmann, Lukas Dekker, Elaine Wan, Pramesh Kavour, Mohit K Turagam, Moritz Sinner; EP Europace, Volume 24, Issue 6, June 2022, Pages 979–1005, <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>

European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Draft Qualification Opinion for Stride velocity 95th centile as primary endpoint in studies in ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy studies, published on 20 February 2023 at <https://www.ema.europa.eu/>

Guo C, Ashrafian H, Ghafur S, Fontana G, Gardner C, Prime M. Challenges for the evaluation of digital health solutions—A call for innovative evidence generation approaches. npj Digit Med. 27. August 2020;3(1):1–14. doi: 10.1038/s41746-020-00314-2

Haverinen, J., Keränen, N., Falkenbach, P., Majjala, A., Kolehmainen, T., & Reponen, J. 2019. „Digi-HTA: Health technology assessment framework for digital healthcare services.“ Finnish Journal of EHealth and EWelfare 11 (4): 326-341.

Lam KH, Twose J, McConchie H, Licitra G, Meijer K, de Ruiters L, u. a. Smartphone-derived keystroke dynamics are sensitive to relevant changes in multiple sclerosis. Eur J Neurol. Februar 2022;29(2):522–34. doi: 10.1111/ene.15162. PMID: 34719076

Limmroth V, Hechenbichler K, Müller C, Schürks M. Assessment of Medication Adherence Using a Medical App Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta-1b: Pilot Digital Observational Study (PROmyBETAapp). Journal of Medical Internet Research. 29. Juli 2019;21(7):e14373. doi: 10.2196/14373.

National Institute for Health and Care Excellence. 2019. Evidence standards framework for digital health technologies: user guide. 1. March. Available at www.nice.org.uk. Zugriff am 15. October 2022.

Servais L, Camino E, Clement A, McDonald CM, Lukawy J, Lowes LP, u. a. First Regulatory Qualification of a Novel Digital Endpoint in Duchenne Muscular Dystrophy: A Multi-Stakeholder Perspective on the Impact for Patients and for Drug Development in Neuromuscular Diseases. DIB. 2021;5(2):183–90. doi: 10.1159/000517411. PMID: 347230711. doi: 10.1038/s41746-022-00672-z

Shandhi MMH, Cho PJ, Roghanizad AR, Singh K, Wang W, Enache OM, u. a. A method for intelligent allocation of diagnostic testing by leveraging data from commercial wearable devices: a case study on COVID-19. npj Digit Med. 1. September 2022;5(1):1–13.

Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, u. a. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. EP Europace. 1. Juni 2022;24(6):979–1005.1.

Wallace W, Chan C, Chidambaram S, Hanna L, Iqbal FM, Acharya A, u. a. The diagnostic and triage accuracy of digital and online symptom checker tools: a systematic review. npj Digit Med. 17. August 2022;5(1):1–9. doi: 10.1038/s41746-022-00667-w