

6. Jahrestagung Deutsches Netzwerk EbM
4. März 2005

**Nutzen und Grenzen systematischer
Reviews bei der Entwicklung von S3-
Leitlinien**

**Hans-Konrad Selbmann, Ina Kopp
Universitäten Tübingen und Marburg**



awmf

1

Die fünf Phasen im Leben einer Leitlinie

Ph	Funktion	Ziele / Techniken
1	Entwurf	Auswahl der Behandlungssituation, Systematisches Zusammentragen des Wissens und der Erfahrungen, Strukturierte Konsensfindung, Methodenreport
2a	Kritische Bewertung	Bewertung der internen Validität (z.B. mit AGREE-Instrument) und der Machbarkeit, Schätzung der Kosteneffektivität
2b	Entscheidung ü. Einführung	Festlegen der Verbindlichkeit, der Verantwortung und der Finanzierung
3	Verbreitung	Integrierung in die Aus-, Weiter- und Fortbildungsprogramme
4	Implementierung	Adoptieren, Einbau ins Qualitätsmanagement, Evaluierung der Effektivität und der Effizienz (externe Validität)
5	Fortschreibung	Überwachung der Notwendigkeit der Überarbeitung oder des Einzugs

awmf

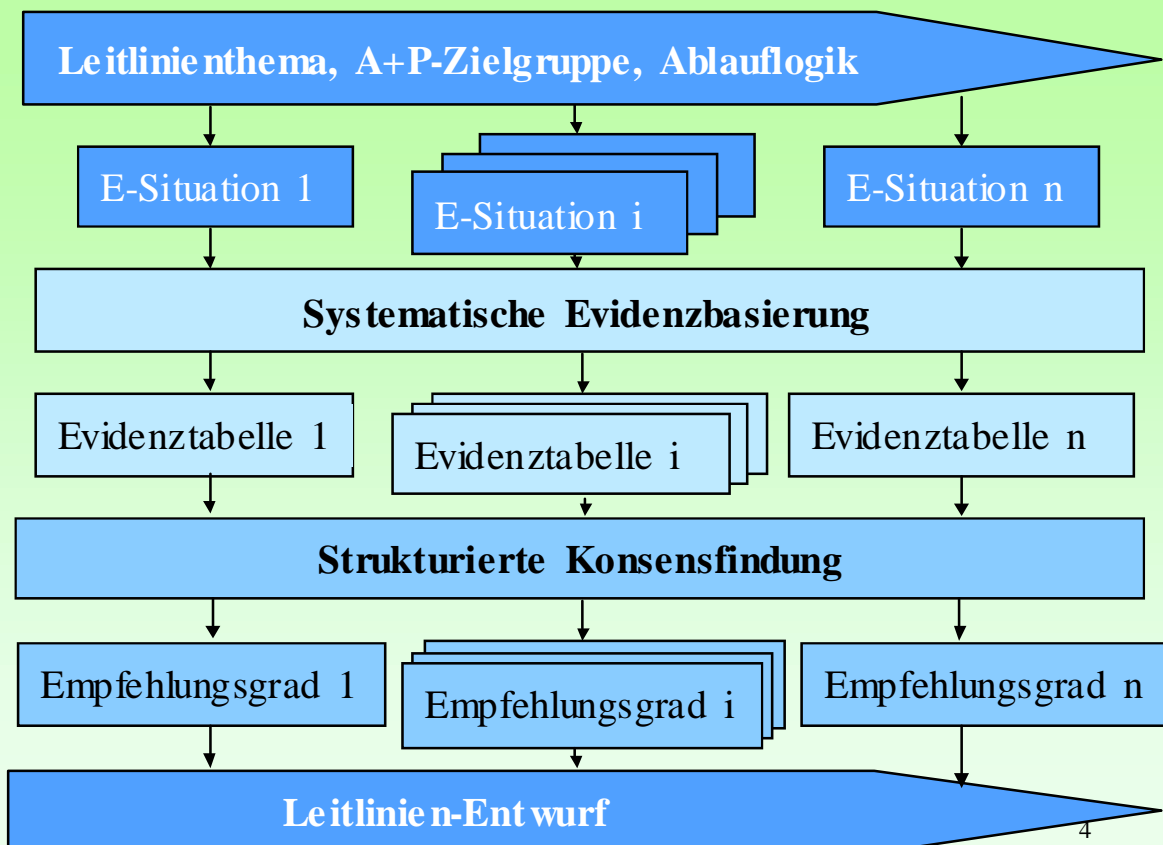
2

Klassifikation von Leitlinien (AWMF 2004)

Typ	Charakteristika der Entwicklung	Erstellungsaufwand	Wissens. Legitimation d. Methode	Legitimation für Umsetzung
Evidenz- und Konsensbasierte LL (S3)	Gremium repräsentativ Systematische Evid.bas. Strukt. Konsensfindung	sehr hoch	hoch	hoch
Evidenzbasierte LL (S2e)	Gremium selektiert Systematische Ebasierung Keine strukt. Konsensfg	hoch	hoch	mittel
Konsensbasierte LL (S2k)	Gremium repräsentativ Keine system. Ebasierung Strukt. Konsensfindung	mittel	niedrig	hoch
Handlungsempfehlungen von Experten (S1)	Gremium selektiert Keine system. Ebasierung Keine strukt. Konsensfg	gering	niedrig	gering

awmf

3



4

Systematische Evidenz-Basierung

(Erstellung systematischer Übersichten)

- Systematische Suche nach publizierten und nicht publizierten Studienergebnissen (Cochrane Lib. etc.) und nach existierenden Leitlinien (www.g-i-n.net)
- Systematische Abschätzung der Aussagefähigkeit der Studienergebnisse
 - **Insgesamt: Umfang und Güte der Evidenzen**
 - **Studienanlage (Biasreduktion, Praxisnähe, zu vergleichende Behandlungen, Zielkriterien etc., alles getrennt für therapeutische und diagnostische Studien)**
 - **Studienqualität (Fallzahl, Verblindung, Ausweichtherapien, Drop-out-Raten, Protokollverletzungen etc.)**
 - **Auswertungsqualität (ITT/PP, Umgang mit fehlenden Werten, konfirmatorische / deskriptive Analyse etc.)**

awmf

5

Strukturierte Konsensfindung

- a. Verfahren und Durchführung der Konsensfindung**
- b. Kriterien der Konsensfindung**

awmf

6

Strukturierte Konsensfindung

a. Verfahren und Durchführung der Konsensfindung

Ziel: Manipulationsfreie und reproduzierbare Ergebnisse

- **Beteiligung:**
 - **Experten (interdisziplinär, multiprofessionell)**
 - **Patienten- und Anwender-Zielgruppen**
- **Anlage:**
 - **Nominaler Gruppenprozess**
 - **Delphi-Methode**
 - **Strukturierte Konsensuskonferenz**

Strukturierte Konsensfindung

b. Kriterien der Konsensfindung

Ziel: Klinische Bewertung der Evidenzen bezüglich ihrer Verwendbarkeit in einer Leitlinie

- **Kriterien:**
 - **Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem (Ressourcenbedarf und Strukturen)**
 - **Übertragbarkeit auf angestrebte Patienten- und Anwender-Zielgruppen der LL**
 - **Relevanz des zu erwartenden Outcomes unter Alltagsbedingungen**
 - **Berücksichtigung von Patientenpräferenzen**

Berücksichtigung von Patientenpräferenzen

Brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung ist bezüglich des Überlebens mindestens gleichwertig zur alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM). Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A

Alle Patientinnen sollten über die Möglichkeit der BET und der MRM mit und ohne Sofortrekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist zu respektieren.

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau
awmf (2004): <http://www.leitlinien.net>

9

Auftretende Probleme

(Auswahl)

- **Abschätzung der Effekte potenzieller Verzerrungen**
- **Inkonsistenz der Ergebnisse von Studien und Systematischen Übersichten**
- **Unterschiedliche Wertigkeit der Zielkriterien**
- **Extrapolation von Studien- auf Alltags- Populationen einschl. des Imports**
- **Unterschiedliche Evidenzstärken von Wirkungen und Nebenwirkungen**
- **Indirekte Vergleiche (a vs. Placebo, b vs. Placebo)**

The practical psychology of biostatistical consultation.

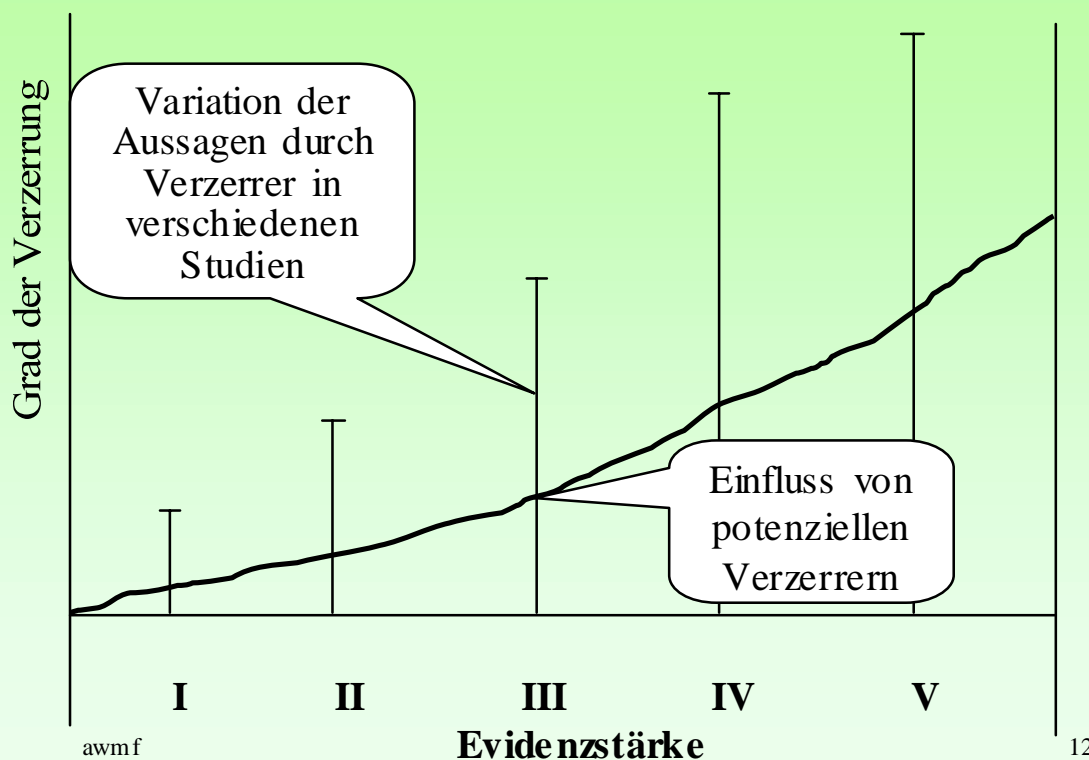
Hyams L. Biometrics 27, 1971, 201-211

4. The Traditionalist ...
5. The Randomophilic firmly believes that it doesn't matter what else you do, as long as you've „randomized” well. He is like the mother who catches her 14-year old daughter in a sexually compromising situation and admonishes her by saying „as long as you don't smoke, honey“.
6. The Quantophreniacs ...

awmf

11

Einfluss von Verzerrern auf die Aussagen von Studien

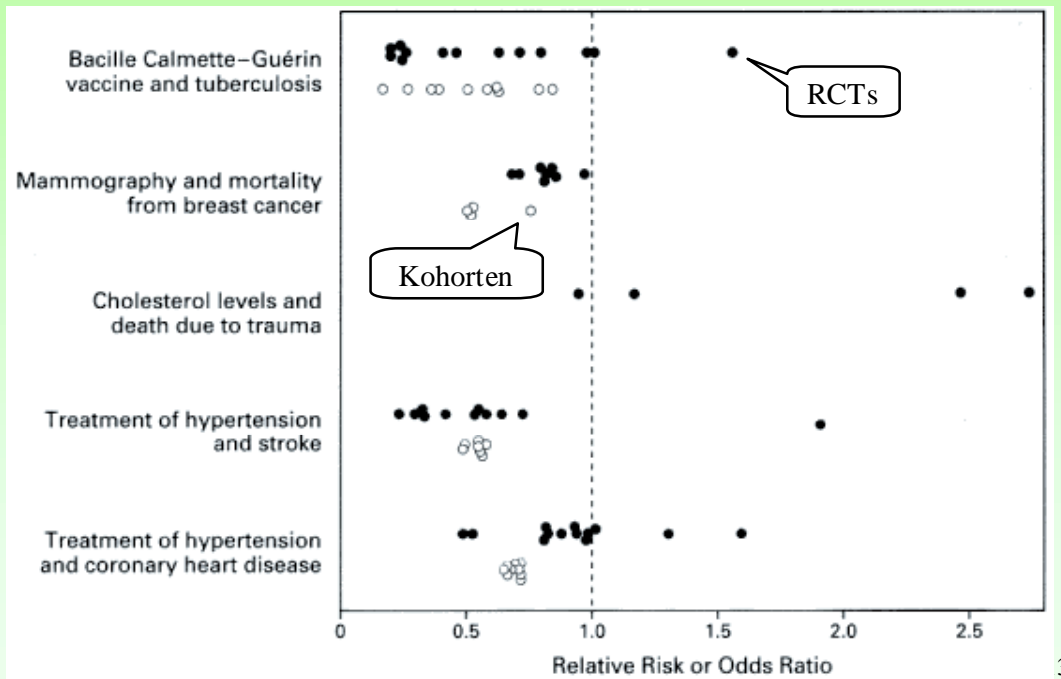


awmf

12

Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs.

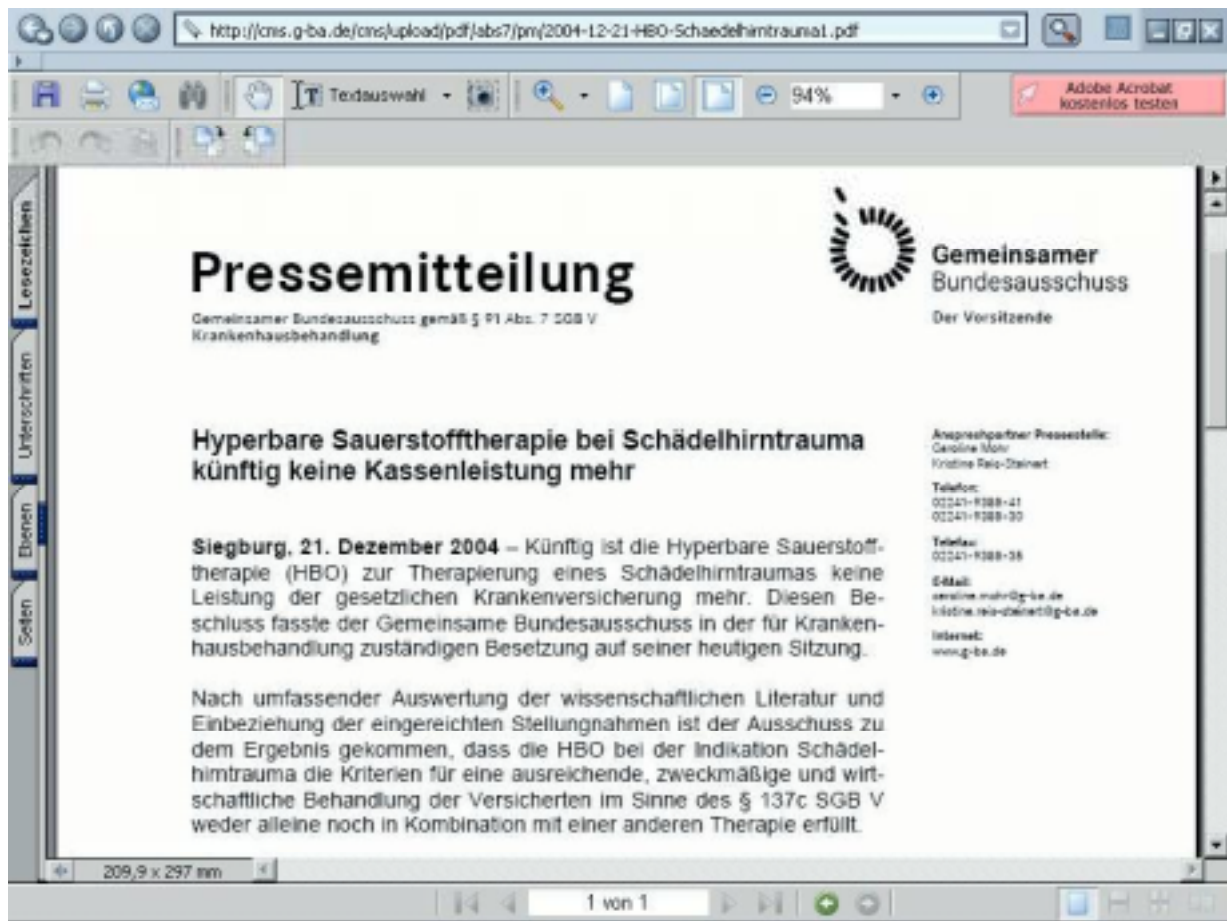
Concato et al., NEJM 342(25):1887-1892 (2000)



Auftretende Probleme

(Auswahl)

- **Abschätzung der Effekte potenzieller Verzerrungen**
- **Inkonsistenz der Ergebnisse von Studien und Systematischen Übersichten**
- **Unterschiedliche Wertigkeit der Zielkriterien**
- **Extrapolation von Studien- auf Alltags- Populationen einschl. des Imports**
- **Unterschiedliche Evidenzstärken von Wirkungen und Nebenwirkungen**
- **Indirekte Vergleiche (a vs. Placebo, b vs. Placebo)**



G.L. Rockswold et al.: Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. J Neurosurg. 76 (992) 929-934

Nach 1 Jahr	HBO	Kontrolle
Morbidität	44 (52%)	44 (54%)
100%	84	82

Nach 1 Jahr	HBO	Kontrolle
Mortalität	14 (17%)	26 (32%)
100%	84	82

Morbidität = gut erholt oder leicht behindert

awmf

P = 0.99

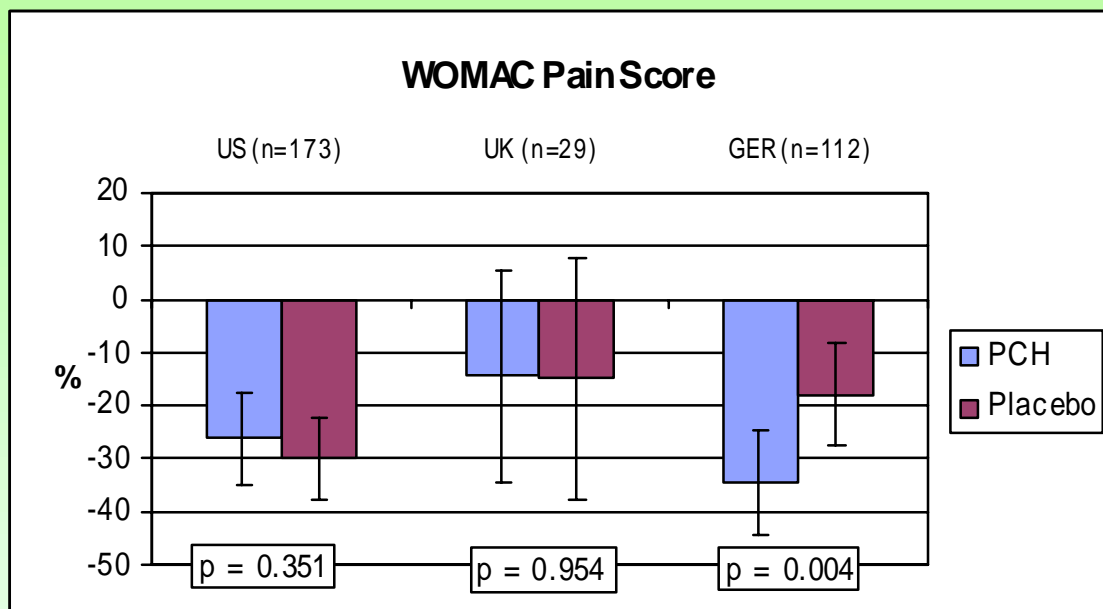
P = 0.04

Auftretende Probleme (Auswahl)

- **Abschätzung der Effekte potenzieller Verzerrungen**
- **Inkonsistenz der Ergebnisse von Studien und Systematischen Übersichten**
- **Unterschiedliche Wertigkeit der Zielkriterien**
- **Extrapolation von Studien- auf Alltags- Populationen einschl. des Imports**
- **Unterschiedliche Evidenzstärken von Wirkungen und Nebenwirkungen**
- **Indirekte Vergleiche (a vs. Placebo, b vs. Placebo)**

awmf

17



Selbmann, Fischer, Moskowitz: Multinational Differences in the Effectiveness of Collagen Hydrolysate (PCH) in Patients with Osteoarthritis of the Knee (im Druck)

awmf

18

Auftretende Probleme

(Auswahl)

- **Abschätzung der Effekte potenzieller Verzerrungen**
- **Inkonsistenz der Ergebnisse von Studien und Systematischen Übersichten**
- **Unterschiedliche Wertigkeit der Zielkriterien**
- **Extrapolation von Studien- auf Alltags- Populationen einschl. des Imports**
- **Unterschiedliche Evidenzstärken von Wirkungen und Nebenwirkungen**
- **Indirekte Vergleiche (a vs. Placebo, b vs. Placebo)**

Schlussfolgerungen für LL-Entwickler

- Systematische Übersichten unterstützen die Leitlinienentwicklung durch die Sammlung und Aufbereiten der wissenschaftlichen Belege.
- Das Prinzip muss die Präsentation der verfügbaren Belege sortiert nach ihrer Güte sein. Eine Beschränkung auf RCTs ist nicht adäquat.
- Während die systematische Evidenzbasierung weitgehend standardisiert und von Laien vermeintlich leicht nachvollziehbar ist, ist die Operationalisierung der klinischen Bewertung der Evidenzen im Rahmen der strukturierten Konsensfindung noch im Gang.