

**gmds Leipzig 2006**

# **Berücksichtigen Leitlinien die aktuelle Evidenzlage?**

**Anne Kathrin Stich  
Ulrich Siering  
Dr. Hanna Kirchner**

# Inhalt

- ◆ Hintergrund
- ◆ Fragestellung
- ◆ Methoden
- ◆ Ergebnisse
- ◆ Diskussion

# Das IQWiG

## §139a SGB V

### Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 gründet ein fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und ist dessen Träger. [...]

## Auftragsvergabe durch:

- ◆ „Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)“
- ◆ „Bundesministerium für Gesundheit (BMG)“

Unabhängige wissenschaftliche  
Zusammenfassung und Darstellung von  
medizinischen Informationen

Deutschland  
 Freitag, 08.09.2006

» **Selbstherrliche Nutzenbewertung schadet den Patienten**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)  
 (Verbandspresse, 19.07.2006 09:43)

verbaende.com

» **Bundesausschuss entscheidet gegen Patienten / BPI: Diabeteskranke zahlen für Finanzprobleme der Kassen mit ihrer Gesundheit**

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.  
 Hauptgeschäftsstelle (BPI)

**Das unabhängige  
 Diabetes-Portal**

**Deutschland im Abseits: Rückschritt für die medizinische Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes**

Handelsblatt  
 Wirtschafts- und Finanzzeitung

**Industrie warnt vor Flächenbrand**

Kassen dürfen kurz wirksame Insulinanaloga künftig nur noch ausnahmsweise erstatten. Das löst bei den Herstellern Empörung aus.

**RHEINISCHE POST**

vom: 19.07.2006 Seite: B1

**Künstliches Insulin zu teuer**

**Frankfurter Allgemeine**

vom: 20.07.2006 Seite: 9

**Frankfurter Allgemeine**

ZEITUNG FÜR DEUTSCHLAND

**Aufruhr in der Pharmabranche**

Streichung von Insulin-Analoga aus dem Erstattungskatalog ein Präzedenzfall / Industrie fühlt sich zu unrecht angegriffen

**Ende der Wahlfreiheit**

**STUTTGARTER  
 ZEITUNG**

vom: 20.07.2006 Seite: 2

**Für manchen  
 Diabetiker  
 wird es teuer**

Neue Regeln für Insulinersatz

# **IQWiG Bericht zu kurzwirksamen Insulinanaloga**

**Auftrag des G-BA an IQWiG zur  
Nutzenbewertung kurzwirksamer  
Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes  
mellitus Typ 2**

## **Patientenrelevante Endpunkte - Maßstab der Nutzenbewertung**

**... ist der für den Patienten erfahrbare Nutzen**

- ◆ Verbessert sich sein Gesundheitszustand?**
- ◆ Lebt er länger oder mit weniger Beschwerden?**
- ◆ Erhöht sich die Lebensqualität?**
- ◆ Können zukünftige Erkrankungen oder Komplikationen vermieden werden?**

# 3 Schritte der Studienbewertung

Original-  
 publikation

## Relation Between Hospital Primary Angioplasty Volume and Mortality for Patients With Acute MI Treated With Primary Angioplasty vs Thrombolytic Therapy

David J. Magid, MD, MPH  
 B. Neil Kalish, MD, MPH  
 John S. Brouha, MD, PhD  
 John C. Kato, MD, MSPH  
 Paul D. Friedman, MPH, MBA  
 Nathan E. Evans, MD, MPH  
 Hal V. Barron, MD

**Context:** Institutional experience with primary angioplasty has been suggested as a factor in selecting a reperfusion strategy for patients with acute myocardial infarction (AMI). However, no large studies have directly compared outcomes of primary angioplasty vs thrombolytic therapy as a function of institutional experience.

**Objective:** To compare outcomes among patients with AMI who were treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy at hospitals with different volumes of primary angioplasty.

**Design:** Retrospective cohort.

**Setting:** A total of 448 acute care hospitals with 112 classified as low volume (<16 procedures), 223 as intermediate volume (17-48 procedures), and 111 as high volume (>48 procedures) based on their annual primary angioplasty volume.

**Patients:** A total of 42,299 patients with AMI treated with primary angioplasty or thrombolytic therapy from June 1, 1994, through July 31, 1999.

**Main Outcome Measure:** In-hospital mortality.

**Results:** Mortality was lower among patients who received primary angioplasty compared with those who received thrombolysis at hospitals with intermediate volume (5.1% vs 5.9%,  $P < .001$ ) and high volume (4.4% vs 5.4%,  $P < .001$ ) of primary angioplasty. In low-volume hospitals, there was no significant difference in mortality between patients treated with primary angioplasty or those treated with thrombolysis (6.2% vs 6.9%,  $P = .38$ ). Adjusting for differences in demographic, medical history, clinical presentation, treatment, and hospital characteristics did not significantly alter these findings.

**Conclusions:** In this study, patients with AMI treated at hospitals with high or intermediate volume of primary angioplasty had lower mortality with primary angioplasty than with thrombolysis, whereas patients with AMI treated at hospitals with low angularity volume had similar mortality outcomes with primary angioplasty or thrombolysis.

**DOI:** 10.1001/jama.282.12.1518

**Section Editor:** Robert M. Califf, MD, PhD, University of Michigan, Ann Arbor, Mich.

**Author disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.**

**Address correspondence to:** David J. Magid, MD, MPH, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Michigan, 1600 Hill St, Ann Arbor, Mich 48106-0616 (magid@umich.edu).

**Reprints:** Requests for reprints should be directed to David J. Magid, MD, MPH, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Michigan, 1600 Hill St, Ann Arbor, Mich 48106-0616 (magid@umich.edu).

**Copyright © 2000 American Medical Association. All rights reserved.**

1. Datenextraktion

2. Bewertung der Studien  
 und Publikationsqualität

3. Konsistenz der Daten

Extraktions-  
 bögen



## Ergebnisse der Studienrecherche

- ◆ **Treffer insgesamt (Embase, Medline, Cinahl):**  
**1102**
- ◆ **Titel- und Abstractscreening:**  
**1017**
- ◆ **Volltextsichtung:**  
**19**
- ◆ **In Bericht eingeschlossen:** **7**

# Eingeschlossene Studien & Qualität

## Eingeschlossene Studien

- ◆ Insulin Aspart: 0
- ◆ Insulin Lispro: 5
- ◆ Insulin Glulisin: 2

## Berichtsqualität der Studien

- ◆ Keine erkennbaren Mängel: 0
- ◆ Leichte Mängel: 2 (alle Insulin Glulisin)
- ◆ Grobe Mängel: 5 (alle Insulin Lispro)

## Zielkriterien IQWiG Bericht

- ◆ Mortalität
- ◆ Erblindungs- /  
Amputationsrate
- ◆ stationärer  
Behandlungen  
sonstiger  
unerwünschter  
Arzneimittelwirkungen
- ◆ krankheitsbezogene  
Lebensqualität
- ◆ Hyper-/  
Hypoglykämierate

## Zielgrößen der Studien

- ◆ unerwünschte  
Ereignisse
- ◆ Therapiezufriedenheit
- ◆ Lebensqualität
- ◆ Hyper-/  
Hypoglykämierate
- ◆ HbA1c

## **IQWiG Bericht - Hyperglykämien**

**„Zu symptomatischen Hyperglykämien fanden sich in den Studienberichten Angaben im Rahmen der Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. [...]**

**Ein sicherer Nachweis für die Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ergibt sich nicht.“**

**IQWiG. Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2005. S. 41**

## **IQWiG Bericht - Hypoglykämien**

**„Die vorliegenden Daten zeigen für keine der untersuchten Behandlungsoptionen einen klaren Vorteil hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Hypoglykämien.**

**Dies gilt auch für nächtlich auftretende Hypoglykämien.“**

**IQWiG. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2005. S. 56**

## Fazit IQWiG Bericht

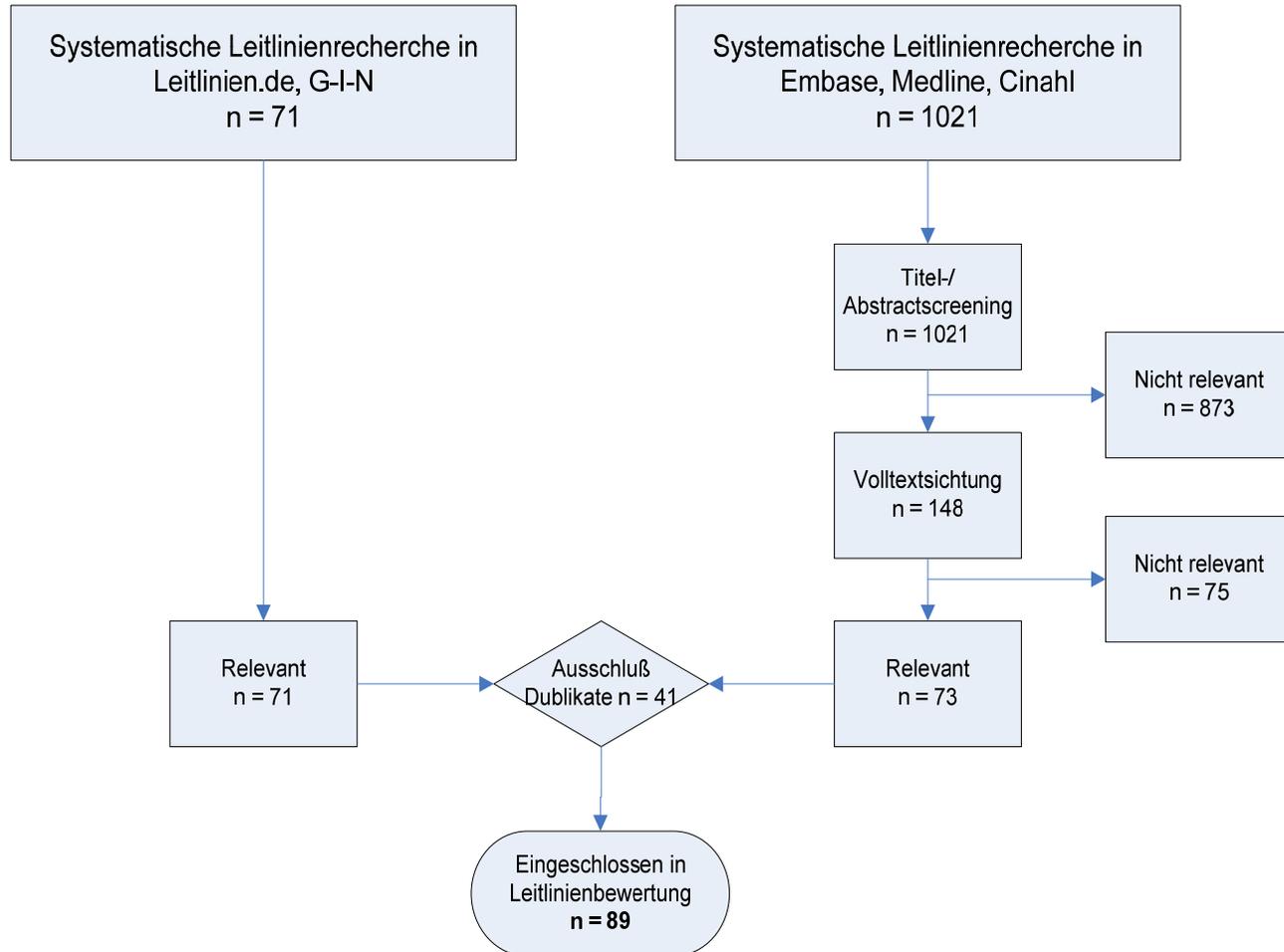
„Es existieren **keine überzeugenden Belege** für eine Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin **hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele** bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hinsichtlich ihrer langfristigen, potenziellen, nützlichen und schädlichen Effekte, sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht ausreichend untersucht.“

**IQWiG. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2005. S. 70**

# Systematische Leitlinienrecherche und Bewertung

- ◆ Systematische Recherche nach Leitlinien zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
    - ◆ Bibliographische und Leitliniendatenbank, Homepages Leitlinienanbieter
- 
- 
- ◆ Zeitraum 1999-2005
  - ◆ Sprache: Deutsch, Englisch, Niederländisch, Französisch, Spanisch
  - ◆ Ausschluss: Schwangerschaftsdiabetes, diabetesbedingte Folgeerkrankungen

# Ergebnisse der Recherche



# Evidenzbasierte Strategie der Leitlinienentwicklung

## *Definition*

- ✓ Systematische Recherche und Bewertung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz
- ✓ Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz
- ✓ formalisierte Konsensverfahren (z. B. Nominaler Gruppenprozess, Delphi-Technik)
- ✓ Dokumentation des Verfahrens

*Helou et al., ZaefQ (2000)94*

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

## Methodische Kurzbewertung im IQWiG

**0** keine Literatur

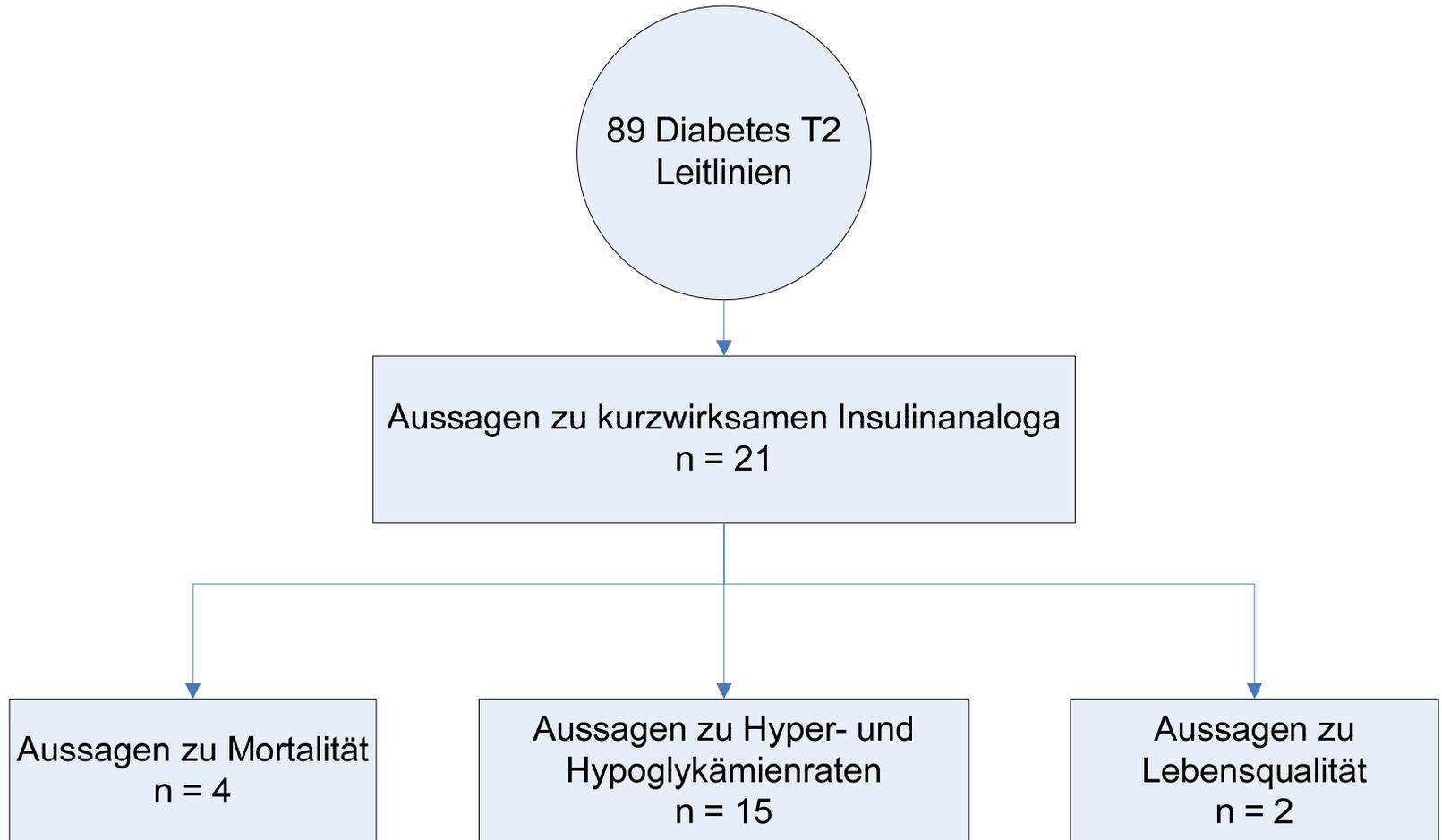
**\*** Literatur vorhanden

**\*\*** Literaturverknüpfung im Text

**\*\*\*** Literaturverknüpfung im Text und  
Empfehlungsgrade und/oder Evidenzlevel

**\*\* oder \*\*\* als Mindestanforderung**

# Aussagen zu patientenrelevanten Zielgrößen

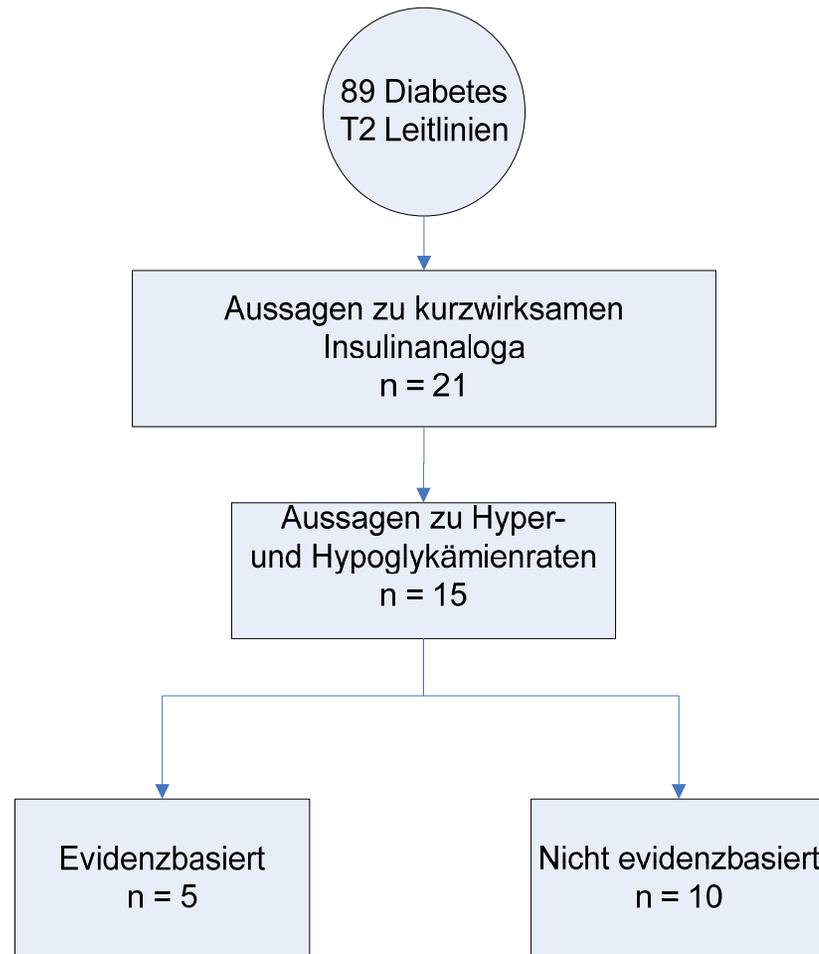


## Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2

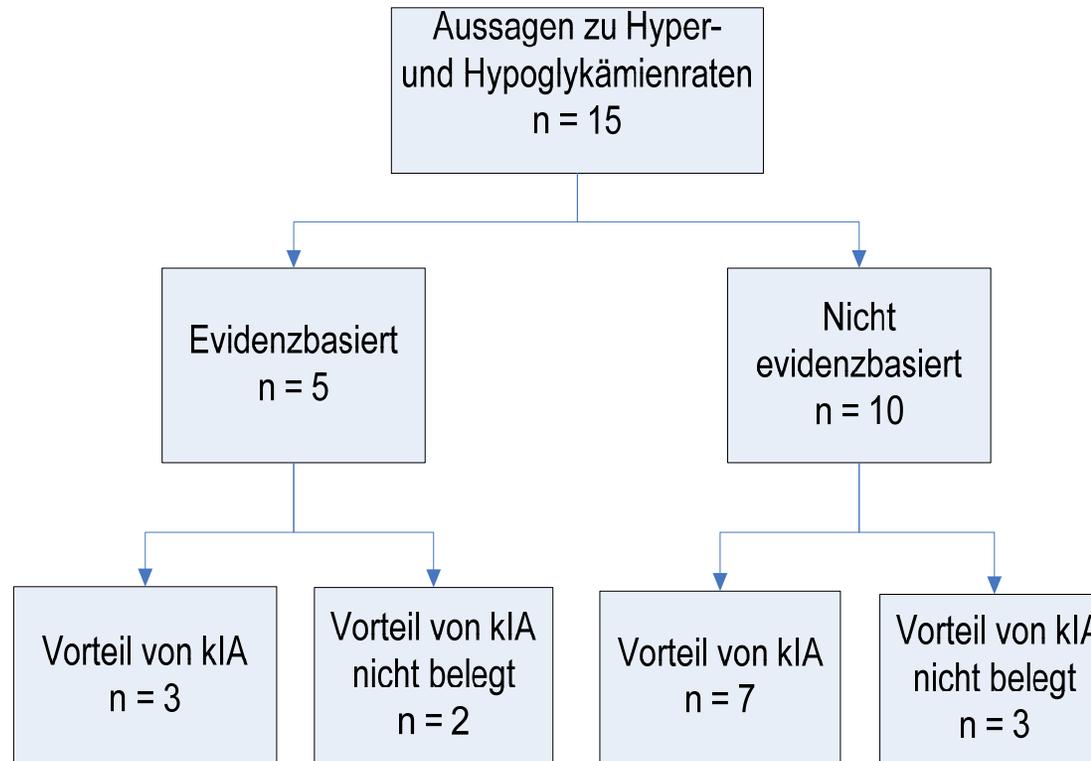
**„[...] Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor. [...] Bei Anwendung von Insulinanaloga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen.“**

Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der  
Bundesärztekammer Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus  
Typ 2. 2003, S. 14

# Leitlinienqualität



# Leitlinienaussagen und -qualität



## **Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada**

**“To safely achieve optimal postprandial glycemic control, mealtime insulin lispro or insulin aspart is preferred over regular insulin [Grade B, Level 2 (47,48)].”**

**Canadian Diabetes Association (CDA). Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada 2003, S. 40**

## **Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada**

**“Lower rates of hypoglycemia have been observed in patients with type 2 diabetes treated with insulin lispro (Humalog) compared to those treated with regular insulin (40,41), with more significant reductions in overnight hypoglycaemia despite similar reductions in A1C.”**

**Canadian Diabetes Association (CDA). Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada 2003, S. 40**

## **Health Care Guideline: Management of Type 2 Diabetes Mellitus**

**“Patients who are testing their blood glucose before meals and adjusting insulin doses to match meals may find Lispro or Aspart insulin to be more effective although generally studies have not shown an improvement in A1c when compared to regular insulin taken according to package insert (30-45 minutes preprandial).”**

**Institute for Clinical Systems Integration (ICSI) 2004 „Health Care  
Guideline: Management of Type 2 Diabetes Mellitus” S. 25**

## Diskussion I

### ◆ IQWiG Bericht

- ◆ Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga nicht belegt

### ◆ Leitlinienaussagen

- ◆ 5 Leitlinien stellen fehlende Evidenz für kIA fest
- ◆ 10 Leitlinien sehen Vorteil von kIA

## Diskussion II

### ◆ Leitlinienaussagen

- ◆ Ca. 50% der Leitlinien mit Aussagen zu kIA empfehlen diese
- ◆ Kaum Unterschiede zwischen Leitlinien von hoher und niedriger methodischer Qualität

### ◆ Studien- und Leitlinienaussagen

- ◆ Nur wenig Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten

**Anne Kathrin Stich**  
**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im**  
**Gesundheitswesen (IQWiG)**  
**Dillenburger Str. 27**  
**D-51105 Köln**  
**Tel: +49 – 221 – 35685 - 504**  
**Fax: +49 – 221 – 35685 - 903**  
**anne.stich@iqwig.de**

**[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)**

**Hier steht auch die „Methoden- und Verfahrensordnung“  
zum download bereit**