

# Tiotropiumbromid bei COPD

## Berichtsplan

Auftrag A05-18  
Version 1.0  
Stand: 02.08.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tiotropiumbromid bei COPD

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-18

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**Schlagwörter:** Tiotropium, cholinerge Antagonisten, Lungenkrankheiten – chronisch obstruktive, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
4.1.1 Population .....	9
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	9
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	10
4.1.4 Studientypen .....	10
4.1.5 Studiendauer .....	11
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	11
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	11
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	12
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>12</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	13
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	13
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>14</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	15
4.4.2 Meta-Analysen.....	16
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	17
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	17
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>18</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD mittels FEV <sub>1</sub> -Werten, gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators .....	3
Tabelle 2: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD .....	5
Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BODE	Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DALYs	disability-adjusted life years
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FVC	forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MID	Minimal Important Difference
mmHg	Millimeter Quecksilber(säule)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
WHO	World Health Organization
VC	inspiratorische Vitalkapazität (Vital Capacity)

## 1 Hintergrund

### Definition, Epidemiologie und Verlauf der Erkrankung

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), handelt es sich bei der COPD um eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatoren und / oder Glucocorticoiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und / oder eines Lungenemphysems. Hauptsymptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung [1]. Die Leitlinie der Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) ergänzt in ihrer Definition noch das Auftreten erheblicher extrapulmonaler Effekte (z. B. Kachexie, Osteoporose, Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen). Zudem wird allgemeiner von einem zugrunde liegenden abnormen Entzündungsprozess gesprochen, da die Begriffe „chronische Bronchitis“ und „Emphysem“ die vielfältigen Lungenveränderungen bei der COPD nur unzureichend beschreiben [2].

Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10 bis 15 % geschätzt. Die Häufigkeit der beiden der COPD zugrunde liegenden Erkrankungen, d. h. der chronisch obstruktiven Bronchitis (Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion) sowie des Lungenemphysems, ist nicht genau bekannt [3].

Man geht davon aus, dass in den industrialisierten Ländern jeder zehnte Todesfall durch COPD bedingt ist [4]. In Deutschland war laut Statistischem Bundesamt die „Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit“ (ICD-10-Code J44) im Jahr 2008 an sechster Stelle der Todesursachen [5]. Die Global Burden of Disease-Studie der WHO<sup>1</sup> erwartet, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 an die dritte Stelle der weltweiten Statistik für Todesursachen und an die fünfte Stelle der Ursachen für den Verlust an behinderungsbereinigten Lebensjahren (disability-adjusted life years, DALYs) vorrücken wird [6].

Zwar sind aktuell Männer stärker betroffen, neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada zeigen aber eine Trendumkehr zulasten der Frauen [7,8]. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-Mortalität zu rechnen, für die hauptsächlich 2 Gründe maßgeblich sind. Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er-Jahren überproportional zugenommen [1].

Zigarettenrauchen ist zwar nicht der einzige, jedoch der weltweit bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD. Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster der Risikofaktoren und dieser Zusammenhang macht die geografisch relativ homogene COPD-Prävalenz verständlich [1].

---

<sup>1</sup> World Health Organization

Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet, insbesondere hervorgerufen durch rezidivierende akute Verschlechterungen (Exazerbationen) und zunehmende Auswirkungen auf andere Organe [9].

### **Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD**

Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome (Husten, Auswurf, Atemnot), von Risikofaktoren (inhalativer Tabakkonsum, berufsbedingte Stäube, genetische Disposition u. a.) und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion nach Gabe von Bronchodilatoren [1].

Neben diversen labordiagnostischen und anderen apparativen Verfahren spielt die Lungenfunktionsanalytik eine zentrale Rolle, denn sie dient zur Messung der unvollständigen Reaktion der Atemwegsobstruktion auf Bronchodilatoren (raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika) und somit zur Unterscheidung von der wichtigsten Differenzialdiagnose Asthma. Daneben werden die lungenfunktionsanalytischen Verfahren (Spirometrie, Analyse von Fluss-Volumen-Diagrammen, Ganzkörperplethysmografie) auch zur Feststellung des COPD-Schweregrades eingesetzt. Tabelle 1 stellt die Wertebereiche der COPD-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga dar, die denen der GOLD-Leitlinie entsprechen, mit der Ausnahme, dass statt der forcierten Vitalkapazität (FVC) die inspiratorische Vitalkapazität (VC) zur Berechnung verwendet wird.



Tabelle 1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD mittels FEV<sub>1</sub>-Werten, gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators

Schweregrad	Kriterien
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % des Sollwertes</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70 %</li> <li>▪ mit / ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)</li> </ul>
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 % ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80 % des Sollwertes</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70 %</li> <li>▪ mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)</li> </ul>
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 % ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % des Sollwertes</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70 %</li> <li>▪ mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)</li> </ul>
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV<sub>1</sub> &lt; 30 % des Sollwertes oder FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % des Sollwertes plus chronische respiratorische Insuffizienz</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70 %</li> </ul>
FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität), VC: inspiratorische Vitalkapazität, respiratorische Insuffizienz: arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck unter 60 mmHg	

Quelle: [9]

Als alternatives System zur Schweregradeinteilung wurde der BODE-Index vorgeschlagen (**B**ody mass index, **O**bstruction, **D**yspnea, **E**xercise), der zusätzlich zur Atemwegsobstruktion den Body-Mass-Index, das Ausmaß der Atembeschwerden und die körperliche Leistungsfähigkeit in einem Wert vereint, der besser als die Einzelkomponenten in der Lage ist, eine Prognose zur Mortalität zu liefern [10].

### Therapie der COPD

Wesentlich für das Management der COPD sind neben der exakten Diagnose und Reduktion von Risikofaktoren die Dauertherapie der stabilen COPD sowie die Behandlung akuter Exazerbationen [2].

Therapieziele sind [1]:

- Verminderung der Progression der Erkrankung,
- Symptomlinderung,
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit,

- Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität,
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen,
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen,
- Reduktion der Mortalität.

In der medikamentösen Therapie der stabilen COPD werden Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin und Glucocorticoide eingesetzt.

Die Bronchodilatoren werden als Basistherapie des symptomatischen Patienten mit COPD bezeichnet. Durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus und damit des Atemwegswiderstandes und durch die Abnahme der Lungenüberblähung sollen sie zu einer Symptomlinderung führen. Es wird zwischen den raschwirksamen und langwirksamen Substanzen unterschieden. Zu den raschwirksamen Bronchodilatoren zählen die Beta-2-Sympathomimetika Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin und das Anticholinergikum Ipratropiumbromid. Sie werden je nach Wirkstoff bis zu viermal am Tag inhalativ vor allem als Bedarfsmedikation eingenommen. Diese Substanzen kommen auch als Notfallmedikation bei akuter Atemnot zum Einsatz. Bei den langwirksamen Bronchodilatoren ist nur eine ein- bis zweimal tägliche – bevorzugt inhalative – Gabe notwendig. Zu diesen Arzneistoffen zählen die Beta-2-Sympathomimetika Bambuterol, Formoterol, Salmeterol, Indacaterol und das Anticholinergikum Tiotropiumbromid. Außerdem steht noch das Methylxanthin Theophyllin in oraler Retardform zur Verfügung [1,11]. Das in diesem Auftrag zu bewertende Tiotropiumbromid ist in Deutschland seit 2002 zugelassen „als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“ [12]. Der Wirkstoff wird von den Firmen Boehringer Ingelheim und Pfizer gemeinsam unter dem Handelsnamen Spiriva® vertrieben.

Prinzipiell lässt sich eine Wirkungssteigerung von Bronchodilatoren durch eine Kombination zweier Substanzen oder durch die Dosissteigerung einer Einzelsubstanz erreichen. Leitlinien sprechen keine Empfehlung für eine dieser beiden therapeutischen Alternativen aus. Zur Wahl des langwirksamen Bronchodilatators, d. h. zwischen Beta-2-Sympathomimetikum oder Anticholinergikum, findet sich in Leitlinien der Hinweis, dass dies aufgrund des individuellen Ansprechens bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen entschieden werden sollte [1,2,9].

Leitlinien empfehlen eine inhalative Glucocorticoidtherapie zur Verringerung der Exazerbationsrate und somit einer Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei Erkrankten ab dem Schweregrad III [1,2].

Nichtmedikamentösen Maßnahmen wird bei der Therapie der COPD sowie bei der COPD-Prävention und -Rehabilitation ein hoher Stellenwert eingeräumt. Zu diesen zählen

Tabakentwöhnung, Vermeidung berufsbedingter Noxen, körperliches Training, Patientenschulung, Atemphysiotherapie, Ernährung, Hilfsmittelversorgung, psychosozialer Support, Langzeitbehandlung mit Sauerstoff, Heimbeatmung und bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen [9].

Über die genannten Maßnahmen hinaus werden zur COPD-Prävention und zur Prophylaxe von Exazerbationen Schutzimpfungen gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend den Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD dar, der sich in dieser Form in mehreren Leitlinien findet.

Tabelle 2: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD

Schweregrad	I (leicht)	II (mittel)	III (schwer)	IV (sehr schwer)
<b>Behandlung</b>	Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung Kurzwirksame Bronchodilatoren bei Bedarf			
		Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation		
			Zusätzlich inhalative Glucocorticoide bei wiederkehrenden Exazerbationen	
				Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist

Quelle: [9]

Neben der Langzeitbehandlung besteht bei der COPD die Notwendigkeit, auftretende Exazerbationen zu behandeln. Dabei handelt es sich um anhaltende Verschlechterungen, ausgehend von einem stabilen Zustand, über das Maß täglicher Schwankungen hinaus, die akut auftreten und eine Änderung der Dauermedikation eines COPD-Patienten erforderlich machen [13]. Diese treten verstärkt im Winter und hauptsächlich aufgrund von Infektionen auf. Sind die ambulanten Therapieoptionen, bestehend aus einer Steigerung des Bronchodilatator-Einsatzes, der Gabe von systemischen Glucocorticoiden und der Gabe von Antibiotika, nicht indiziert beziehungsweise nicht erfolgreich, ist eine stationäre Behandlung notwendig [1].

### Inhalationssysteme

Bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen wie der COPD wird die inhalative Applikation der oralen Applikation vorgezogen, da mit geringeren Dosen möglicherweise bessere und raschere Effekte erreicht werden und gleichzeitig weniger systemische unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Zur Wahl des Inhalators bei der Behandlung der COPD werden neben Wirksamkeit und Sicherheit folgende Kriterien

genannt: Verfügbarkeit, Kosten, Einheitlichkeit der Inhalationssysteme bei Einnahme mehrerer Substanzen, Handhabbarkeit durch den Patienten und Patientenpräferenz [14].

Tiotropiumbromid befindet sich in 2 Applikationsformen im Handel. Beim Spiriva® HandiHaler® handelt es sich um einen Pulverinhalator, bei dem sich die zu inhalierende Einzeldosis in einer Kapsel befindet, die vor der Inhalation innerhalb des Gerätes angestoßen wird. Die empfohlene tägliche Dosis ist 1 Kapsel, die 10 µg Tiotropium-Ion abgibt [12]. Der Respimat® Soft Inhaler ist mit einer Fertiginhalatlösung bestückt und erzeugt im Gegensatz zu Dosieraerosolen die für die Inhalation erforderliche Dosis nicht als kurzen Treibgas-Sprühstoß, sondern unter mechanischem Druck als länger anhaltende Sprühwolke [15]. Die empfohlene tägliche Dosis, appliziert mit 2 Hüben des Spiriva® Respimat®, ist 5 µg Tiotropium-Ion [16].

## 2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und dem Zulassungsstatus von Tiotropiumbromid- und Vergleichspräparaten zur Therapie der COPD in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind daher

- die Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid im Vergleich zu einer Placebogabe oder anderen medikamentösen Therapieoptionen, einzeln oder in Kombination und
- die vergleichende Nutzenbewertung der beiden Tiotropiumbromid-Anwendungsformen HandiHaler<sup>®</sup> und Respimat<sup>®</sup>,

jeweils für die inhalative Dauertherapie von Patienten mit COPD hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der G-BA hat mit seinen Schreiben vom 22.02.2005 (Auftrag) und vom 25.08.2009 (Auftragskonkretisierung) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Tiotropiumbromid bei COPD beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 30.10.2009 Patientenvertreter des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V. und der Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 12.04.2010 wurde am 19.04.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.05.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 16.06.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- In Abschnitt 4.4 wurde die Beschreibung des Vorgehens bei der Bewertung der Relevanz von Effekten, die mithilfe von (komplexen) Skalen erhoben wurden, sprachlich überarbeitet, um mögliche Missverständnisse zu vermeiden.
- In Abschnitt 4.4.1 wurde die Beschreibung des Vorgehens im Fall, dass Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, sprachlich überarbeitet, um mögliche Missverständnisse zu vermeiden.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Patienten mit COPD berücksichtigt. Die Diagnose sollte anhand von Kriterien anerkannter Leitlinien gesichert und Asthmapatienten sollten ausgeschlossen sein.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Aus den Zielen der Untersuchung ergeben sich folgende Prüf- und Vergleichsinterventionen:

- a) Die zu prüfende Intervention ist die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid. Als Vergleichsintervention wird eine Placebobehandlung oder eine andere in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapieoption (einzeln oder in Kombination) zur inhalativen Dauertherapie der COPD betrachtet.
- b) Die zu prüfende Intervention ist die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch den HandiHaler<sup>®</sup>. Als Vergleichsintervention wird die inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch den Respimat<sup>®</sup>, betrachtet.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

### 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- COPD-Symptome
- Exazerbationen
- Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten und / oder von ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- körperliche Belastbarkeit
- COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- COPD-bedingte Letalität und Gesamtmortalität
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sind.

### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.



#### 4.1.5 Studiendauer

Da es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend soll der Langzeitnutzen der Behandlung mit Tiotropiumbromid untersucht werden.

Eingeschlossen werden daher Studien mit einer Behandlungs- und Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten. Dies entspricht einer Studiendauer, wie sie zum Nachweis einer Linderung von COPD-Symptomen von der EMA als relevant angesehen wird [17].

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>			
E1 Patienten mit COPD (siehe auch Abschnitt 4.1.1)			
E2a	Intervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	E2b	Intervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch HandiHaler® (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Placebo oder einer anderen in Deutschland verfügbaren medikamentösen Therapieoption (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	E3b	Vergleichsintervention: inhalative Dauertherapie der COPD mit Tiotropiumbromid, appliziert durch Respimat® (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4 patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert			
E5 randomisierte kontrollierte Studie (RCTs)			
E6 Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 6 Monate			
E7 Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>			
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.			

#### 4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

#### **4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Health Technology Assessment-Berichte): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

#### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

#### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

**A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

**B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips<sup>2</sup>
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunkt-spezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

**4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen

---

<sup>2</sup> intention to treat

Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, soll die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Relevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wird von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile der Responder zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responseudefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMDs in Form von Hedges'  $g$ ) betrachtet. Als Relevanzschwelle wird dann 0,2 SMD verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wird von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [19,20].

In manchen Fällen liegt zwar eine validierte MID bzw. ein etabliertes Responsekriterium vor, jedoch werden keine Responderanalysen (im obigen Sinne) berichtet. Dann kann ggf. eine andere Relevanzschwelle als 0,2 SMD in Abhängigkeit von dieser MID bzw. diesem Responsekriterium gewählt werden.

#### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche

Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [21].

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [22].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **4.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [23]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [24].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [25]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

### 4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

### 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- COPD-Schweregrad
- Raucherstatus

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie: COPD; Langfassung; Version 1.6 [online]. 04.2008 [Zugriff: 04.06.2009]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. 2009 [Zugriff: 07.12.2009]. URL: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=548>.
3. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005: Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; die Lunge und ihre Erkrankungen; zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Stuttgart: Thieme; 2005.
4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
5. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen: Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [online]. [Zugriff: 08.12.2009]. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml>.
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-1504.
7. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004; 25(2): 331-341.
8. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(6): 1-16.
9. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61(8): e1-e40.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-1012.



11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Onbrez Breezhaler (Indacaterolmaleat) [online]. 22.03.2010 [Zugriff: 13.07.2010]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2010012-OnbrezBreezhaler.pdf>.
12. Boehringer Ingelheim, Pfizer. SPIRIVA 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 18.05.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117(5 Suppl 2): 398S-401S.
14. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P. The ADMIT series: issues in inhalation therapy; 4: how to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Prim Care Respir J 2009.
15. Boehringer Ingelheim. Respimat Soft Inhaler: Technologie & Funktionsweise [online]. 2009 [Zugriff: 09.12.2009]. URL: <http://www.respimat.de/de/Main/respimat/howitworks>.
16. Boehringer Ingelheim, Pfizer. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 18.05.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 19.05.1999 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056298en.pdf>.
18. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
19. Fayers P, Machin D. Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.
20. Cohen J. Statistical analysis for the behavioral sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
21. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
22. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

24. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
25. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.