

Kurzfassung

Hintergrund

In der Europäischen Union (EU) werden Krankheiten als selten eingestuft, wenn sie mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10 000 Einwohner auftreten. Häufig handelt es sich um lebensbedrohliche Krankheiten oder um solche mit schwerem chronischen Verlauf. Es gibt schätzungsweise 5000 bis 8000 verschiedene seltene Krankheiten, sodass in Deutschland bis zu 4 Millionen Menschen an einer seltenen Krankheit erkrankt sind, in der EU insgesamt ca. 27 Millionen bis 36 Millionen Menschen.

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche nationale, europäische oder internationale Initiativen, um die Wahrnehmung der seltenen Krankheiten in der Öffentlichkeit zu stärken und die gesundheitliche Versorgung der Betroffenen zu verbessern. In ihrer Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 stellen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union fest, dass „Patienten mit solchen [seltenen] Leiden (...) denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln [haben] wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“ Der Forschungsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ aus dem Jahr 2009 geht davon aus, dass mithilfe von Therapieleitlinien bzw. Patientenpfaden die Behandlungsqualität im Bereich seltener Erkrankungen verbessert werden kann. Gleichzeitig stellt der Bericht die Frage, ob die Erstellung von Leitlinien für seltene Krankheiten aufgrund der oftmals schlechten Evidenzlage möglich bzw. sinnvoll ist.

Fragestellung

Dem vorliegenden Rapid Report liegt die Frage zugrunde, wie Leitlinienersteller und Health-Technology-Assessment(HTA)-Agenturen mit der Aufarbeitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen für die Erstellung von Leitlinien bzw. von HTA-Berichten umgehen.

Ziel des Vorhabens waren daher die systematische Suche nach vorhandenen Vorgehensweisen zur Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen für Leitlinien und die zusammenfassende Darstellung der identifizierten Methoden. Dies erfolgt auf Basis von a.) Manualen zur Leitlinienerstellung, b.) Methodenpapieren relevanter HTA-Agenturen sowie auf Basis von c.) Leitlinien zu beispielhaft ausgesuchten seltenen Erkrankungen.

Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob an Leitlinien für seltene Erkrankungen andere Anforderungen an die Evidenzbasis gestellt werden als an andere Leitlinien.

Methoden

Es wurde eine systematische Recherche nach Leitlinienmanualen in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie auf den Internetseiten fachübergreifender und fachspezifischer Leitlinienanbieter durchgeführt. Weiterhin erfolgte

eine systematische Recherche nach HTA-Manualen bei den Mitgliedsorganisationen bzw. Partnern des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Health Technology Assessment International (HTAi) sowie des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) über die jeweiligen Internetseiten <http://www.htai.org>, <http://www.inahta.org> und <http://www.eunetha.net>.

Es erfolgte zudem eine Recherche nach Leitlinien zu 21 ausgewählten seltenen Erkrankungen in den Leitliniendatenbanken der AWMF, des G-I-N und des NGC. Ergänzend erfolgte eine orientierende, krankheitsunspezifische Recherche nach Leitlinien zu seltenen Erkrankungen über die Internetseite www.orpha.net.

Die Recherchen wurden im Zeitraum Oktober 2010 bis Januar 2011 durchgeführt.

Die extrahierten Informationen zum Umgang mit der Evidenz bei der Erstellung von Leitlinien und HTA-Berichten zu seltenen Erkrankungen wurden deskriptiv zusammengefasst und analysiert. Vorab wurden folgende Analysebereiche festgelegt:

- Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen
- Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche
- Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen
- Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung
- Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese
- Informationen zur Formulierung von Empfehlungen

Ergebnisse

Insgesamt wurden 125 Dokumente in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen: 62 Leitlinienmanuale, 24 HTA-Manuale sowie 39 Leitlinien zu seltenen Erkrankungen.

Aus den Leitlinien- und HTA-Manualen waren sehr wenige Informationen zu der dem Rapid Report zugrunde liegenden Fragestellung zu entnehmen. Insbesondere explizite Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen wurden nur vereinzelt gefunden. Diese konnten in 7 Leitlinienmanualen und 5 HTA-Manualen identifiziert werden. Darüber hinaus konnten in 9 Leitlinienmanualen und 3 HTA-Manualen thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise identifiziert werden, z. B. Informationen zur Berücksichtigung der Prävalenz oder allgemein zum Umgang mit kleinen Populationen. Ein Manual der Haute Autorité de santé (HAS) behandelte speziell die Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten.

Aus den Leitlinien ließen sich für die vorliegende Fragestellung keine Informationen entnehmen. Nur wenige Leitlinien machten überhaupt Angaben zur Methodik. Dies waren die Leitlinien des HAS, die den größten Teil der identifizierten Leitlinien bildeten. Diese

Dokumente wurden im Rahmen des nationalen französischen Programms zu seltenen Erkrankungen entwickelt und verwiesen in der Regel auf das entsprechende Manual der HAS zur Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten.

Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

In 11 Manualen konnten Informationen zur Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- bzw. HTA-Themen identifiziert werden. In den meisten Manualen war die Prävalenz ein Kriterium für die Themenfindung und / oder Priorisierung von Themen für die Erstellung von Leitlinien oder HTA, meistens im Sinne einer bevorzugten Berücksichtigung von Erkrankungen mit höherer Prävalenz. In 2 Manualen wurde die Gefahr der Benachteiligung von Gruppen aufgrund der Prävalenz bzw. der Seltenheit einer Erkrankung thematisiert, ohne jedoch ein konkretes Vorgehen vorzuschlagen.

Methoden der Literaturrecherche

Zwei Manuale enthielten Informationen zur Literaturrecherche. Diese bezogen sich auf die Möglichkeit der Handsuche zur Identifikation kleiner Studien sowie den Einbezug grauer Literatur zur Identifikation unpublizierter Studien. Spezifische Recherchestrategien für die Suche nach Evidenz / Informationen zu seltenen Erkrankungen wurden nicht beschrieben.

Festlegung der relevanten Studientypen

Fünf Manuale machten Angaben zur Festlegung relevanter Studientypen bei seltenen Erkrankungen. Fall-Kontroll-Studien wurden als sinnvoller Studientyp insbesondere für ätiologische Fragestellungen für seltene Erkrankungen bzw. für kleine Populationen beschrieben, weiterhin wurden auch Fallberichte bzw. Fallserien genannt. In einem Manual wurde explizit betont, dass eine kleine betroffene Population, wie z. B. bei seltenen Erkrankungen, nicht grundsätzlich ein Argument sei, von der Evidenzhierarchie abzuweichen, und dass auch Patienten mit extrem seltenen Krankheiten einen Anspruch auf sichere Informationen zu Behandlungsoptionen haben. Für den Fall, dass parallel vergleichende Studien nicht möglich sind, besteht die Möglichkeit einer adäquaten Dokumentation des Erkrankungs- und Behandlungsverlaufs.

Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung

In 8 Manualen konnten Informationen zur Qualität von Studien mit kleinen Fallzahlen oder Hinweise zum Studiendesign und zur Auswertung identifiziert werden. So wurde die verminderte Aussagekraft der Evidenz von Studien mit kleinen Populationen angesprochen, unter anderem aufgrund der geringeren Präzision einer Effektschätzung, der verminderten statistischen Power, der Schwierigkeit, unerwünschte Ereignisse zu erfassen, sowie der Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulation trotz Randomisierung. Als zusätzliche Problematik wurde angesprochen, dass für nicht randomisiert kontrollierte Studien (RCT) in der Regel (aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung) größere Patientenzahlen benötigt werden als für RCT. Darüber hinaus wurden in einem Manual die Betrachtung

(valider) Surrogatendpunkte sowie das Akzeptieren größerer p-Werte als 5 % für den Nachweis der statistischen Relevanz als möglicherweise sinnvoll beschrieben.

Methoden der Evidenzsynthese

Zu den Methoden der Evidenzsynthese konnten nur wenige Informationen identifiziert werden, die sich speziell auf seltene Erkrankungen oder kleine Populationen beziehen. Generell wurde in 2 Manualen die metaanalytische Zusammenfassung kleinerer Studien empfohlen. Darüber hinaus wurde in einem Manual die stärkere Gewichtung von größeren und qualitativ hochwertigen Studien im Vergleich zu kleineren und in Bezug auf ihre Aussagekraft schwächeren Studien beschrieben, ohne dass dies konkret auf seltene Krankheiten bezogen wurde.

Formulierung von Empfehlungen

Sieben Manuale machten Angaben zur Formulierung von Empfehlungen für seltene Erkrankungen oder kleine Populationen. Kein Manual machte jedoch konkrete detaillierte Vorgaben. Insbesondere wurden keine Unterschiede zur Formulierung von Empfehlungen zu häufigen Krankheiten dargelegt. Ein Manual nannte Aspekte, die bei Kosten-Nutzen-Abwägungen berücksichtigt werden sollen. Weiterhin wurde in 2 Manualen die Bedeutung des Konsensusprozesses bei Schwächen der Evidenz aus klinischen Studien hervorgehoben. In einem Manual wurde darauf hingewiesen, dass die mögliche Schwäche der Evidenzbasis explizit dargelegt werden soll.

Seltene Erkrankungen werden in Leitlinien- und HTA-Manualen bisher kaum thematisiert. Insbesondere enthalten die Dokumente keine strukturierten und ausführlichen Anleitungen zum Umgang mit Evidenz für seltene Krankheiten im Rahmen der Leitlinienerstellung. Auch die analysierte Leitlinienstichprobe zu seltenen Krankheiten enthielt keine detaillierten methodischen Hintergrundinformationen zu dieser Thematik. Aufgrund der unzureichenden Informationsgrundlage konnten weiterführende methodische Fragen nicht beantwortet werden.

Fazit

Der Umgang mit Evidenz zu seltenen Krankheiten wurde bisher in Manualen zur Leitlinien- oder HTA-Erstellung sowie in den Leitlinien kaum thematisiert. Es finden sich nur wenige isolierte Hinweise zum methodischen Vorgehen. Aus diesen können jedoch keine einheitlichen methodischen Vorgaben zur Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten abgeleitet werden. Es lassen sich aber aus den Dokumenten auch keine Informationen ableiten, die eine grundsätzlich andere Vorgehensweise und Evidenzbasis für die Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten nahelegen.

Schlagwörter: seltene Krankheiten, Systematische Übersicht, Methoden Leitlinienerstellung