

Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen herangezogen?

Ulrich Siering⁽¹⁾, Michaela Eikermann⁽²⁾, Petra Lange⁽¹⁾, Maren Walgenbach⁽²⁾, Christoph Mosch⁽²⁾, Alric Rüther⁽¹⁾

(1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, (2) Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Köln

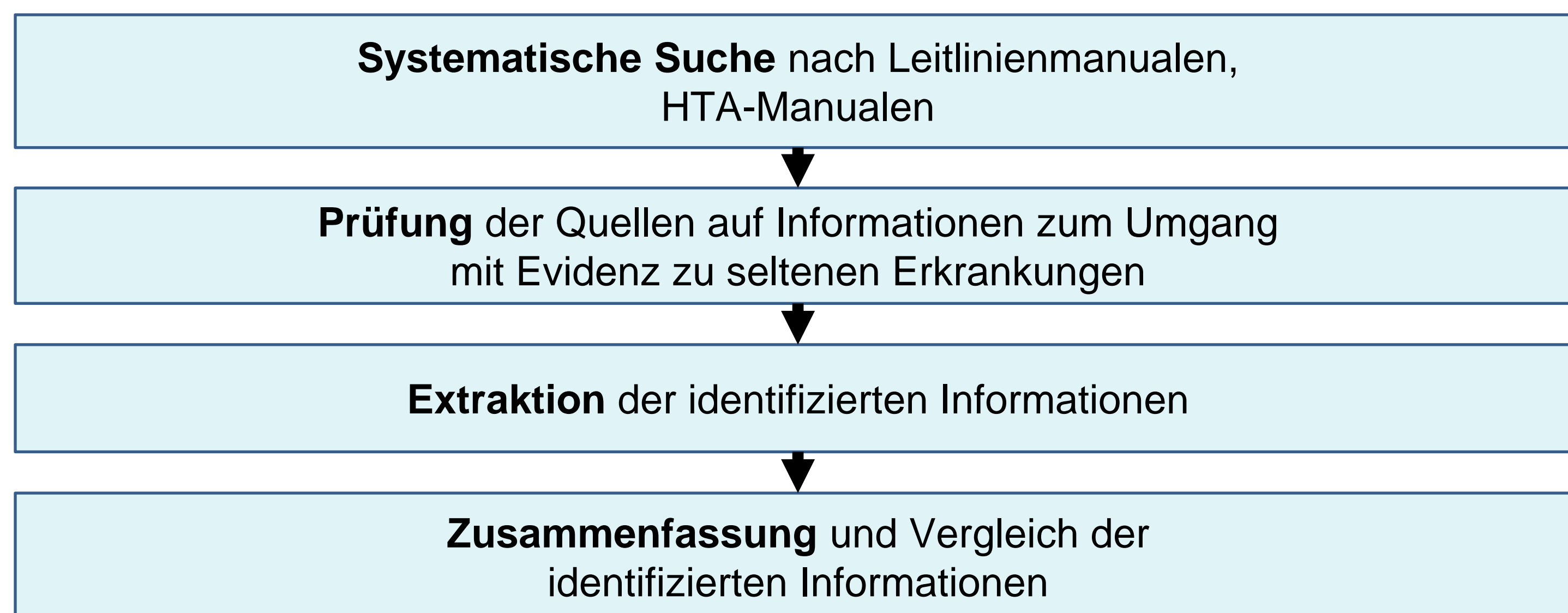
Hintergrund

Therapieleitlinien können die Qualität der Behandlung seltener Erkrankungen verbessern. Die Erstellung von Leitlinien für seltene Krankheiten ist aufgrund der oftmals schlechten Evidenzlage jedoch schwierig.

Fragestellung

Vor diesem Hintergrund wird im Beitrag gefragt: Wie gehen Leitlinienersteller und Health Technology Assessment (HTA)-Agenturen mit der Aufarbeitung von Evidenz zu seltenen Krankheiten für die Erstellung von Leitlinien oder HTA um?

Material und Methoden



Systematische Suche

Es erfolgte eine systematische Suche nach Leitlinienmanualen erfolgte in den Datenbanken des Guidelines International Network [G-I-N] und National Guidelines Clearinghouse [NGC] sowie auf den Internetseiten fachübergreifender und fachspezifischer Leitlinienanbieter.

Eine systematische Suche nach HTA-Manualen erfolgte bei den Mitgliedsorganisationen des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), des Health Technology Assessment International (HTAi) sowie des European network for Health Technology Assessment (EUNETHTA).

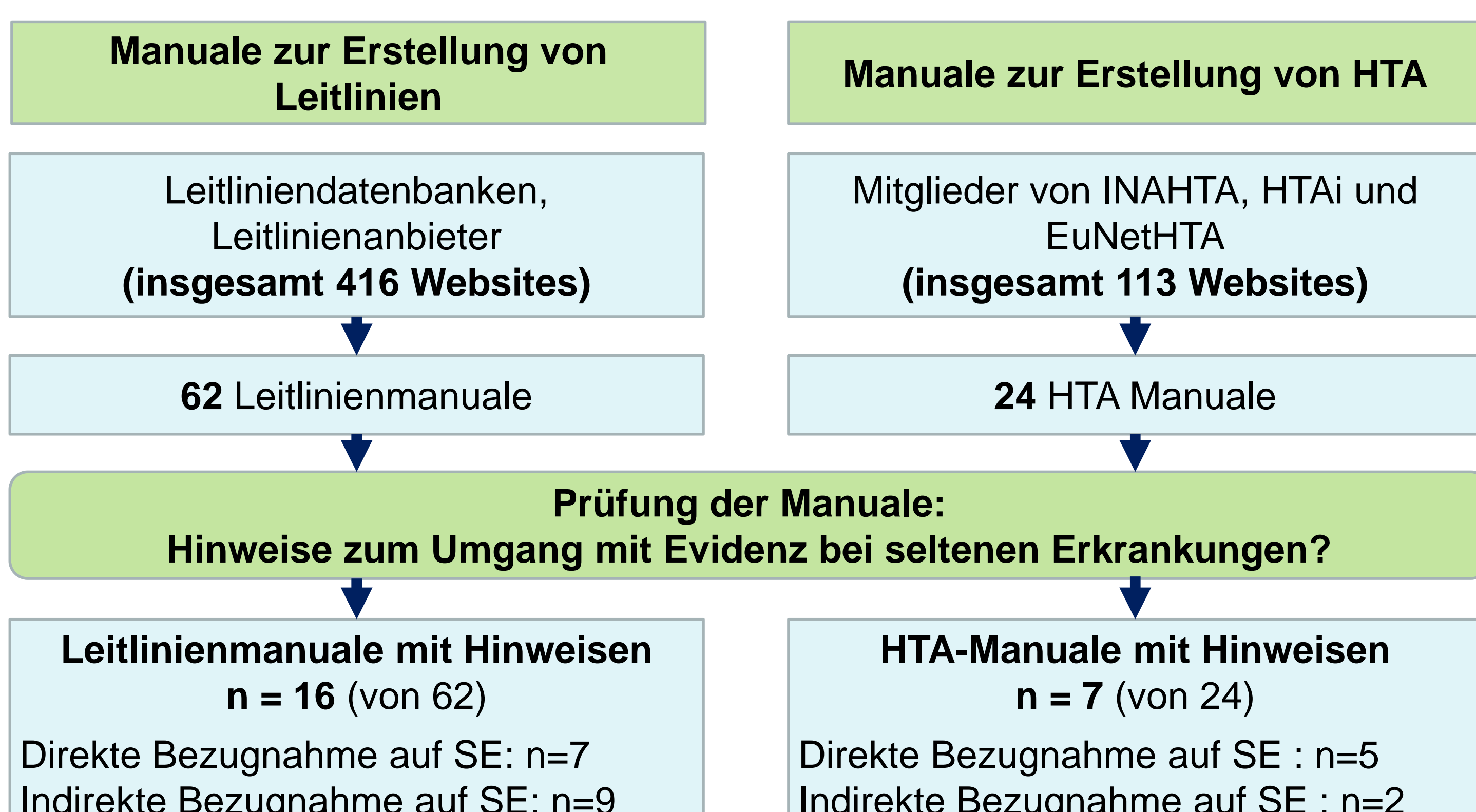
Eingeschlossen wurden deutsch- oder englischsprachige Manuale, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden.

Extraktion und Zusammenfassung

Informationen zu den folgenden Themen wurden extrahiert und zusammengefasst:

- (a) Wie werden Themen für Leitlinien oder HTA-Themen priorisiert?
- (b) Wie wird nach Literatur / Evidenz zu seltenen Erkrankungen gesucht?
- (c) Was sind die Auswahlkriterien für die Evidenz für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen?
- (d) Wie erfolgt die Bewertung der Gültigkeit und Belastbarkeit Evidenz?
- (e) Wie wird die Evidenz zusammengefasst?
- (f) Wie werden die Empfehlungen formuliert und bewertet?

Ergebnisse: Eingeschlossene Manuale



Es wurden 62 Leitlinienmanualen und 24 HTA-Manuale eingeschlossen.

Aus den Leitlinien- und HTA-Manualen konnten nur sehr wenige Informationen zu der Fragestellung entnommen werden, wie Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit identifiziert und aufbereitet wird.

Nur 7 Leitlinienmanualen und 5 HTA-Manuale enthielten Aussagen mit eindeutigem Bezug zu seltenen Krankheiten. 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.

Ergebnisse: Umgang mit Evidenz zu seltenen Erkrankungen

Themen	Ergebnisse aus HTA- und Leitlinienmanualen
(a) Themenfindung für Leitlinien (Informationen in 11 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Prävalenz einer Erkrankung ist oft ein Kriterium für die Priorisierung von Themen für CPG oder HTA ▪ Hinweis auf eine mögliche Benachteiligung von seltenen Krankheiten bei der Priorisierung von Leitlinienthemen
(b) Literaturrecherche (Informationen in 2 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf die Möglichkeit zur Handsuche oder Recherche in grauer Literatur zur Identifizierung kleiner / unveröffentlichter Studien ▪ Manuale beinhalten kein Vorschlag für eine spezifische Suchstrategie für evidence on rare diseases for the development of CPGs or HTAs
(c) Festlegung der relevanten Studientypen (Informationen in 5 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nennung von Fall-Kontroll-Studien als Studientyp für Informationen zu ätiologischen Fragestellungen ▪ Als mögliche Studientypen für die Beschreibung seltener Erkrankungen werden Fallberichte / Fallserien genannt. ▪ Hinweis: Kleine betroffene Populationen sind kein Argument für ein Abweichen von der Evidenzhierarchie: Auch Patienten mit seltenen Erkrankungen haben einen Anspruch auf sichere Informationen zu Behandlungsoptionen.
(d) Bewertung der Evidenz (Informationen in 8 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf eine verminderte Aussagekraft von kontrollierten Studien mit kleinen Populationen (z. B. Präzision der Effektschätzung, Erfassung unerwünschter Ereignisse) ▪ In bestimmten Situationen (z. B. Verfügbarkeit von Alternativen) kann bei kleinen Stichproben die Betrachtung valider Surrogatendpunkte oder Akzeptanz größerer p-Werte sinnvoll sein.
(e) Evidenzsynthese (Informationen in 3 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorschlag: Metaanalytische Zusammenfassung kleiner Studien
(f) Formulierung von Empfehlungen (Informationen in 7 Manualen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ethischer Faktoren spielen bei der Formulierung von Empfehlungen eine wichtige Rolle (z. B. gleicher Zugang zur Versorgung) ▪ Hinweis: Explizite Darlegung von Studienlimitationen in der Leitlinie notwendig ▪ Besonders sorgfältige Umsetzung des Konsensverfahrens bei schwacher / fehlender Evidenz notwendig

Schlussfolgerung

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.

Eine weitere Auseinandersetzung mit Methoden zur Leitlinienentwicklung für seltene Erkrankungen sowie die Verbesserung der Evidenzbasis für seltene Krankheiten ist dringend notwendig.