

# AUFWANDS- UND KOSTEN-KALKULATION FÜR EINE PLACEBO- UND PHARMAKOTHERAPIE-KONTROLLIERTE STUDIE ZUM NACHWEIS DER WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT EINER PSYCHOTHERAPIE: DIE PERSPEKTIVE DER FORSCHUNGSPRAXIS

Estimation of Performances and Costs of a Clinical Trial to investigate the Efficacy and Safety of Psychotherapy compared to Control Treatment and Drug Therapy: A Research Organisation's Perspective

***Ralf Kohnen und Claus R. Heinrich***

## **Zusammenfassung**

Überzeugende kausale Belege für die Wirksamkeit der Psychotherapie liegen aus randomisierten klinischen Studien weder für die in den Psychotherapie-Richtlinien 1999 anerkannten wissenschaftlichen psychotherapeutischen Verfahren und noch weniger für nicht-erkannte psychotherapeutische Verfahren in erforderlichem Umfang vor. Um die erforderlichen organisatorischen und finanziellen Ressourcen für die Durchführung konfirmatorischer Studien im Bereich der Psychotherapie-Forschung abschätzen zu können, weder in diesem Betrag Aufwand und Kosten aus der Sicht eines privat organisierten Auftragsforschungsinstitut dargestellt. Dabei wird vorausgesetzt, dass solche Studien gleichen Standards wie Arzneimittelprojekten folgen (ICH-GCP). Als Beispiel für die Berechnungen des Forschungsaufwandes wird eine prospektive, randomisierte, multizentrische, dreiarmige Studie bei Patienten mit einer handlungsbedürftigen depressiven Episode gewählt, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer verhaltenstherapeutischen Psychotherapie mit einer adäquaten Pharmakotherapie und Kontrollbehandlung („clinical management“) in einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen verglichen werden. Bei einer angenommenen Fallzahl von insgesamt 300 Patienten und 75 weiteren Patienten mit vorzeitigem Studienende werden bei niedrigen Kostenpauschalen Gesamtkosten von DM 2,8 Millionen und Fallkosten von DM 9400,- errechnet. Möglichkeiten zur Kostenminderung werden unter Berücksichtigung alternativer Organisationsmodelle diskutiert. Die vorgelegten Kostenschätzungen sollen eine weiterführende über Massnahmen zur Evaluation der Wirksamkeit von psychotherapeutischen Verfahren ermöglichen und dazu beitragen, erste Studien zu initiieren.

**Schlüsselwörter** Psychotherapie - Arzneimitteltherapie - Verhaltenstherapie - Randomisierte Studie - Klinische Forschung

## **1. Einführung**

Das am 16. Juni 1998 verabschiedete und am 1. Januar 1999 in Kraft getretene „Psychotherapeuten-Gesetz“ nennt als entscheidende Voraussetzung für die Zulassung zur vertragsärztlichen Versorgung einer Psychotherapie die „wissenschaftliche Anerkennung“, über die ein unabhängiger wissenschaftlicher Beirat entscheiden soll (§ 11). In den „Richtlinien des Bundes-

## **Summary**

Estimation of psychotherapy is still not convincingly or at least not sufficiently proven by randomised clinical trials, neither for methods accepted in the German psychotherapy guidelines (1999) nor for those excluded. To allow to assess the organisational and financial resources which are required for confirmatory clinical trials in psychotherapy, performances and associated costs are described from the perspective of a private contract research organisation (CRO). The same standards of good clinical practice (ICH-GCP) as in drug trials are presupposed. As an example, a prospective, randomised, multicentric, 3-armed study in patients with a depressive episode was chosen, wherein efficacy and safety of cognitive behaviour therapy is to be compared to an adequate drug therapy and a control treatment („clinical management“). Treatment duration is 12 weeks. With a presumed sample size of 300 patients who complete the trial and 75 patients who are not evaluable for efficacy and applying low flat rates for required performances costs are estimated to DM 2.8 Millions for the whole trial or DM 9.400 per patient. Alternative organisational models with reduced costs compared to the engagement of a CRO are discussed. These cost estimates should contribute to the discussion how efficacy of psychotherapeutic approaches may be convincingly evaluated but may also help to initiate forthcoming clinical trials in this field.

**Keywords** Psychotherapy - drug therapy - behavior therapy - randomised trial - clinical research

ausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Durchführung der Psychotherapie“ (Psychotherapie-Richtlinien, 11. Dezember 1998) wird eine Dichotomie aufgemacht zwischen wissenschaftlich anerkannten Verfahren (tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie / analytische Psychotherapie sowie Verhaltenstherapie) und weiteren Verfahren, die derzeit die erforderlichen Kriterien (noch) nicht erfüllen (Gesprächspsychotherapie, Gestalttherapie, Transaktionsanalyse u.a.m., Anhang 1 der Psychotherapie-Richtlinien). Dabei sind vier Kriterien für die wissenschaftliche Anerkennung genannt (Teil B.I.3): Neben der positiven Begutachtung durch den wissenschaftlichen Beirat und der Erfüllung methodischer und auf die Ausbildung bezogener Kriterien werden empirische Nachweise zur Wirksamkeit einer Psychotherapie gefordert (B.I.3.2): „Nachweis der erfolgreichen Anwendung an Kranken überwiegend in der ambulanten Versorgung über mindestens 10 Jahre durch wissenschaftliche Überprüfung (Stellungnahme aus der Psychotherapieforschung unabhängiger Einrichtungen, Evaluation von Behandlungen und langfristigen Katamnesen, Literatur)“ (Ascher und Grob 2000, S. 191).

Bereits im Jahre 1996 hat die DGPPN in einem Memorandum darauf hingewiesen, dass der Stand der Evaluationsforschung im Bereich der Psychotherapie als unzureichend betrachtet werden muss; das betrifft auch die wissenschaftlich anerkannten Verfahren. Eine entscheidende Ursache für das Forschungsdefizit liegt darin, dass erforderliche Forschungsmaßnahmen zum Nachweis der Wirksamkeit und Beschreibung der Risiken einer Psychotherapie nicht in ausreichendem Maße finanziell gefördert werden. Um das „ausreichende Maß“ zu definieren, sind Informationen darüber erforderlich, welcher Aufwand und welche Kosten im Zusammenhang mit Studien zum Nachweis der Wirksamkeit einer Psychotherapie in der Behandlung eines fest umschriebenen Störungsbildes zu erwarten sind. In diesem Beitrag wird eine solche Aufwands- und Kostenschätzung beispielhaft vorgelegt. Die Autoren sind Mitglieder eines privaten „Auftragsforschungsinstitutes“ (Contract Research Organisation, CRO), das primär im Auftrag der pharmazeutischen Industrie Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien für Medikamente durchführt, wobei gelegentlich psychotherapeutische Behandlungen zu Vergleichszwecken mitgeführt werden.

Prämisse dieses Beitrages ist, dass für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines psychotherapeutischen Verfahrens in der Behandlung eines fest umschriebenen Störungsbildes grundsätzlich die gleichen Richtlinien anzuwenden sind wie für entsprechende Fragestellungen bei einem Medikament. Deshalb wird das Modell einer Kurzzeittherapie verwendet, das in der Medikamentprüfung vorherrscht. Für die Untersuchung von Medikamenten gibt es weltweit harmonisierte Durchführungs-, aber auch Planungsstandards, die in den Richtlinien der „Guten Klinischen Praxis“ (Good Clinical Practice, GCP) verbindlich vorgegeben sind. Eine *Conditio sine qua non* ist die Einhaltung ethischer Grundsätze klinischer Forschung der „Deklaration von Helsinki (1964, letzte Anpassung in Edinburgh 2000). Ganz allgemein werden durch diese Richtlinien zwei Ziele verfolgt:

die Interessen der Patienten zu schützen (z.B. Datenschutz, Vermeidung oder maximale Eingrenzung von Risiken) und die Qualität einer Studie im Hinblick auf die Validität der erhobenen Daten zu gewährleisten. Praktisch gesehen bedeutet die Qualitätsanforderung eine massive Erhöhung des Organisationsaufwandes (z.B. Abgleich von Forschungsdaten mit Daten aus den Patientenakten durch sog. klinische Monitore) und damit der Studienkosten.

Diese Prämisse wird sicherlich kontrovers diskutiert. Ein Hauptargument dürfte sein: Während eine medikamentöse Therapie in Studien und in der klinischen Praxis über viele Patienten vereinheitlicht werden kann, ist Psychotherapie sehr viel stärker individuell ausgerichtet. Für die Zwecke dieses Beitrages reicht diese Vereinfachung aus, möglicherweise notwendige komplexere Designs bedeuten voraussichtlich höhere Fallzahlen und/oder höheren Forschungsaufwand.

## 2. Exemplarisches Studienkonzept

### 2.1 Design

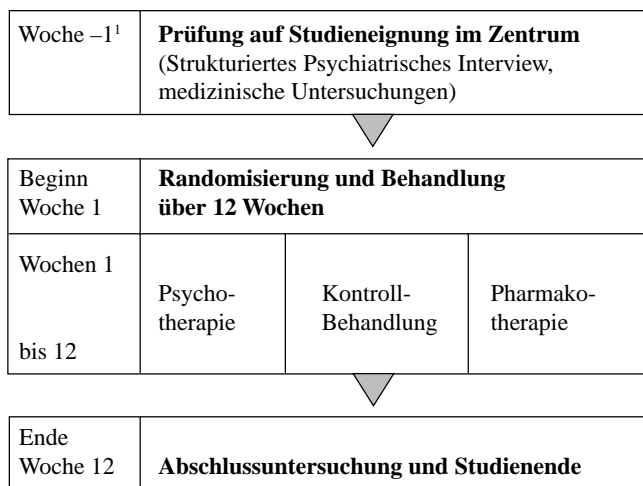
Eine kausale Begründung der klinischen Wirksamkeit einer Psychotherapie ist nur über eine randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie möglich: die Psychotherapie muss sich (zum Beispiel) einer unspezifischen Beschäftigung (z.B. „clinical management“) mit den Studienpatienten (Placebo) in ausgewählten Wirksamkeitskriterien überlegen erweisen. Anderes Erkenntnismaterial wie die Dokumentation von Behandlungsverläufen, wissenschaftliche Stellungnahmen, Metaanalysen usw. können die Ergebnisse von solchen Therapievergleichsstudien allenfalls ergänzen, sie aber nicht ersetzen. In der gegenwärtigen Situation sind Forschungsinvestitionen daher vorwiegend für die Durchführung solcher beweisführenden kontrollierten Studien interessant.

Methodische Fragestellungen, wie z.B. die nach der Planung einer Psychotherapie-Placebo-Gruppe, können hier nicht weiterverfolgt werden. Vorausgesetzt wird, dass sowohl die Psychotherapie (PSYTH) wie auch die Kontrollbehandlung (KB) so konzipiert sind, dass jedes an der Studie teilnehmende „Prüfzentrum“ (ärztlicher oder psychologischer Psychotherapeut) beide Behandlungen in gleicher Weise durchführen kann. Das kann durch ein Therapiemanual, entsprechende Trainings vor Studienbeginn und fortlaufende Supervision im Studienverlauf aller Therapeuten weitgehend sichergestellt werden. Für die externe Validität ist zu fordern, dass die in der Studie realisierte Therapie in wesentlichen Kriterien mit dem theoretischen Konzept, aber auch mit den Behandlungen unter Routinebedingungen übereinstimmt; weiter wird verlangt, dass die Kontrollbehandlung so wenig psychotherapeutische Elemente wie möglich aufweist („unspezifische“ Behandlung). Aus diesen wenigen Sätzen ergibt sich eine Vielzahl von wissenschaftlichen, ethischen und pragmatischen Problemen, die unter Verantwortung eines Psychotherapieerfahrenen Wissenschaftlers mit Verständnis für die Erfordernisse empirischer Forschung in der Planungsphase geklärt werden müssen.

In dieser Arbeit wird als dritte Behandlungsbedingung eine in der untersuchten Indikation etablierte Pharmakotherapie (PHATH) einbezogen, die sich in (mehreren) klinischen Studien als Placebo überlegen und damit als wirksam erwiesen haben muss. Mit dieser Vergleichsgruppe verfolgt die fiktive Studie als zweites Ziel, die Äquivalenz in der Wirksamkeit zwischen PSYTH und PHATH nachzuweisen und evtl. geringere Verträglichkeitsprobleme der PSYTH zu belegen. Solche 3-armigen Studien lassen neben dem Wirksamkeitsnachweis im Vergleich zu Placebo auch die Abschätzung des erreichten klinischen Effektes durch den Vergleich mit einer als bisherigen Standard definierten Behandlung zu (Röhmel 1998). Falls vorhanden, können biometrisch entsprechend geplante Prüfdesigns sogar die Überlegenheit von PSYTH gegenüber PHATH aufzeigen (z.B. im sog. Non-inferiority-Ansatz, vgl. Kieser 1995).

Die Behandlungsdauer wird in unseren Berechnungen auf 12 Wochen begrenzt, mit einer pharmakotherapeutischen Dauerbehandlung und je 1 Sitzung pro Woche (insgesamt 12 Stunden) in der Psychotherapie- und der Kontrollgruppe. Der Behandlung voraus geht eine Screening- und Vorbereitungsphase, in der die Eignung der Patienten für die Studie geprüft und der Einfluss vorangegangener Therapien eliminiert werden. Probatorische Sitzungen sind für diese Aufgabe nicht vorgesehen. Ein Follow-up, z.B. 1 Jahr nach Behandlungsende, oder eine Fortsetzung der Behandlung etwa in einer Langzeittherapie ist nicht eingeplant, weil dies bislang auch nicht obligat in der Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten ist. Damit ergibt sich das in Abbildung 1 dargestellte Design.

Abbildung 1: Studiendesign



<sup>1</sup> Die Screening-Phase kann auch länger als eine Woche dauern, z.B. wenn bestimmte Vorbehandlungen „ausgewaschen“ werden müssen.

Aufgrund der erwarteten mittleren Effektstärke der Behandlungen werden pro Gruppe 100 Patienten zu rekrutieren sein, zuzüglich werden jeweils 25 Patienten pro Gruppe geplant, um den Einfluss von Patienten zu verringern, die wegen frühen Ausscheidens aus der Studie oder möglichen Protokoll-

verletzungen die Unterschiede zwischen aktiven Behandlungen und der Kontrollbehandlung vermindern. Die schwierige Frage der sog. „attrition rate“ bzw. der Drop-out-Rate kann hier nicht vertieft werden (vgl. Meltzoff und Kornreich 1975). Moderne Auswertungsansätze setzen in ihrer üblichen Form (es gibt strengere) voraus, dass jeder Patient, der mindestens eine Dosis der Medikation eingenommen oder eine Psychotherapiesitzung absolviert hat und für den Daten zur Wirksamkeit nach Behandlungsbeginn vorliegen, in die (Intention-to-treat-)Auswertung eingeht. Davon unterscheiden sich moderatere Ansätze, die voraussetzen, dass die verabreichte Behandlung eine Chance haben muss, ihre Wirksamkeit zu entwickeln, was z.B. nach 4 Wochen Therapie mit einem Antidepressivum oder nach 4 bzw. 5 Sitzungen Verhaltenstherapie der Fall sein dürfte. Um diese Zahl von Patienten innerhalb eines überschaubaren Zeitraums von 18 Monaten in die Studie einzuschließen, soll die Studie in 30 aktiven Behandlungszentren durchgeführt werden, die geografisch in 5 Bundesländern mit jeweils einer anderen zuständigen Ethikkommission liegen sollten. Um 30 solcher aktiven Studienzentren zu finden, muss erfahrungsgemäß eine fast gleichgroße Zahl von Interessenten kontaktiert werden, die nach ersten Bemühungen aus einem Projekt wieder aussteigen.

## 2.2 Methoden

Das Set der Untersuchungsmethoden, die im Behandlungsverlauf zur Anwendung kommen könnten, sowie die Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen (Minimalanforderung), sind in Abbildung 2 dargestellt.

Beispielhaft wurde als Studienindikation die Behandlung einer mittelgradigen bis schweren depressiven Störung (ICD-10, F32.2, F32.3, F33.2, F33.3) ausgewählt; als Behandlungen wären hier denkbar eine kognitive Verhaltenstherapie (PSYTH), eine Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder einem anderen modernen Antidepressivum (PHATH) und ein „klinisches Management“ als Kontrollbehandlung. Die Methodenauswahl ist angelehnt an eine derzeit laufende Vergleichsstudie zwischen Psychotherapie und Pharmakotherapie bei Patienten mit unterschwelligem und minorer Depressionen (Henkel et al. 2000).

Das Konzept dieser Studie unterscheidet drei beteiligte Personenkreise: einen Arzt zur Klärung der medizinischen Selektionskriterien und der Verabreichung der PHATH, einen ärztlichen oder psychologischen Therapeuten und einen von beiden unabhängigen Diagnostiker („Rater“). Letzterer ist zwingend erforderlich, um so weit als möglich die Blindbedingung für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlungen zu gewährleisten (Lörch et al. 1999). Die drei Personenkreise können innerhalb einer Praxis, in einem Netzwerk medizinischer Einrichtungen oder aber sogar unabhängig voneinander tätig sein.

Die Auswahl der Methoden ist zunächst an einer sorgfältigen Eingangsdiagnostik ausgerichtet. Dazu gehören körperliche und Laboruntersuchungen ebenso wie standardisierte psycho-

Abbildung 2: Untersuchungszeitpunkte und Untersuchungsmethoden

Untersuchung	Diagnostik I		Interventionsphase											Abschluss
	TO	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	
<b>VISITE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>		<b>7</b>		<b>8<sup>1,2</sup></b>
Ende Woche	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tag	-7±3	1	8	15±2	22	29±3	36	43±3	50	57±3	64	71±3	78±3	85±3
Informed Consent I	I													
CIDI	R													
Bio-/soziologische Daten	I													
Genussmittel	I													
Anamnese, klin. & psych.	I													
Klinische Untersuchung	I													I
Labor (Blut/Urin)	I													I
Schwangerschaftstest	I													I
Ein- und Ausschlusskriterien	I/R	I/R												
Randomisation		I <sup>3</sup>												
17-HAM-D	R	R <sup>4,5</sup>		R		R		R		R		R		R
MADRS, Item 10	I	I <sup>4,5</sup>		I		I		I		I		I		I
CGI		I <sup>4,5</sup>		I		I		I		I		I		I
BDI (SB)		P <sup>4,5</sup>												P
Erfassung von UEs				I		I		I		I		I		
Medikationsausgabe (PHATA)		I		I		I		I		I		I		
Compliance check (PHATA)				I		I		I		I		I		I
Dosis-Anpassung (PHATA)				I		I		I		I		I		
Einzelgespräch (PSYTH, KB)			T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Dokumentation Studierende														I

I= Investigator (Arzt) T= Therapeut R= Rater (psychologische Diagnostik) PHATH= Pharmakotherapie KB= Kontrollbehandlung

<sup>1</sup> Visite 8 ist auch bei vorzeitiger Beendigung der Studie durchzuführen

<sup>2</sup> Abschlussuntersuchung innerhalb von 3 Tagen nach der letzten Psychotherapie/Kontrollbehandlung

<sup>3</sup> Die Randomisation kann am gleichen Tag der diagnostischen Untersuchung oder später erfolgen

<sup>4</sup> Die indizierten Untersuchungen müssen am Tag der Randomisation durchgeführt werden

<sup>5</sup> Bei Patienten der Psychotherapie- und der Kontrollbehandlung immer vor der Sitzung

	Nur Psychotherapie/Kontrolle
	Nur Pharmakotherapie/Placebo
	Alle Patienten

logische Diagnostik zur validen Formulierung von ICD-10- oder DSM-IV-Diagnosen, beispielsweise mit dem Composite International Diagnostic Interview (Wittchen et al. 1998) oder dem Mini International Neuropsychological Interview (Sheehan et al. 1998). Kontrolluntersuchungen nach Behandlungsbeginn haben die Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit aller Behandlungen (letzteres nicht nur der PHATH) und das Management der Studie (Ausgabe und Rücknahme von Medikation, Einhaltung von Psychotherapie-Terminen) zum Inhalt. Die Wirksamkeit wird mit einem etablierten Instrument (hier die Hamilton-Depressions-Skala HAM-D (Hamilton 1960, Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum 1996) durch den Rater erfasst, parallel dazu ist ein Globalurteil des ärztlichen Behandlers mit den Clinical Global Impressions (CGI; Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum 1996,

Guy und Bonato 1976) vorgesehen. Für eine Depressionsstudie wichtig ist die fortlaufende Kontrolle des Depressionsrisikos, z.B. mit dem Item 10 der Montgomery-Asberg-Depressions-Skala MADRS (Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum 1996, Montgomery und Asberg 1979). Schwangerschaftstests sind obligat in Medikamentenstudien, auch in solchen mit bereits auf dem Markt befindlichen Medikamenten.

### 2.3 Durchführung nach den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (GCP)

Für Therapiestudien mit Menschen sind weltweit (Europa, Japan, USA) gültige Standards der Qualitätssicherung verbindlich vorgeschrieben, sie sind in den Richtlinien der sog. Guten Klinischen Praxis (GCP) in allgemeiner Form niederge-

legt. Dieses Regelwerk, das mittlerweile über fast 40 Jahre hinweg kontinuierlich fortentwickelt wurde, kann, angepasst an die speziellen Erfordernisse, ohne weiteres zur Grundlage für die Beurteilung wie für die Konzeption von Psychotherapiestudien gemacht werden. Für eine konkrete Studie ist die Umsetzung in einen konkreten Planungs- und Organisationskodex erforderlich, wie ihn professionelle Unternehmen als sog. Standard Operation Procedures verfügbar haben; diese regeln Routine wie auch davon abweichende Ereignisse im Studienablauf.

Praktisch gesehen bedeuten diese Richtlinien, dass alle Einzelschritte einer Studie detailliert geplant, festgelegt und kontrolliert werden. In grober Gliederung sind zu unterscheiden:

- **Prüfplan:** Seine Inhalte umfassen wissenschaftlichen Hintergrund und Ziele der Studie, Design, Selektionskriterien für Patienten, Methoden und Durchführungsrichtlinien, Definition und Erfassung von unerwünschten Ereignissen, Qualitätskontrolle, biometrische Auswertung, Regelung rechtlicher und ethischer Anforderungen. Dieses Dokument legt das Handeln aller Studienbeteiligten fest, Abweichungen davon werden als „Verstöße“ gehandelt, die Art und Summe der Abweichungen beeinflusst wesentlich die Qualität der Studie.
- **Information für Patienten, Einverständniserklärung:** Patienten müssen aus ethischen und rechtlichen Gründen (Arzneimittelgesetz) darüber aufgeklärt werden, dass sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen sollen. Ihnen sind Ziele, Inhalte, Risiken, alternative Behandlungsmöglichkeiten, Anforderungen der Studie, Aufzeichnung der Behandlungsdaten und Datenschutz, Versicherungsangelegenheiten und ihre Rechte (z.B. Ausscheiden ohne Konsequenzen für die Weiterbehandlung) zu erläutern. Die Placebo-Bedingung ist dabei genau zu beschreiben. Eine Teilnahme an der Studie ohne schriftliche Einverständniserklärung ist nicht möglich.
- **Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF):** In einem CRF sind alle Daten aufzuzeichnen, die vom Prüfplan verlangt werden. Aufzeichnungen außerhalb des CRF sind nicht zulässig, nachträgliche Änderungen sind aufwändig und teuer. In solchen CRFs werden in der Regel erprobte Kodierungssysteme verwendet, z.B. um normabweichende Befunde zu kennzeichnen. Neben der Papierform sind in den letzten Jahren elektronische CRFs angekommen, bei denen die Patientendaten in Computerformulare eingetragen werden; dieser aufwändige und teure Ansatz wird in diesen Überlegungen nicht weiterverfolgt.
- **Vorlage der Studienmaterialien bei der/den zuständigen Ethikkommission/en** ist eine *Conditio sine qua non* für alle Studien an medizinischen Einrichtungen und durch das Arzneimittelgesetz für Studien mit Medikamenten vorgeschrieben. Dabei wird auf die Einhaltung der „Deklaration von Helsinki“ und die Wahrung der Rechte der Patienten einschließlich von Datenschutzbestimmungen größer Wert gelegt. Für Arzneimittelstudien sind zudem Meldungen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und bei lokalen Gesundheitsüberwachungsbehörden erforderlich.
- **Projektkoordination:** Die Organisation aller studienrelevanten Tätigkeiten, aber auch die Intervention bei auftretenden Problemen (insbesondere Qualitätsmängel und schleppende Rekrutierung) sind das Zentrum jeder klinischen Studie. Gelegentlich wird diese Aufgabe geteilt zwischen dem Leiter der Studie bzw. einem Repräsentanten seines Hauses (einer Universitätsinstitution) und dem operativ tätigen Projektleiter, der die einzelnen studienbezogenen Aktivitäten überwacht.
- **Monitoring:** Monitore besuchen die teilnehmenden Studienzentren oder stehen in regelmäßigem telefonischen und schriftlichen Kontakt. Ihre Aufgabe ist in erster Linie die Qualitätssicherung und -kontrolle der Studiendurchführung. Dazu gehört die Einweisung des Personals in die Studienanforderungen, die Überprüfung der Dokumentation auf Vollständigkeit und Plausibilität, der Abgleich der Eintragungen im CRF mit Kranken- oder Studienakten („Source Data Verification“), die Überprüfung der Compliance (Einnahme der Prüfmedikation bzw. Einhaltung der Visiten im Rahmen von PSYTH oder KB), die Erfassung von unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Sorge für eine vollständige Dokumentation der rechtlichen und nach GCP erforderlichen Dokumente (z.B. Meldungen an Behörden, Lebenslauf des Personals usw.). Diese Aufgabenbeschreibung betont die „buchhalterische“ Funktion der Monitore, für eine erfolgreiche Betreuung einer Studie ist die Sozialkompetenz im Sinne der Etablierung einer Allianz zwischen dem Personal eines Zentrums und dem Monitor von zentraler Bedeutung für die Effizienz und die Qualität der Arbeit des Zentrums.
- **Datenmanagement:** Ein modernes GCP-Verständnis des Datenmanagements bedeutet: medizinische Durchsicht der Eintragungen im CRF im Hinblick auf Plausibilität, Konsistenz und „versteckte“ unerwünschte Ereignisse, Kodierung von Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen und unerwünschten Ereignissen mit etablierten Thesauri (am aktuellsten das MedDRA-System; Brown et al. 1999), Doppeleingabe durch unabhängiges Personal mit validierten Eingabeprogrammen, computergestützte Qualitätsprüfungen der Vollständigkeit und der Konsistenz der CRF-Eintragungen. Alle Unklarheiten werden in seltenen Fällen durch das Datenmanagement-Personal korrigiert, in der Mehrzahl an die Zentren zur Klärung zurückgegeben.
- **Biometrische Auswertungen:** Die statistische Auswertung einer Studie ist zumindest in ihren zentralen Inhalten immer im Voraus, d.h. im Prüfplan, festzulegen. Dort ist zu definieren, was (Überlegenheit oder Gleichwirksamkeit) mit welchen Zielen (konfirmatorisch = beweisführend oder explorativ = hypothesengenerierend) anhand welcher Daten (primäre, sekundäre Kriterien der Wirksamkeit) bei

welchen Auswertungs-Sets (Intention-to-treat, Per-Protokoll-Population) mit welchen Verfahren und statistischen Irrtumswahrscheinlichkeiten ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Fehler) geprüft werden soll. Im Vorfeld der Planung kommt der Schätzung der erforderlichen Fallzahl eine herausragende Bedeutung zu, auf die keine klinische Studie heute mehr verzichten kann.

- Abschlussbericht: Ein Bericht, der Planung, Durchführung, Ergebnisse und Interpretation der Resultate umfasst, ist zwingend als Endprodukt einer klinischen Studie erforderlich.

Diese knappe Darstellung einzelner Untersuchungsschritte einer klinischen Studie macht einerseits den organisatorischen, zeitlichen und personellen Aufwand kenntlich, andererseits den Unterschied zur Vorgehensweise, wie sie insbesondere in Universitätsstudien lange Zeit üblich war und teilweise noch üblich ist. Unter dem Einfluss der Anforderungen von Ethikkommissionen ist hier zumindest in der Medizin eine Angleichung an den GCP-Standard der Industrie zu beobachten.

Trainingsmaßnahmen, Schulungen und Supervision dienen zur Vereinheitlichung der angewandten Methoden und erhöhen die Objektivität und Reliabilität der gewonnenen Daten. Solche Maßnahmen, die sowohl im Vorfeld als auch studienbegleitend durchgeführt werden sollten, gestalten sich umso aufwändiger, je größer die Anzahl der beteiligten Personen und je differenzierter die jeweiligen Aufgabenbereiche sind. Psychotherapie-Evaluationsstudien erfordern nicht nur aus diesen Gründen durchweg einen höheren Personalaufwand als reine Medikamentenstudien, sondern insbesondere auch wegen der zeitintensiven Durchführung der Behandlung selbst.

Auf allen Stufen dieses Prozesses besteht die Möglichkeit – bzw. wird durch GCP empfohlen –, eine zusätzliche externe Überprüfung der Arbeit des Studienteams von einem Auditor durchführen zu lassen. Ein solches Audit kann sowohl in den beteiligten Zentren (Auswahl, z.B. 3-5) als auch in der zentralen Studienverwaltung durchgeführt werden und gilt als ein weiteres Instrument, um die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Studienergebnisse zu erhöhen.

### 3. Detaillierte Aufwands- und Kostenkalkulation

Folgender Zeitplan wird für die Durchführung der Studie angenommen:

Planung der Studie:	Monate	1 bis 3
Etablierung der Studie	Monate	4 bis 6
Rekrutierungsphase	Monate	7 bis 24
Behandlungsphase	Monate	7 bis 27
Auswertung	Monate	28 bis 31
Abschlussbericht	Monate	32 bis 33.

Mit dieser eher knappen Zeitplanung wird eine Gesamtlaufzeit von 33 Monaten, also 2.75 Jahren angenommen.

Beim Monitoring wird nach folgendem Schema verfahren:

- Pro Zentrum ist zunächst ein Prestudy-Visit zu veranschlagen, in dem geprüft wird, ob das Zentrum die personellen und logistischen Voraussetzungen zur Studienteilnahme aufweist und ob die Chance besteht, eine ausreichende Zahl von Patienten zu rekrutieren.
- Ein zweiter Besuch vor dem ersten Patienteneinschluss dient der Etablierung der Studie im Zentrum und Klärung der Abläufe.
- Direkt nach Einschluss der ersten Patienten empfiehlt sich ein weiterer Besuch, um die ersten in der praktischen Studiendurchführung auftretenden Probleme frühzeitig zu klären und systematische Dokumentationsfehler zu erkennen und zu verhindern.
- Im Anschluss daran sind bei einer ein- bis zweimonatigen Besuchsfrequenz weitere 14 Visiten pro Zentrum anzusetzen, wobei die konkrete Zahl der Besuche individuell in Abhängigkeit von der Zahl der rekrutierten Patienten und der Arbeitsweise des Zentrums gestaltet werden kann.
- In jedem Zentrum wird ein Abschlussbesuch durchgeführt zur Klärung offener Fragen, Organisation des Abtransports überzähliger Studienmaterialien und Aufklärung des Investigators über seine fortbestehende Archivierungs- und Auskunftspflicht.

In einigen Zentren, vor allem solchen mit niedrigen Rekrutierungsraten, wird es möglich sein, mit weniger Besuchen auszukommen, in anderen, vor allem in studien erfahrenen Zentren wird es sich anbieten, beispielsweise den Prestudy- und den Initiierungsbesuch zusammenzufassen. Andererseits wird – wie bereits angesprochen – die Rekrutierung einer größeren Zahl von Zentren vorausgesetzt, als später tatsächlich aktiv werden, so dass hier zumindest noch einige Prestudy-Visits hinzuzurechnen sind. Insgesamt dürfte ein Durchschnitt von etwa 18 Monitoring-Visiten pro aktivem Zentrum eine realistische Schätzung darstellen, weshalb für die Studie insgesamt mit 540 Monitoring-Visiten zu rechnen ist.

Eine Studie nach GCP-Standards durchzuführen, bedeutet die Organisation einer Vielzahl von Dokumenten (Voten von Ethikkommissionen, Lebensläufe, Autorisierungen usw.) und Meldungen (z.B. an Regierungsbehörden) sowie eine vollständige Dokumentation aller wichtigen Maßnahmen. Dazu gehören etwa durch Berichte über Monitorbesuche oder die Aufbewahrung von Telefonnotizen und wichtiger Korrespondenz. Dieser Verwaltungsaufwand wird hier mit zunächst 80 Arbeitsstunden Vorbereitungszeit und dann für jedes aktive Zentrum etwa 4 Stunden Betreuung pro Monat geschätzt. Für die komplette Studie errechnen sich damit bei 12 Arbeitstage pro Zentrum, insgesamt 440 Arbeitstage über die Gesamtstudie.

Bei dem skizzierten Umfang des CRF sind pro Fall etwa 4 Stunden für die doppelte Eingabe aller Eintragungen in eine Datenbank zu veranschlagen. Bei 360 CRFs macht das 180 Arbeitstage. Es ist Standard, über die Datenbank mit den Originaldaten computergestützte Qualitätsprüfungen laufen zu lassen (sog. Edit Checks), in denen die Daten jedes Patien-

ten auf Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz überprüft werden. Diese Prozeduren werden, um Korrekturen zeitnah zur Behandlung zu ermöglichen, einmal pro Monat vorgenommen. Für die Kodierung von Freitexteinträgen (Begleitmedikation und Begleiterkrankungen, während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse) werden 30 Minuten pro Fall angesetzt. Über alle Fälle gerechnet erfordert dies nochmals etwa 23 Arbeitstage.

Entsprechend diesen Vorüberlegungen werden nun die für die Studie erforderlichen Einzelleistungen des CRO kalkuliert. Für die nachfolgenden Tabellen wurden Stundensätze von 125,- DM für die Tätigkeiten des Studienkoordinators, des Monitors und des Statistikers angesetzt, 100,- DM pro Stunde für Verwaltungstätigkeiten und Datenmanagement und 40,- DM pro Stunde für die Dateneingabe. Für Außer-Haus-Tätigkeiten des Monitors ist zusätzlich eine Pauschale für Reise- und Übernachtungskosten anzusetzen, im Beispiel 300,- DM.

Die Honorierung der Mitarbeiter jedes Studienzentrums beruht auf folgenden Annahmen. Für 10 Psychotherapie-Sitzungen à 50 Minuten pro Patient werden 2.000 DM kalkuliert, für das Clinical Management à 25 Minuten sind entsprechend 1.000 DM zu veranschlagen; der Aufwand für die ärztliche Betreuung eines Patienten in der Studie und für die erforderliche Dokumentation wird mit durchschnittlich 10 Stunden auf Kosten von 1.500 DM geschätzt, und auch die diagnostische Begleitung durch einen sog. Rater beansprucht ca. 10 Stunden und wird mit 1.000 DM vergütet. Die Gesamthonorare für jeden Patienten, der die Studie vollständig durchläuft, liegen damit bei 4.500 DM im PSYTH – Arm, bei 3.500 DM in der KB und bei 2.500 DM in der PHATH-Gruppe. Bei 75 Patienten wird mit einem vorzeitigen Studienende gerechnet, das mehrheitlich kurz nach Behandlungsbeginn auftritt.

Für diese Fälle wird jeweils das halbe Honorar angesetzt. Die Erarbeitung eines Therapiemanuals, das Training und die fortlaufende Supervision der Psychotherapeuten ist Aufgabe des für die Psychotherapie verantwortlichen Wissenschaftlers. Die Trainings können sinnvoll in den 5 geplanten Regionen stattfinden. Wir halten ein 2-tägiges initiales Training (inkl. Reisezeiten) und insgesamt 4 Supervisionssitzungen im Studienverlauf für erforderlich. Als Honorar (Verdienstausfall) für die Teilnahme an diesen Sitzungen werden 1.000 DM pro Teilnehmer und zusätzliche Reisekosten (durchschnittlich 100 DM), Raummiete, Übernachtungskosten und Kosten für die Verpflegung angesetzt. Für die Qualitätssicherung von Psychotherapie und Clinical Management sind Videoaufzeichnungen wichtig; hier wird eine entsprechende Ausstattung bei den teilnehmenden Zentren vorausgesetzt. Die Analyse ausgewählter Behandlungen (pro Patient mindestens 3 Sequenzen à 5 Minuten, erfolgt durch den psychotherapeutischen Leiter der Studie. Für seine gesamte Tätigkeit ist ein Honorar von 50.000 DM angemessen, wobei alleine die Durchführung von Training und Supervision etwa 30 Arbeitstage in Anspruch nimmt.

Die Tätigkeit des klinischen Leiters der Studie ist vielfältig. Er ist hauptverantwortlich für die Planung der Studie und die Berichterstattung sowie die Erstellung (mindestens) einer Publikation. Zu seinen Aufgaben gehört die Überwachung der Sicherheit der Studienteilnehmer und die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse an die Ethikkommission, er ist Ansprechpartner für inhaltliche Probleme im Laufe der Durchführung und kooperiert eng mit dem CRO. Ein pauschales Gesamthonorar von 20.000 DM liegt sicherlich an der Untergrenze dessen, was z.B. in Arzneimittelstudien mit vergleichbarem Aufwand üblich ist.

Tabelle 1: Studienübergreifende Kosten (in DM)

Leistungen	Definition	Zeitbedarf	Kosten in DM
CRF-Design, Erstellung der Druckvorlagen	150 Seiten, druckfertig	12 Tage	9.600.-
CRF-Druck	DM 95.— pro Exemplar	Auflage 400	38.000.-
Ethikkommissionen: Anträge	Kosten für 5 Kommissionen	3 Tage	2.400.-
Ethikkommissionen: Gebühren	Kosten für 5 Kommissionen		8.000.-
Patientenhaftpflichtversicherung	Versicherungsbeitrag		4.500.-
Lizenzkosten	Lizenzkosten für Skalen		3.000.-
Leiter der Psychotherapie	Honorar	pauschal	50.000.-
Leiter der Klinischen Studie	Honorar	pauschal	20.000.-
Training	Honorar für Teilnehmer	6 Tage	180.000.-
Training	Allgemeinkosten	pauschal	40.000.-
Prüfertreffen	Allgemeinkosten	pauschal	50.000.-
Qualitätssicherung durch CRO	Entwicklung von Validierungsplan Prüfermanual, Ablaufprozeduren	5 Tage	4.000.-
Dateneingabeprogramm	Programmierung und Validierung	5 Tage	4.000.-
Vorbereitung der Studienverwaltung	Erstellung von Datenbanken, Formularen usw.	10 Tage	8.000.-
Edit-Checkprogramme	Programmierung und Validierung	4 Tage	4.000.-
Statistische Auswertung	Vorbereitung und Auswertung	30 Tage	30.000.-
Abschlussbericht		pauschal	18.000.-
Projektleitung und Koordination im CRO	Besprechungen, Problemlösungen, Beratung	36 Tage	36.000.-
Summe			509.500.-

Nicht obligat, für eine derart komplexe Studie wie die vorliegende aber dringend geboten, ist mindestens 1 zentrales Treffen aller an der Studie beteiligten Zentren bzw. der maßgebend beteiligten Mitarbeiter zusammen mit dem Personal des CRO. Bei dieser Gelegenheit wird die Studie vorgestellt, es werden die Durchführungsbedingungen präsentiert und offene Fragen beantwortet. Honorare werden für die Teilnahme in der Regel nicht bezahlt, wohl aber fallen Reise-, Übernachtungs- und Verpflegungskosten sowie Raummiete an.

Tabelle 1 zeigt zunächst die studienübergreifenden, d. h. nicht direkt an Zentrenzahl und Rekrutierungsrate gekoppelten Kosten.

In Tabelle 2 sind die zentrumsbezogenen Kosten aufgeführt, d. h. die Kosten, die für die Betreuung eines einzelnen Studienzentrums anfallen.

Tabelle 2: Zentrumsbezogene Kosten des CRO (in DM)

Leistungen	Definition	Zeitbedarf	Kosten in DM
Rekrutierung des Zentrums	Kontaktaufnahme und Prestudy Visit	1,5 Tage	1.800.-
Einleitungsbesuch	Etablierung der Studie	1 Tag	1.300.-
Erstbesuch nach Studienbeginn	nach ersten Rekrutierungen	1 Tag	1.300.-
Monitoring	reguläre Besuche	14 Tage	18.200.-
Abschlussbesuch	Abschlussbesuch	1 Tag	1.300.-
Studienverwaltung	Projektassistenz	12 Tage	9.600.-
Kosten pro Zentrum			33.500.-
Teilsumme 30 Zentren			1.005.000.-
Kosten für nicht-aktive Zentren	Kontaktaufnahme, Prestudy-Visit	pauschal	20.000.-
<b>Summe</b>			<b>1.025.000.-</b>

Die nächste Tabelle 3 listet Kosten, die bezogen auf die Anzahl der eingeschlossenen Studienpatienten bzw. auf die Zahl der vorliegenden CRFs entstehen.

Tabelle 3: Fallbezogene Kosten im CRO (in DM)

Leistungen	Definition	Zeitbedarf	Kosten in DM
Labor	Safety Labor, Schwangerschaftstest, Drug Screening	pauschal	100.-
Dateneingabe		4 h	160.-
Datenprüfung	Edit checks, Queries	1.5 h	150.-
Datenbearbeitung	Kodierung, medizinische Prüfung	0.5 h	60.-
Teilsumme pro Patient			470.-
Teilsumme 300 komplette Patienten			141.000.-
Teilsumme 75 Patienten mit frühem Studienende			Halbe Fallkosten 17.625.-
<b>Summe</b>			<b>158.625.-</b>

Tabelle 4: Fallbezogene Behandlungskosten pro Patient (in DM)

Leistungen	Definition	Kosten in DM
Fallhonorar für Studie allgemein	bei 300 Patienten à DM 1.500.-,	450.000.-
	bei 75 Drop-outs à DM 750.-	56.250.-
Psychotherapie-Honorare	bei 100 Patienten à DM 2.000.-	200.000.-
	bei 25 Patienten à DM 600.-	15.000.-
Honorar für Diagnostiker	bei 300 Patienten à DM 1.000.-	300.000.-
	bei 75 Patienten à DM 400.-	30.000.-
<b>Summe</b>		<b>1.051.250.-</b>



Tabelle 5: Gesamtkalkulation (in DM)

Teilsumme studienübergreifende Kosten (CRO und andere)	509.500,-
Teilsumme zentrumsbezogene Kosten (CRO)	1.025.000,-
Teilsumme patientenbezogene Kosten (CRO)	158.625,-
Allgemeinkosten CRO (5% aus DM 1.443.125,-)	72.156,-
Teilsumme Kosten für Studienbetreuung gesamt	1.765.281,-
Teilsumme Behandlungskosten	1.051.250,-
<b>Gesamtsumme</b>	<b>2.816.531,-</b>
<b>Kosten pro Patient (Berechnung auf 300 Patienten)</b>	<b>9.388,-</b>

Zu den CRO-Kosten ist die jeweils zum Zeitpunkt der Rechnungsstellung gültige Umsatzsteuer hinzuzurechnen.

In Tabelle 5 sind die in den vorangegangenen Tabellen ermittelten Kosten zusammengefasst. Die Tabelle enthält eine Allgemeynkosten-Pauschale in Höhe von 5% aller Kosten mit Ausnahme der Fallhonorare, der Honorare für den Leiter der Psychotherapie und den Leiter der Klinischen Prüfung sowie der Honorare für die Teilnahme an Training und Supervision. Diese Pauschale dient zur Abdeckung von allfälligen Ausgaben des CRO für Lizenzgebühren für die verwendete Software, Kommunikationsgebühren, Kopien und andere allgemeinen Ausgaben.

## 5. Diskussion

Nach wie vor ist festzustellen, dass trotz des flächendeckenden Einsatzes psychotherapeutischer Methoden in der Versorgung psychisch Kranker eine hinreichende wissenschaftliche Untersuchung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vieler dieser Verfahren in ihrer Anwendung im deutschen Sprachgebiet noch aussteht. Nicht zuletzt unter dem Wettbewerbsdruck der psychotherapeutischen Verfahren untereinander sowie zwischen Psychotherapie und medikamentöser Pharmakotherapie werden auch alle psychotherapeutischen Verfahren kurz- und mittelfristig nicht umhinkönnen, ihre Wirksamkeit in der Behandlung bestimmter Indikationen zu belegen. Wir haben in diesem Beitrag erstmals Schätzungen des Aufwandes und der damit verbundenen Kosten für die Durchführung einer beweisführenden Studie für die Wirksamkeit einer psychotherapeutischen Behandlung am Beispiel einer depressiven Störung vorgelegt.

Der errechnete Gesamtbetrag für die Studie in Höhe von ca. 2,8 Millionen DM bzw. in Höhe von annähernd 10.000 DM pro Patient sind auf den ersten Blick möglicherweise erschreckend. Dabei wurde in den gewählten Kostensätzen für das CRO-Personal ein unteres Niveau gewählt, und auch die Honorare für die teilnehmenden Prüfzentren sind angesichts des Aufwandes für eine derartige Studie eher niedrig im Vergleich zu Honoraren, wie sie teilweise im Bereich der Arzneimittelforschung gezahlt werden.

Kosteneinsparungen sind möglich. Einerseits können die CRO-Leistungen verringert werden, insbesondere durch eine geringere Zahl von Besuchen des Monitors im Studien-

zentrum, es kann auf das zentrale Treffen der Studienzentren vor Studienbeginn oder die eine oder andere Supervisions-sitzung verzichtet werden. Ein großes Einsparpotential ergäbe sich dann, wenn mit einer geringeren Zahl von Zentren gearbeitet werden könnte, diese dafür aber effizienter in der Patientenrekrutierung wären als hier angenommen. Denkbar ist auch, dass diagnostische oder medizinische Untersuchungen im Studienverlauf in der Zahl verringert werden. Ein Monitor-Tag weniger bedeutet eine Einsparung von ca. 450.000 DM, ein Zentrum weniger spart 33.500 DM, der Verzicht auf eine Visite der Patienten verringert die Kosten um mindestens 60.000 DM. Allerdings sind die Konsequenzen solcher Verkürzungen zu berücksichtigen, die sowohl eine Beeinträchtigung der Qualität der erhobenen Daten wie auch der Verfügbarkeit von Daten für weiterführende wissenschaftliche Analysen (z.B. Wirkungseintritt) bedeuten könnten. Gerade wenn man – wie im Falle von Psychotherapiestudien – annehmen muss, dass die teilnehmenden Zentren in der GCP-konformen Durchführung von Studien eher unerfahren sind, ist eine große Zahl von Protokollverletzungen zu erwarten, falls keine ausreichende Betreuung vor Ort stattfindet.

Eine andere Variante zur Kostenreduktion ist eine Organisationsform ohne die Beschäftigung eines privaten Auftragsforschungsinstitutes. Im medizinischen Bereich, insbesondere in der Onkologie, existieren Studiengruppen aus teilweise bis zu 50 Kliniken, die klinische Studien in Eigenregie durchführen und dafür neben Materialkosten und Aufwendungen für regelmäßige zentrale Zusammenkünfte lediglich (wenig) Personal für eine Studienzentrale und die Auswertung benötigen, die Teilnehmer verzichten in der Regel auf Honorare für Behandlung und Dokumentation. Ein solches Modell setzt hochmotivierte Teilnehmer voraus, es ist sicherlich nicht geeignet, wenn eine größere Zahl von Evaluationsstudien zu psychotherapeutischen Verfahren aufgelegt würde. Ein anderes Modell könnte eine Zusammenarbeit mit den kürzlich an einigen Universitäten etablierten Zentren für klinische Studien oder aber mit einem psychologischen oder psychiatrischen Universitätsinstitut ins Auge fassen. Vermutlich ist die Leistungsfähigkeit solcher Einrichtungen doch sehr stark strapaziert, wenn eine derart komplexe multizentrische Studie zu organisieren ist. Allein die abrechenbaren Leistungen, wie sie in unserer Aufwandskalkulation angegeben sind, belaufen sich

auf ca. 6-7 Mann-Jahre, hinzuzurechnen sind Leerlaufzeiten, die sich auch bei effizienter Organisation nicht vermeiden lassen. Unter den derzeit ca. 300 – 500 Auftragsforschungsinstituten in Deutschland kommen für eine Betreuung einer Psychotherapie-Studie im Grunde nur solche Unternehmen in Frage, die Erfahrung in psychiatrischen Indikationen aufweisen und, im besten Falle, auch solche in Psychotherapiestudien haben.

Nach unserer Auffassung sind Untersuchungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit psychotherapeutischer Verfahren – sofern sie die Grundlage eines entsprechenden Zulassungsverfahrens bilden oder die Voraussetzung für Kostenerstattung darstellen sollen – im Hinblick auf Art und Zielsetzung grundsätzlich nicht anders zu behandeln als entsprechende Arzneimittelstudien; sie müssen daher auch den gleichen ethischen und qualitativen Maßstäben genügen, die übrigens auch in Publikationsrichtlinien anspruchsvoller Zeitschriften verpflichtend vorgegeben sind (vgl. die Consorts-Guideline, Moher et al. 2001), die z.B. die Zeitschriften „Lancet“ oder „Journal of the American Medical Association“ für Veröffentlichungen zugrunde legen). Diese Maßstäbe sind in den für die Pharmazeutische Forschung bindenden Regelwerken, den Guidelines zur „Good Clinical Practice“, der Deklaration von Helsinki und dem Arzneimittelgesetz ausführlich dokumentiert und auf den „Spezialfall“ der Psychotherapie entsprechend übertragbar.

Die Durchführung einer Psychotherapiestudie nach den Regeln der GCP bedeutet einen Behandlungs- und Betreuungsaufwand, der dem einer vergleichbaren Medikamentenstudie zumindest gleichkommt, ja diesen – aufgrund erhöhter Kosten für Behandlung und Supervision - vermutlich übertrifft. Eine wichtige Besonderheit der Psychotherapieforschung gegenüber der pharmazeutischen Forschung besteht in der typischen Konstellation der Kooperationspartner. In Arzneimittelstudien tritt in aller Regel ein finanzstarkes Unternehmen als Sponsor auf, das an den Ergebnissen ein unmittelbares Interesse hat und daher zu entsprechenden Investitionen bereit ist. Ziel ist entweder die Neuzulassung des Medikaments in einer Indikation, oder aber es stehen Marketing-Aspekte im Vordergrund; in beiden Fällen wird der erwartete Gewinn die Forschungsinvestitionen übersteigen. Während nun an die Initiatoren einer Psychotherapieevaluation hinsichtlich der Professionalität der Durchführung dieselben Anforderungen gestellt werden, sind die Möglichkeiten, diese zu erfüllen, im zumeist universitären und mit öffentlichen Mitteln finanziertem Umfeld bislang doch deutlich bescheidener.

In Zukunft wird es eine wichtige Frage sein, von wem eine solche Förderung kommen kann; unter den durch das Psychotherapeuten-Gesetz veränderten Bedingungen zur Durchführung und Bezahlung von Psychotherapie muss dies nicht länger die öffentliche Hand allein bleiben, denkbar ist auch, dass sowohl Krankenkassen(verbände) wie auch die Leistungsanbieter selbst (Psychotherapieverbände) notwendige Forschung finanzieren.

## 6. Literatur

- Ascher W, Grob A: Praxishandbuch für Kassenpsychotherapeuten. Landsberg/Lech: eco, 2000
- Brown EG, Wood L, Wood S: The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf 1999; 20: 109-117
- Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (ed.): Internationale Skalen für Psychiatrie. 4. Auflage. Weinheim: Beltz, 1996
- Guy W, Bonato RR (eds.): Manual for the EDCEU Assessment Battery, 2<sup>nd</sup> revised edition. Chevy Chase: National Institute for Mental Health, 1976, pp. 12-1 – 12-6
- Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62
- Henkel V, Althaus D, Hegerl U: Lessons from the Hampshire Depression Project. Lancet 2000; 355: 1641
- Kieser M: A confirmatory strategy for therapeutic equivalence trials. Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33: 388-390
- Lörch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, Benkert O: Randomized placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. Br J Psychiatry 1999; 174: 205-212
- Meltzoff J, Kornreich M: Research in psychotherapy. Chicago: Aldine, 1975, pp. 358-373
- Moher DF, Schulz KG, Altman D, Lepage L: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Lancet 2001; 357: 1191-1194
- Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-389
- Röhmel J: Therapeutic equivalence investigations: statistical considerations. Stat Med 1998; 17: 1703-1714
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998 ; 59 (Suppl 20): 22-33, quiz 34-57
- Wittchen H-U, Lachner G, Wunderlich U, Pfister H: Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998; 33, 568-578

**Prof. Dr. Ralf Kohnen, Dipl.Psych.**

**Claus R. Heinrich, Dipl.Psych.**

IMEREM Institute for Medical Research

Management and Biometrics

Scheurlstraße 21 • 90478 Nürnberg

e-Mail: kohnen@imerem.de

heinrich@imerem.de