

IQWiG-Herbstsymposium, 19.-20.11.2010

# Implikationen des Publikationsbias für die Erstellung und Bewertung von Leitlinien

I. Kopp

**Arbeitsgemeinschaft der  
Wissenschaftlichen  
Medizinischen  
Fachgesellschaften**

*Association of the  
Scientific  
Medical  
Societies in Germany*



# Ausgangssituation

- Zunehmendes Bewusstsein über das Ausmaß von Publikationsbias und seine potentiellen Implikationen
- Keine systematischen Evaluationen über die Auswirkungen von Publikationsbias auf Leitlinienempfehlungen
- Keine empirisch gesicherten Empfehlungen zum Umgang mit Publikationsbias in Leitlinien

Lelgemann M, Sauerland S, ZEFQ 104(2010): 284-92

Lelgemann M, Antes G, , ZEFQ 104(2010): 281-83

Strech D, Ethik Med, online first, 25.06.2010

Florence T. et al., Ann Int Med (2010): 1116-22

Holden DJ et al. Ann Intern Med (2010): 668-76

Reveziz et al., J Clin Epidemiol (2010):1216-22

Mallett et al. Br J Cancer (2010): 173-80

Schrott et al., DÄB (2010): 279-285

# Fragestellungen

- Ist Publikationsbias relevant für Leitlinienentwickler?
- Sind sich Leitlinienentwickler über die möglichen Auswirkungen von Publikationsbias bewusst und sprechen diese an?
- Welche Auswirkungen hat Publikationsbias auf die Inhalte von Leitlinien in Deutschland derzeit?
- Welche Schutzfunktionen vor Auswirkungen von Publikationsbias bietet das Regelwerk der AWMF?
- Wie können sich Leitlinienentwickler darüber hinaus vor Auswirkungen von Publikationsbias schützen?
- Wo sind Leitlinienentwicklern bei der Berücksichtigung von Publikationsbias Grenzen gesetzt?

# Ist Publikationsbias relevant für Leitlinienentwickler?

Leitlinienentwickler müssen auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und der Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis aussprechen.

Unsicherheit bei der Formulierung von Empfehlungen ergibt sich aus:

- Nicht publizierten Studien (selective publishing)
- Fälschung von Studien (scientific fraud)
- Angaben zur Durchführung und Auswertung (reported methodology)
- Angaben zu relevanten Zielgrößen (reported outcomes)
- Selektion der Patientenzielgruppe (external validity)

# **Ist Publikationsbias relevant für Leitlinienentwickler?**

**Grundsätzlich: ja.**

**Es besteht das Risiko, dass sich  
verzernte Aussagen aus der Evidenz ,  
die Leitlinienentwickler nutzen,  
in denen von ihnen formulierten  
Empfehlungen widerspiegeln**

# Sind sich Leitlinienentwickler über die möglichen Auswirkungen von Publikationsbias bewusst und sprechen diese an?

- Sichtung des Leitlinienregisters der AWMF am 05.11.2010:  
in 6 von 77 Leitlinien der Klasse S3 und  
einer von 119 Leitlinien der Klassen S2e/S2k  
finden sich Angaben zum Umgang mit unpublizierten Daten.
- Ergebnisse der qualitativen Analyse:
  - Berücksichtigung „interner Evidenz“ , generiert von Mitgliedern der Leitliniengruppe (nichtpublizierte Studien /Daten)
  - Recherche nach unpublizierten Studien („graue“ Literatur)  
keine Angaben zu Recherchen in Studienregistern
  - keine Angaben zu Recherchen nach Informationen von Firmen

**Sind sich Leitlinienentwickler über die möglichen Auswirkungen von Publikationsbias bewusst und sprechen diese an?**

**Es besteht durchaus Verbesserungspotential hinsichtlich der Wahrnehmung möglicher Auswirkungen von Publikationsbias durch Leitlinienentwickler**

# Welche Auswirkungen hat Publikationsbias auf die Inhalte von Leitlinien in Deutschland derzeit?

- Soweit aus qualitativer Analyse des AWMF-Registers zu erheben: wenige inhaltliche Auswirkungen, jedoch Reaktionen der Leitliniengruppen auf entsprechende Hinweise
  
- Praxisbeispiel „Reuben-Affäre“:
  - die Fälschung von 17 Studien zum Thema Coxibe hatte keinen Einfluss auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“
  - Die Inhalte der Leitlinie wurden innerhalb weniger Wochen durch die Mitglieder der Leitliniengruppe überprüft und eine entsprechende Stellungnahme als Addendum publiziert



**Welche Schutzfunktionen vor Auswirkungen von  
Publikationsbias bietet  
das Regelwerk der AWMF?**

# Qualitätsmanagement für Leitlinien im AWMF-Register

Auswirkungen von Publikationsbias: Schutzfunktionen	Implementierung im Regelwerk der AWMF
Öffentliche Registrierung aller Leitlinienprojekte in der Planungsphase	Anmeldeverfahren über awmf-leitlinien.de
Transparenz des methodischen Vorgehens	Leitlinienreport, Beachtung der <i>DELBI</i> -Kriterien für S2, S3
Transparenz möglicher Interessenkonflikte von Leitlinienautoren	Darlegung von und des Umgangs mit Interessenkonflikten
Repräsentativität der Leitliniengruppe	Obligat für Klassifikation S2k, S3
Systematische Evidenzbasierung	Obligat für Klassifikation S2e, S3
Strukturierte Konsensfindung	Obligat für Klassifikation S2k, S3
Externe Begutachtung	Verabschiedung durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften Konsultationsphase (nur für NVL obligat)
Regelmäßige Überprüfung	Entfernung abgelaufener LL aus dem Internetangebot, max. nach 5 Jahren

# Anmeldeverfahren über awmf-leitlinien.de

Obligat für alle Leitlinien (S1, S2, S3), Formular mit Ausfüllhilfe

- *Basisdaten:*  
Titel der LL, Art der Anmeldung (neue LL, upgrade, update),  
Geplante Klasse (S1, S2k/e,S3), Datum Anmeldung/Fertigstellung
- *Angaben zum Projekt:*  
Gründe für die Themenwahl, Zielorientierung, Verbindung zu  
vorhandenen Leitlinien, Adressaten, Patientenzielgruppe,  
Versorgungsbereich
- *Angaben zur Methodik:*  
Anmeldende Fachgesellschaft(en), Beteiligung weiterer  
Fachgesellschaften und Organisationen, geplante Methodik (Art der  
Evidenzbasierung und Konsensfindung)
- *Angaben zu Verantwortlichkeit, Kontakt und weiteren Informationen*

# Leitlinienreport zur Methodik

www.delbi.de

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) – Fassung 2005/2006 + Domäne 8



## DELBI-Kurzfassung

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 1 von 3					
Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck		1	2	3	4
1	Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme sind differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen		1	2	3	4
4	Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung		1	2	3	4
8	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu					
Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu					

Domäne 4: Klarheit und Gestaltung		1	2	3	4
15	Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit		1	2	3	4
19	Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungs-kriterien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit		1	2	3	4
22	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem		1	2	3	4
24	Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien		1	2	3	4
30	Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quelleitlinien) ist transparent und explizit begründet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Die Qualität der Quelleitlinien wurde überprüft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quelleitlinien durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Modifikationen von Empfehlungen der Quelleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Obligat für alle Leitlinien (S1, S2, S3), Kriterien nach *DELBI*:  
Finanzierung der LL (22), Interessenkonflikte der Autoren (23)

- *Redaktionelle Unabhängigkeit:*  
keine Finanzierung der LL durch Dritte mit Einflussnahme auf Inhalt
- *Erklärung seitens der Autoren (Formblatt: [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de))*  
Offenlegung materieller (finanzieller) und immaterieller (z.B wissenschaftlicher, akademischer) Interessen
- *Bewertung, Diskussion und Beschlussfassung in der LL-Gruppe:*  
„Befangene“ sollten nicht an der Evidenzbewertung und Konsensfindung teilnehmen (bezüglich der betreffenden Themen)
- *Dokumentation des Verfahrens zur Erklärung, der Ergebnisse und des Umgangs mit Interessenkonflikten im Leitlinienreport*

# Repräsentativität der Leitliniengruppe

Obligat für Klassifikation S2k und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Einbindung der Adressaten (4) und Patienten (5)

Deutsche Ges. für Chirurgie	Deutsche Ges. für Neurochirurgie
Deutsche Ges. für Unfallchirurgie	Deutsche Ges. für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Deutsche Ges. für Thoraxchirurgie	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Deutsche Ges. für Gefäßchirurgie	Deutsche Ges. für Hämatologie und Onkologie
Deutsche Ges. für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	Deutsche Ges. für Innere Medizin
Deutsche Ges. für Viszeralchirurgie	Deutsche Ges. für Neurologie
Deutsche Ges. für Kinderchirurgie	Deutsche Ges. für Kardiologie
Deutsche Ges. für Kinder- und Jugendmedizin	Berufsverband der Deutschen Chirurgen
Deutsche Ges. für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie	Gemeinschaft Fachärztlicher Berufsverbände
Deutsche Ges. der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	Deutsche Ges. für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	Deutsche Ges. für Allgemein- und Familienmedizin
Deutsche Ges. für Anästhesiologie und Intensivmedizin	Methodiker (Literaturrecherche und –Bewertung)
Deutsche Ges. für Angiologie	Juristische Beratung
Deutsche Ges. für Phlebologie	AWMF
Deutsche Ges. für Gynäkologie und Geburtshilfe	
Deutsche Ges. für Urologie	

S3-LL VTE Prophylaxe,  
AWMF-Reg. Nr 003/001



# Repräsentativität der Leitliniengruppe

Obligat für Klassifikation S2k und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Einbindung der Adressaten (4) und Patienten (5)

**Soll-Zustand:**  
**Die Experten, die Evidenzen generieren,  
und die Patienten, die  
versorgungsrelevante Fragen stellen,  
sind in Leitliniengruppen vertreten**

# Evidenzbasierung

Obligat für Klassifikation S2e und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Systematische Recherche (8), Auswahl (9) und Bewertung (folgt)  
der Literatur sowie möglicher Quell-Leitlinien (30-34)

- Formulierung klinisch relevanter, suchtauglicher Fragestellungen
- Sorgfältige Planung der Suchstrategie:  
Zeitraum, Auswahlkriterien für Publikationen, Suchbegriffe (MeSH)
- Strukturierte Recherche in hierarchischen Schritten:  
Leitlinien, Cochrane-Library, PubMed (u.a.), Kontakt zu Experten
- Mögliche Fehler (Risiken für Bias) erkennen:  
Checklisten zur Bewertung der Leitlinien- und Studienqualität
- Verfahren und Ergebnisse dokumentieren:  
Leitliniensynopse, Evidenztabelle, Evidenzgrade



# Evidenzbasierung

Obligat für Klassifikation S2e und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Systematische Recherche (8), Auswahl (9) und Bewertung (folgt)  
der Literatur sowie möglicher Quell-Leitlinien (30-34)

**Soll-Zustand:  
Die Gesamtschau der Evidenz zu einer  
Fragestellung limitiert den Einfluss  
einzelner Studien**

# Strukturierte Konsensfindung

Obligat für Klassifikation S2e und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Anwendung und Beschreibung eines formalen Verfahrens (10):  
Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess, Delphi-Technik

- Sorgfältige Planung, Organisation, Information der Teilnehmer
- Strukturierte Interaktion der Gruppe gewährleisten
- Mögliche Fehler (Risiken für Bias) erkennen und vermeiden:
  - Selektion der Teilnehmer
  - Majoritäts- und Minoritätseinflüsse
  - Soziales Faulenzen
  - Groupthink
  - Brainstorming
- Durchführung, Ergebnisse (Konsens und Dissens) dokumentieren

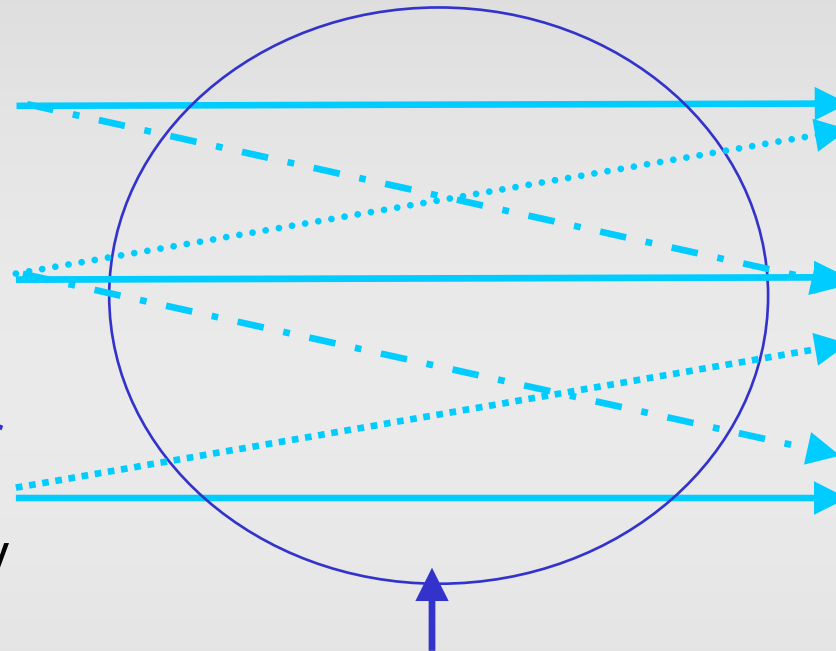
# Konsensusverfahren: Von der Evidenz zur Empfehlung

## Qualität der Evidenz

Hoch  
Klasse I

Moderat  
Klasse II

Schwach/sehr  
schwach  
Klasse III, IV, V



## Empfehlungsgrad

Starke Empfehlung  
A, ↑↑, „soll“

Empfehlung  
B, ↑, „sollte“

Empfehlung offen  
0, ⇔  
„kann/ist unklar“

### Kriterien für die Graduierung (Klinisches Werturteil):

- Konsistenz und Plausibilität der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

# Strukturierte Konsensfindung

Obligat für Klassifikation S2e und S3, Kriterien nach *DELBI*:  
Anwendung und Beschreibung eines formalen Verfahrens (10):  
Konsensuskonferenz, Nominaler Gruppenprozess, Delphi-Technik

**Soll-Zustand:  
Die Vermeidung  
unerwünschter Gruppenphänomene führt zu  
ausgewogenen Empfehlungen  
unter Berücksichtigung von  
bestverfügbarer (publizierter) Evidenz  
und klinischer Expertise (considered judgment)**

# Wie können sich Leitlinienentwickler darüber hinaus vor Auswirkungen von Publikationsbias schützen ?

- Explizite Befragung der Mitglieder der Leitliniengruppe zu unpublizierten Studien/Daten
- Handsuche nach unpublizierten Daten
- Recherche nach „grauer“ Literatur
- Recherche in Studienregistern
- Anschreiben der Hersteller von Arzneimitteln und Medizinprodukten

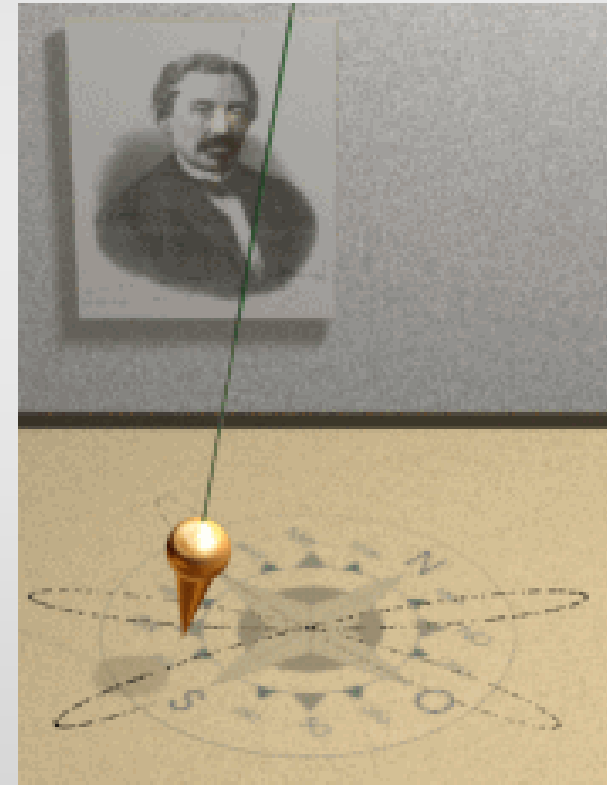
# Wo sind Leitlinienentwicklern bei der Berücksichtigung von Publikationsbias Grenzen gesetzt?

- Verhältnis von Aufwand und Nutzen
- Mangelnde Möglichkeit der *systematischen* Erfassung unpublizierter Daten
- Limitationen der -zwangsläufig- unsystematischen Erfassung von unpublizierten Daten

# Dilemma der Forderung nach Einbeziehung unpublizierter Daten in die Entwicklung von Leitlinien

- Nach den Prinzipien der EbM sollten
  - „graue Literatur“
  - „Expertenmeinung“
  - „Abstract-only-publication“einen geringeren Stellenwert besitzen und gesondert markiert oder ausgeschlossen werden.

**Richtungsänderungen  
müssen wohl begründet sein!**



# Fazit

- Eine systematische Erfassung unpublizierter Daten zur Berücksichtigung in Leitlinienempfehlungen ist unmöglich
- Leitlinienautoren sind angewiesen auf die publizierte und selbst generierte Evidenz
- Das Regelwerk der AWMF bietet effektive Schutzfunktionen gegen Einflüsse von Publikationsbias
- In die Bewertung von Leitlinien könnte ein Kriterium zum Umgang mit Publikationsbias aufgenommen werden
- **Prinzip muss sein:  
Prävention statt Kuration!**  
Verpflichtung zur Registrierung  
und Publikation von Studienprotokollen

