

## 6. Formulierung der Empfehlungen

### Zusammenfassung

Eine ausschließlich auf theoretischer Evidenzbewertung basierte Strategie der Leitlinienentwicklung, ohne praxisbezogene Formulierung der Leitlinienempfehlungen im Rahmen eines systematischen und transparenten Konsensverfahrens, ist nicht akzeptabel. In diesem Zusammenhang ist im Leitlinien-Manual die Realisierung folgender Forderungen exemplarisch dargestellt: Nennung der zur Auswahl der Leitlinien-Empfehlungen eingesetzten Methoden sowie der zur Konsentierung der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Verfahren; Angabe, wie die Vorstellung von interessierten Gruppen, die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren, berücksichtigt wurden; exakte Dokumentation der Verknüpfung der wichtigsten Empfehlungen mit der zugrunde liegenden Evidenz. Weiterhin wird hinsichtlich der Nutzen, Nebenwirkungen, Kosten, Ergebnisse von Leitlinien-Empfehlungen gefordert, den bei Befolgen der Leitlinie zu erwartenden gesundheitliche Nutzen bzw. die Risiken zu nennen; bei der Formulierung der Empfehlungen die Folgen für Kosten und andere Ressourcen zu berücksichtigen; eine Abwägung der möglichen Vorteile, Risiken, Kosten vorzunehmen.

**Sachwörter:** Leitlinien, Leitlinienentwicklung, Gesundheitswesen, Evidenzbasierte Medizin, Gesundheitspolitik, Versorgung, Qualitätssicherung, Konsensverfahren, Konsensbildung, Multidisziplinarität, Kosten-Nutzen-Analyse.

### Abstract

#### The German Manual for Clinical Practice Guidelines (GERM-CPG)

##### 6. Formation of CPG Recommendations

GERM-CPG gives detailed recommendations concerning the formation of CPG recommendations: methods used to formulate the recommendations should be described; methods used to seek views of interested parties not on the guideline development group should be described; the guideline should make explicit links between recommendations and the strength of the supporting evidence; the health benefits that are likely to be gained from the recommended management should be described; the potential harms or risks and likely costs associated with the recommended management should be described; the recommendations should be supported by the estimated benefits, harms, and costs of the intervention.

The statements' realisation is described by means of German CPG programmes.

**Key words:** evidence-based medicine, health services administration, quality of health care, quality assurance, health care, guidelines, practice guidelines, Germany, cost-benefit analysis

##### 6.1 Auszug aus der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ (aus 16)

lfd.Nr.	Formulierung der Leitlinienempfehlungen	j	n	uk	na
1.9.	Werden die zur Auswahl der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Methoden genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	–
1.10.	Werden die zur Konsentierung der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Verfahren genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	–
1.11.	Wird erwähnt, wie die Vorstellungen von interessierten Gruppen, die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren, berücksichtigt wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	–
1.12.	Ist die Verknüpfung der wichtigsten Empfehlungen mit der zugrunde liegenden Evidenz exakt dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



lfd.Nr.	Nutzen, Nebenwirkungen, Kosten, Ergebnisse	j	n	uk	na
2.13.	Wird der bei Befolgen der Leitlinie zu erwartende gesundheitliche Nutzen bezüglich z. B. Morbidität, Mortalität, Symptomatik, Lebensqualität genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.14.	Werden die bei Befolgen der Leitlinie möglichen Risiken (Nebenwirkungen und Komplikationen) der Diagnostik/Therapie genannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.15.	Wurden bei der Formulierung der Empfehlungen die Folgen für Kosten und andere Ressourcen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.16.	Wird eine Abwägung der möglichen Vorteile, Risiken, Kosten vorgenommen und unterstützt dies die vorgeschlagene Vorgehensweise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(j = ja/n = nein/uk = unklar/na = nicht anwendbar)

## 6.2 Erläuterungen (nach 15)

### • *Werden die zur Auswahl der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Methoden genannt?*

Diese Frage zielt auf die Angabe der Auswahlkriterien, nach denen die einzelnen Empfehlungen der Leitlinie aus der bekannten Evidenz abgeleitet wurden (warum wurden spezielle Empfehlungen in die Leitlinie aufgenommen/nicht aufgenommen?)

### • *Werden die zur Konsentierung der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Verfahren genannt?*

Diese Frage verlangt nähere Angaben über die Methoden, mit deren Hilfe die Konsentierung der Leitlinienempfehlungen erreicht wurde.

Ein JA setzt zumindest voraus, dass die Konsentierungsmethoden näher beschrieben wurden (siehe hierzu Tabelle 15).

### • *Wird erwähnt, wie die Vorstellungen von interessierten Gruppen, die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren, berücksichtigt wurden?*

Personen oder Gruppen, die von der Leitlinie betroffen sein könnten (z. B. Patienten, Kostenträger, nichtärztliche Berufsgruppen oder andere ärztliche Spezialgebiete), waren möglicherweise nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt. Die Betroffenen wurden eventuell auf andere Weise nach ihrer Meinung befragt (z. B. schriftlich – über einen Umlauf an die entsprechenden Personen).

Ein JA setzt voraus, dass das Verfahren zur Berücksichtigung nicht beteiligter Betroffener beschrieben wurde.

### • *Ist die Verknüpfung der wichtigsten Empfehlungen mit der zugrunde liegenden Evidenz exakt dokumentiert*

Diese Frage bezieht sich auf den Zusammenhang zwischen der Evidenzstärke und den daraus abgeleiteten Empfehlungen. Die Relevanz der Empfehlungen bezüglich ihrer Evidenz kann durch das Verwenden von Empfehlungsklassen kenntlich gemacht werden (Tabelle 14).

Häufig liegen nicht zu allen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wissenschaftliche Belege von hoher Evidenzstärke vor. Die Gebiete unzureichender Evidenz („weiße Felder“) sollten identifiziert und benannt werden, um die Prioritätensetzung für zukünftige Forschungsprojekte zu erleichtern.

### • *Wird der bei Befolgen der Leitlinie zu erwartende gesundheitliche Nutzen bezüglich z. B. Morbidität, Mortalität, Symptomatik, Lebensqualität genannt?*

Die Antwort JA setzt voraus, dass zumindest für die wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie Stellungnahmen zum Umfang des erwarteten gesundheitlichen Nutzens vorliegen. Dabei kann es sich um Angaben zu objektiven (z. B. Morbidität, Mortalität, klinische Symptome) oder subjektiven Ergebnisparametern (z. B. Lebensqualität) handeln.



- **Werden die bei Befolgen der Leitlinie möglichen Risiken (Nebenwirkungen und Komplikationen) der Diagnostik/Therapie genannt?**

Die Beantwortung dieser Frage erfordert Angaben zu dem Umfang der möglichen Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen des empfohlenen Vorgehens. Dabei sollte differenziert werden zwischen dem natürlichen Verlauf der Krankheit und den wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen.

- **Gibt es zuverlässige Schätzungen der Kosten/Aufwendungen, die sich voraussichtlich aus dem empfohlenen Vorgehen ergeben?**

Das empfohlene Vorgehen ist eventuell mit zusätzlichen Kosten und Aufwendungen (z. B. an Personal, Ausstattung und Medikamenten) verbunden.  
Die Antwort JA setzt voraus, dass zumindest eine Schätzung der zu erwartenden Kosten pro Patient vorliegt.

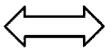
- **Wird eine Abwägung der möglichen Vorteile, Risiken, Kosten vorgenommen und unterstützt dies die vorgeschlagene Vorgehensweise?**

Die Bejahung dieser Frage verlangt eine Gegenüberstellung der möglichen Vorteile, Kosten und Risiken des empfohlenen Vorgehens. Aus der Darstellung sollte nachvollziehbar sein, dass der erwartete Nutzen die vermuteten Nachteile und Kosten überwiegt.

## 6.3 Praxisbeispiele

### 6.3.1 Verknüpfung von Empfehlungen und Evidenz

**Beispiel 27:** AkdÄ – Verknüpfungen von Empfehlungen und Evidenz – Thema „Tumorschmerz“ (57)

Evidenz-Kategorie	Empfehlungen und Angabe der Evidenz
	<i>In der Prophylaxe des NSAR-induzierten Ulcus ventriculi ist Misoprostol genauso wirksam wie Omeprazol, während Omeprazol in der Prophylaxe des Duodenalulkus sogar überlegen ist (3 Literaturstellen angegeben).</i>
	<i>Eine doppelblinde randomisierte Studie mit einem Vergleich Metamizol versus Morphin weist auf die Wirksamkeit von Metamizol bei Tumorschmerz hin (1 Literaturstelle angegeben).</i>
	<i>Antazida eignen sich nicht zur Ulkusprophylaxe bei NSAR-Therapie (3 Literaturstellen angegeben).</i>
	<i>Für die spezielle Wirksamkeit von NSAR bei Knochenschmerzen sind keine Belege aus kontrollierten Studien vorhanden (1. Lit.-Stelle angegeben).</i>

**Beispiel 28:** DEGAM – Verknüpfung von Empfehlungen und Evidenz – Thema „Brennen beim Wasserlassen“ (20)

Weitere Untersuchungen:

<b>Nicht indiziert bei:</b>  unkompliziertem, auch rezidivierendem HWI	<b>Sonographie sinnvoll bei:</b> • einmalig bei häufigen Rezidiven (mehr als 2/Jahr) • V. a. Urolithiasis • V. a. Restham • u. U. Überweisung zum Fachspezialisten	<b>Grundsätzlich Überweisung zum Fachspezialisten bei:</b> • allen Kindern • Männern mit Rezidivinfekt • Urolithiasis • Rezidiv. Pyelonephritis
---	--	---



## Therapie:

<b>Unkomplizierter HWI (Frauen)</b>  Trimethoprim (TMP) 2 x 100 mg/Tag für 3 Tage <b>A</b> oder Nitrofurantoin 2 x 100 mg/Tag für 3 Tage <b>A</b>  keine Urinkontrolle <b>A</b> Verordnung von Cotrimoxazol nicht sinnvoll <b>A</b>  bei postmenopausalen Frauen mit eingeschränkter Mobilität: TMP 2 x 100 mg/Tag für 7 Tage <b>C</b>	<b>Rezidivierender unkompl. HWI</b>  Rückfälle (innerhalb von 14 Tagen): Trimethoprim (TMP) 2 x 100 mg/Tag für 10 Tage oder Nitrofurantoin 2 x 100 mg/Tag für 10 Tage  Neuinfektionen (nach >14 Tagen): Therapie wie Erstinfekt  postmenopausal: Zusätzlich Östrogen lokal oder systemisch <b>A</b>	<b>Bei mehr als 2 Rezidiven/Jahr</b>  einmalig Kultur, u. U. Sonographie, gyn. Untersuchung (postmeno- pausal), Überweisung zum Fachspezialisten <b>C</b>  Langzeitprophylaxe: Trimethoprim (TMP) 1 x 50 mg/Tag für mind. 6 Monate <b>A</b> oder Nitrofurantoin 1 x 50 mg/Tag für mind. 6 Monate <b>A</b>  bei Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr: TMP 1 x 100 mg danach <b>A</b>
--	---	--

### komplizierter HWI:

- keine Kurzzeittherapie, Vorgehen je nach Grunderkrankung

#### Schwangere:

- Oracephalosporine (z. B. Cefaclor 3 x 500 mg/Tag für 7 Tage) **A**
- Urinkontrollen monatlich bis zur Entbindung **A**

### Pyelonephritis:

- initial Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag für 14 Tage  
Urinkultur - Therapieumstellung je nach Ergebnis
- Schwangere, Kinder und Steinträger - stationäre Einweisung **C**

### Vorgehen bei:

asymptomatischer Bacteriurie, Reizblase, akuter Prostatitis, Kolpitis und Chlamydien-Urethritis  
siehe Langfassung

### Stärke der Empfehlungen:

- A** basiert auf randomisierten kontrollierten Studien
- B** basiert auf sonstigen methodischen Studien
- C** basiert auf formalisierten Konsensausagen oder Expertenurteilen

Autoren: E. Hummers-Pradier, M. M. Kochen; Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Beyer, F. M. Gerlach, M. Berndt

## DEGAM-Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin



**Beispiel 29:** DDG – Verknüpfung von Empfehlungen und Evidenz – Thema „Diabetes mellitus“ (84, 85)

<b>Härtegrad der Empfehlung</b>	<i>Empfehlungen und Angabe der Evidenz</i>
<b>A (klin. Bewertung)</b>	<i>Bei ischämischer diabetischer Makulopathie keine Laserkoagulation sinnvoll (Keine Literaturstelle angegeben) (84)</i>
<b>A (Bewertung nach Evidenzklasse)</b>	<i>Sind schwere Spätkomplikationen der proliferativen diabetischen Retinopathie aufgetreten, ist eine Vitrektomie indiziert. (2 Literaturstellen angegeben: Evidenzklasse „EK“ Ib = mindestens 1 randomisierte, kontrollierte Studie, sowie EK Iib = mind. 1 gut angelegte, kontroll. Studie ohne Randomisation) (84)</i>
<b>B (Bewertung nach EK)</b>	<i>Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sollte eine normale Proteinzufuhr von 0,8 mg/kg/Tag eingehalten werden (2 Literaturstellen: zweimal EK IV = Berichte von Expertenausschüssen, Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten) (85)</i>
<b>C (Bewertung nach EK)</b>	<i>Bei jedem Pat. mit Diabetes mell. muss auf Nikotinkarenz gedrungen werden. (3 Literaturstellen: zweimal EK Iib, einmal EK III = gut angelegte, nicht experimentelle, deskriptive Studie) (84)</i>

## 6.4 Kommentare

### 6.4.1 Konsensqualität von Leitlinien

Eine ausschließlich evidenzbasierte Strategie der Leitlinienentwicklung (gemeint ist ein Vorgehen, bei dem die Formulierung von Empfehlungen ausschließlich auf der kritischen Bewertung der Literatur beruht, und zwar ohne Durchführen eines Konsensverfahrens), ist problematisch (8).

Bei der Entwicklung von Leitlinien werden nolens volens immer auch die Interessen unterschiedlicher Gruppen und Akteure im Gesundheitswesen berührt, die einen stärkeren Einfluss auf die Inhalte und Akzeptanz der Leitlinien haben können als die wissenschaftliche Evidenz. Sowohl die Generierung, Interpretation und Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse als auch die Entwicklung von Leitlinien sind nicht interessenfrei (86).

Ein weiteres Problem stellt das Recht der betroffenen Gruppen auf Partizipation und die Notwendigkeit der Beachtung grundlegender gesellschaftlicher Werte dar. Dies ist um so wichtiger, als die Entwicklung und Anwendung von Leitlinien eine Reihe von Fragen berührt, die nicht ausschließlich durch den Rückgriff auf die wissenschaftliche Evidenz, sondern auch konsensual gelöst werden müssen. Dies gilt nicht nur für die Graubereiche fehlender oder unzureichender Evidenz, sondern ebenso für die Explizierung, Wahrung und politische Durchsetzung gesellschaftlicher Grundwerte und Ziele, z. B. Gerechtigkeit, Gleichheit, Solidarität, freier Zugang, soziale Verträglichkeit und Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung gegenüber den Partikularinteressen und Egoismen einzelner Interessengruppen und Verbänden.

Insbesondere für das deutsche Gesundheitswesen ist – aufgrund der Strukturen der gesetzlichen Krankenversicherung und der Selbstverwaltungstradition – der einvernehmliche Konsens der maßgeblichen gesundheitspolitischen Akteure von zentraler Bedeutung.

Der Qualität der Konsensbildung wird daher eine mindestens ebenso wichtige Rolle beigemessen wie der Qualität der wissenschaftlichen Fundierung (87, 88).

Außerdem sieht sich das Leitliniengremium in der Regel mit wissenschaftlichen Belegen unterschiedlicher methodischer Qualität und klinischer Relevanz konfrontiert. Falls hinsichtlich bestimmter Fragestellungen keine methodisch akzeptablen Daten vorliegen, gewinnt nach dem Prinzip der „best available evidence“ der Expertenkonsens an Gewicht.

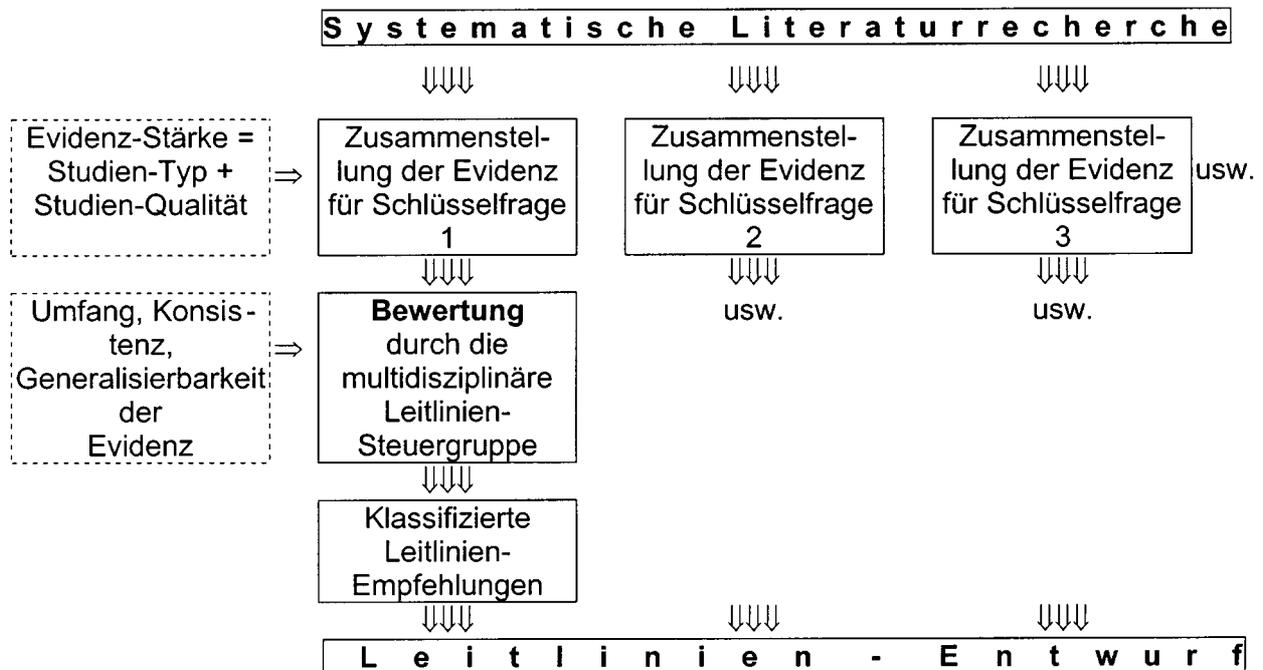
**Die meisten deutschsprachigen Leitlinien sollen und werden daher künftig aus einer abgewogenen Mischung von evidenz- und konsensgestützten Empfehlungen bestehen.**



**Tabelle 15:** Formalisierte Verfahren zur Konsentierung von Leitlinien

<b>Nominaler Gruppenprozess</b>	Von Delbecq et al. (1975) entwickelter Gruppenentscheidungsprozess. Das Ergebnis ist eine Liste von Ideen und Stellungnahmen, die nach ihrer Wichtigkeit geordnet sind. Ablauf: (1) Jeder Teilnehmer verfasst zunächst für sich allein, ohne Diskussion schriftliche Antworten zu den vorgegebenen Problemen und Fragen. (2) Die Antworten werden gesammelt und allen Mitgliedern gezeigt, ohne jedoch den Autor zu nennen. (3) Die einzelnen Mitglieder nehmen in einer gemeinsamen Runde nacheinander Stellung zu den gesammelten Antworten. (4) Die Schritte (1)-(3) können mehrmals wiederholt werden. (5) Nach mehreren Runden einigen sich die Teilnehmer durch Wahl oder Rangbildung schließlich auf einen bestimmten Satz von Antworten.
<b>Konsensuskonferenz</b>	Ablauf von Konsensuskonferenzen: (1) Bildung einer Vorbereitungsgruppe. (2) Themenauswahl und Zerlegung der Fragestellung in möglichst sich nicht überschneidende Unterthemen durch die Vorbereitungsgruppe. (3) Bildung eines Panels (zusammen 9–15 Experten, Anwender und Laien) und Verteilung der Unterthemen auf Panelmitglieder durch die Vorbereitungsgruppe. (4) Zusammenstellung des Stands des Wissens und der Erfahrungen durch die Vorbereitungsgruppe. (5) Breit gestreute Einladung zur Konsensuskonferenz mit ausführlichen Unterlagen über den Stand des Wissens und der Erfahrungen durch Panelmitglieder. (7) Offene Diskussion, eventuell in Arbeitsgruppen. (8) Versuch einer Konsensusfindung (inklusive „weiße“ Felder, zu erwartender Effizienz und Evaluationsstrategie) im Plenum. (9) Offizielle Bekanntmachung in einer Art konzertierter Aktion.
<b>Delphi-Technik</b>	Die Delphi-Technik (Delphi-Verfahren, Delphi-Konferenz), die bereits 1948 entwickelt wurde, ist eine interaktive Umfragemethode. Charakteristisch sind das kontrollierte Feedback und die Befragung einander unbekannter, anonymisierter Teilnehmer. Ablauf: (1) Einholung anonymisierter Meinungen von Experten mit Hilfe eines Fragebogens oder eines Interviews. (2) Durchführung mehrerer Befragungsrunden, wobei nach jeder Runde die eingetroffenen Antworten zusammengefasst und den Befragten erneut zur Begutachtung zugeschickt werden. So kommt es zur systematischen Modifikation und Kritik der zusammengefassten anonymen Antworten. (3) Erreichung einer Gruppenantwort durch eine Zusammenfassung (häufig statistisch) der individuellen Meinungen in einer Abschlussrunde. Das Delphi-Verfahren sollte abgeschlossen werden, wenn eine Konvergenz der Meinungen erkennbar wird oder wenn das Interesse der Teilnehmer spürbar abnimmt.

Die höchste Validität weisen dabei solche Leitlinien auf, die auf einer systematischen Literatur-Recherche und -Bewertung (Reviews) beruhen, bei denen alle relevanten Schlüsselgruppen im Leitlinienpanel repräsentiert sind, eine evidenzgestützte Strategie verfolgt wurde und die Konsensfindung nach einem formalisierten Verfahren erfolgte.



**Abb. 14:** Formulierung von Empfehlungen für evidenzbasierte Leitlinien (nach 6)

Die Klassifizierung der Leitlinien-Empfehlungen durch die Leitliniengruppe in „Empfehlungen auf der Grundlage von „guter“, „mäßiger“ oder „schlechter“ Evidenz erfolgt (wie oben dargestellt) aufgrund

- einer – möglichst – objektiven methodischen Bewertung von Studien-Design und Qualität sowie
- der wesentlich subjektiveren Einschätzung bezüglich Konsistenz, klinischer Relevanz und externer Validität der Arbeit (78).

Es muss ausdrücklich betont werden, dass die Klassifizierung einer Empfehlung keine Aussage über deren klinische Bedeutung zulässt. Sie gibt nur einen Anhalt für die Stärke der zugrundeliegenden Evidenz sowie, insbesondere, für die „predictive power“ des Studiendesigns, von dem die Empfehlung abgeleitet wurde. Insofern gibt die Klassifikation einer Empfehlung einen Anhaltspunkt dafür, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein postuliertes Behandlungsergebnis eintritt oder nicht eintritt (6).

Da die Klassifizierung der Leitlinien-Empfehlungen in die Klassen A, B usw. nicht objektiv, sondern Resultat eines Expertenkonsenses ist, wird von einigen Autoren (z. B. 74) die direkte Verbindung zwischen Evidenz-Stärke und Empfehlungsklassen abgelehnt: So wird zum Beispiel eine Empfehlung auch ohne „Gold-Standard-Belege“ als besonders relevant (Klasse A) eingestuft, wenn das Versorgungsproblem dies erfordert (z. B. erhielt die Vorsorge-Untersuchung zur Prävention des Zervix-Karzinoms mit dem Papanicolaou-Test im Bericht der US-Preventive-Task-Force ein „A“ trotz Evidenz-II-Beleg, und zwar wegen der Bedeutung des Versorgungsproblems). Ein weiteres Beispiel ist die Verwendung der starken Opioid-Analgetika. Hier können als Beleg der Wirksamkeit klinische Prüfungen akzeptiert werden, die keine Vergleiche gegen Placebo, sondern nur gegen andere Analgetika bzw. andere Darreichungsformen darstellen (57).

Die für die Formulierung einer Leitlinie – nach Vorliegen der Evidenz – notwendigen Schritte sind in Abb. 14 dargestellt.

Die für jede Schlüsselfrage recherchierte Evidenz sollte aus Gründen der Transparenz des Prozesses gemeinsam mit allen Bewertungen und Verhandlungsprotokollen der Leitlinien-Gruppe dokumentiert werden.

## 6.4.2 Bedeutung von Kosten-Nutzen-Analysen für die Entwicklung von Behandlungsleitlinien

### 6.4.2.1 Einleitung

Kosten-Nutzen-Analysen ermöglichen einen Vergleich alternativer Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen im Hinblick auf Kosten und Nutzen und zählen zu den gesundheitsökonomischen Studien. Kosten-Nutzen-Analysen spielen für Leitlinien vor allem zur Beantwortung zweier Fragen eine Rolle:

- 1.) Ist die Entwicklung und Implementierung einer geplanten Leitlinie effizient?
- 2.) Können Maßnahmen mit erwiesenem klinischen Nutzen auch effizient erbracht werden, so dass sie für eine Empfehlung in Leitlinien geeignet sind?

Zur Beantwortung der 2. Frage ist eine umfassende Literatursuche nach und kritische Bewertung von Kosten-Nutzen-Analysen der in Frage kommenden Maßnahmen bedeutsam.

Ziel dieses Beitrages ist es daher, Kenntnisse

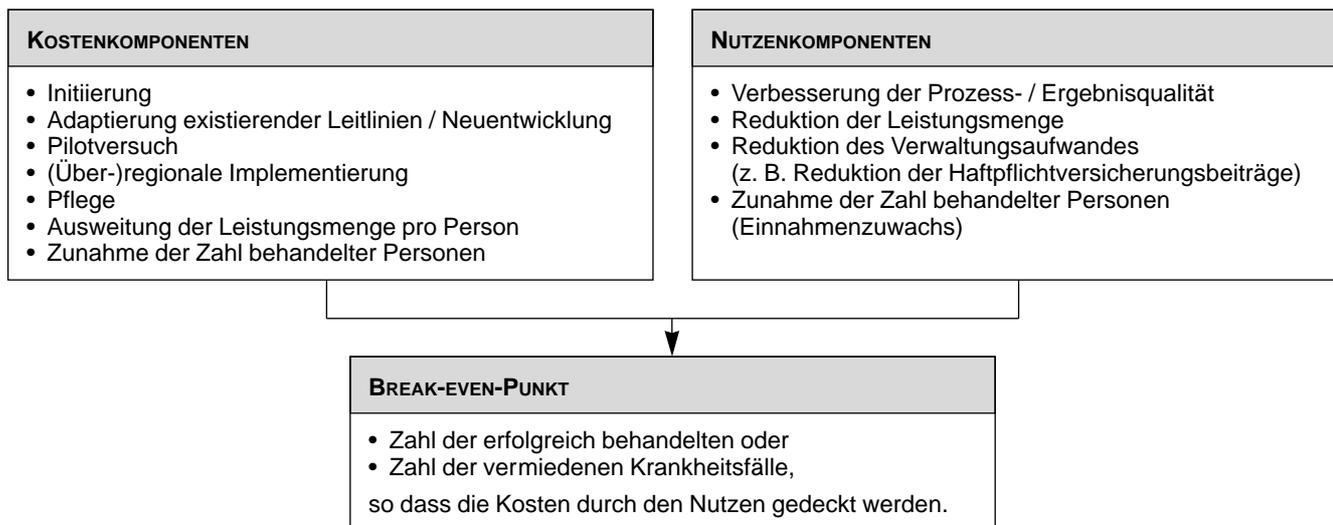
- a) in der Bestimmung der Kosten-Nutzen-Relation von Leitlinien und
- b) in der Suche nach und kritischen Bewertung von Kosten-Nutzen-Analysen zu vermitteln.

Ferner wird eine Klassifizierung von (Leitlinien-)Empfehlungen vorgestellt, welche die Ergebnisse von Kosten-Nutzen-Analysen berücksichtigt.

### 6.4.2.2 Kosten-Nutzen-Analyse von Leitlinien

Ziel der Bestimmung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Leitlinien ist die Beantwortung der Frage, ob die Kosten für Entwicklung und Implementierung der Leitlinie in einem angemessenen Verhältnis zum Zielnutzen stehen. Idealerweise sollte diese Frage noch vor der Entwicklung der Leitlinie beantwortet werden. Hierzu werden die verschiedenen Kosten- und Nutzenkomponenten aufgelistet, anhand einer Schätzung quantifiziert und gegenübergestellt (Abb. 15: Kosten- und Nutzenkomponenten von Leitlinien und deren Verrechnung anhand eines Break-even-Punktes). Die Kosteneffektivität kann mit einer Break-even-Analyse konkret abgeschätzt werden. Die genaue Berechnung eines Break-even-Punktes ist jedoch komplex und wird an anderer Stelle veröffentlicht.





**Abb. 15:** Kosten- und Nutzenkomponenten von Leitlinien und deren Verrechnung anhand eines Break-even-Punktes (nach (89))

#### 6.4.2.3 Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Analysen in den Empfehlungen von Leitlinien

Um Kosten-Nutzen-Analysen in den Empfehlungen von Leitlinien zu berücksichtigen, sind eine umfassende Literatursuche und kritische Bewertung der Studienqualität erforderlich. Empfehlungen, welche aufgrund von Kosten-Nutzen-Analysen ausgesprochen werden, sollten nach verschiedenen Faktoren gewichtet werden.

#### 6.4.2.4 Literatursuche

Für die Identifizierung gesundheitsökonomischer Studien eignen sich die folgenden Datenbanken:

- Medline ([www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/); kostenfrei und am umfangreichsten)
- Datenbanken des NHS Centre for Reviews and Dissemination (<http://nhscr.d.york.ac.uk/> oder The Cochrane Library, kostenfrei)
- Econlit
- Embase
- Health Economic Evaluation Database (HEED) der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Association

Zu beachten ist, dass die Datenbanken z. T. unterschiedliche Indexbegriffe verwenden. Indexbegriffe fassen verschiedene Fachausdrücke für gleiche Bezeichnungen zusammen und eignen sich als Suchbegriffe.

#### 6.4.2.5 Bewertung der Studienvolidität

Zur Beurteilung der Validität gesundheitsökonomischer Studien sind verschiedene Check- bzw. Kriterienlisten entwickelt worden (90, 91, 92). Die vermutlich bekannteste ist die für Autoren und Rezensenten des British Medical Journals (90). In Tabelle 16: Kriterien zur Beurteilung gesundheitsökonomischer Studien sind die Beurteilungskriterien dieser Checkliste angeführt. Jedoch stellt sich wie für andere Checklisten das Problem, eine Mindestzahl von Kriterien festzulegen, die erfüllt sein müssen, um eine Studie noch als valide zu bezeichnen. Alternativ kann für einige Studien auf Studienrezensionen der Datenbanken des NHS Centre for Reviews and Dissemination zurückgegriffen werden.

#### 6.4.2.6 Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses

Sind die identifizierten Studien valide, wird im nächsten Schritt ihr Kosten-Nutzen-Verhältnis bewertet. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis wird i.d.R. als Kosten pro veränderter Nutzengröße (z. B. gewonnene Lebensjahre) angegeben. Als Alternative stellt die Evidence-based Medicine verschiedene Messgrößen zur Verfügung, die eine grobe



**Tabelle 16:** Kriterien zur Beurteilung gesundheitsökonomischer Studien (90)

**Study design**

- (1) The research question is stated.
- (2) The economic importance of the research question is stated.
- (3) The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified.
- (4) The rationale for choosing the alternative programmes or interventions compared is stated.
- (5) The alternatives being compared are clearly described.
- (6) The form of economic evaluation used is stated.
- (7) The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the question addressed.

**Data collection**

- (8) The source(s) of effectiveness estimates used are stated.
- (9) Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study).
- (10) Details of the method of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on an overview of a number of effectiveness studies).
- (11) The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated.
- (12) Methods to value health states and other benefits are stated.
- (13) Details of the subjects from whom valuations were obtained are given.
- (14) Productivity changes (if included) are reported separately.
- (15) The relevance of productivity changes to the study question is discussed.
- (16) Quantities of resources are reported separately from their unit costs.
- (17) Methods for the estimation of quantities and unit costs are described.
- (18) Currency and price data are recorded.
- (19) Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given.
- (20) Details of any model used are given.
- (21) The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified.

**Analysis and interpretation of results**

- (22) Time horizon of costs and benefits is stated.
- (23) The discount rate(s) is stated.
- (24) The choice of rate(s) is justified.
- (25) An explanation is given if costs or benefits are not discounted.
- (26) Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data.
- (27) The approach to sensitivity analysis is given.
- (28) The choice of variables for sensitivity analysis is justified.
- (29) The ranges over which the variables are varied are stated.
- (30) Relevant alternatives are compared.
- (31) Incremental analysis is reported.
- (32) Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form.
- (33) The answer to the study question is given.
- (34) Conclusions follow from the data reported.
- (35) Conclusions are accompanied by the appropriate caveats

Abschätzung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erlauben. Zu letzteren zählen die „number needed to treat“<sup>1</sup>, die „number needed to screen“<sup>2</sup> und die „number needed to harm“<sup>3</sup>. Diese Messgrößen quantifizieren jedoch nicht den „Wert“ eines vermiedenen Ereignisses (z. B. als gewonnene Lebensjahre und/oder verbesserte Lebensqualität) und lassen die Kosten für die Behandlung jedes einzelnen Patienten unberücksichtigt. Ihr Vorteil ist hingegen, dass sie für medizinisches Personal und Patienten einfacher zu interpretieren sind als Kosten-Nutzen-Relationen.

Werden Kosten und Nutzen zweier alternativer Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen quantifiziert, so lassen sie sich zunächst in einer 3×3-Matrix gegenüberstellen (Abb. 16: Vergleich von Kosten und Nutzen zweier Maßnahmen). Eine Maßnahme ist eindeutig effizient, wenn es im Vergleich zu seiner Alternative a) bei gleichen oder niedrigeren Kosten einen höheren Nutzen oder b) bei gleichem oder höherem Nutzen niedrigere Kosten aufweist. Sind sowohl Kosten als auch Nutzen einer Maßnahme im Vergleich zu seiner Alternative größer oder niedriger, muss die

<sup>1</sup> Die Anzahl von Patienten, die behandelt werden muss, um ein zusätzliches positives Zielereignis zu erreichen.

<sup>2</sup> Die Anzahl von Patienten, die gescreent werden muss, um ein zusätzliches positives Zielereignis zu erreichen oder ein zusätzliches negatives Ereignis zu vermeiden.

<sup>3</sup> Die Anzahl von Patienten, die mit der experimentellen Therapie behandelt werden muss, damit im Vergleich zu den Patienten unter Kontrolltherapie ein zusätzlicher Patient Schaden erleidet.



		Zusätzlicher Nutzen im Vergleich zur Alternative		
		größer	gleich	kleiner
Zusätzliche Kosten im Vergleich zur Alternative	größer	7	4	2
	gleich	3	9	5
	kleiner	1	6	8

Eindeutige Entscheidungen



1, 3, 6 = Maßnahme wird akzeptiert.  
2, 4, 5 = Maßnahme wird abgelehnt

Keine eindeutigen Entscheidungen



7 = Rechtfertigt der zusätzliche Nutzen die zusätzlichen Kosten?  
8 = Ist der geringe Nutzen bei geringeren Kosten akzeptabel?  
9 = Kosten und Nutzen sind gleich. Gibt es andere Gründe die Maßnahme zu akzeptieren?

**Abb. 16:** Vergleich von Kosten und Nutzen zweier Maßnahmen (modifiziert nach (93))

Höhe des Kosten-Nutzen-Verhältnisses darüber entscheiden, ob die Maßnahme effizient ist oder nicht. In Deutschland gibt es jedoch keinen Konsens über Grenzwerte von Kosten-Nutzen-Verhältnissen. Werden solche Grenzwerte aus den USA (94, 95, 96, 97, 98) und Kanada (99) auf Deutschland übertragen<sup>4</sup>, gilt eine Maßnahme von 30.000 DM pro gewonnenem, qualitätsbereinigtem Lebensjahr<sup>5</sup> als sehr effizient.

#### 6.4.2.7 Evidenzklassen und Empfehlungsgrade

Bisherige Schemata zur Gewichtung von Empfehlungen in Leitlinien haben sich vor allem auf klinische Studien konzentriert (z. B. 100, 101, 102, 103). Eine Gewichtung, welche die Ergebnisse von Kosten-Nutzen-Analysen mit berücksichtigt, sollte idealerweise neben der Evidenz für den klinischen Nutzen die Evidenz für die Effizienz und die Höhe des Kosten-Nutzen-Verhältnisses einbeziehen. Eine entsprechende Klassifizierung ist den Autoren jedoch nicht bekannt. In Großbritannien haben die UK Health Authorities für die Bewertung von Maßnahmen eine Entscheidungsmatrix vorgeschlagen, welche das Kosten-Nutzen-Verhältnis und den Evidenzgrad basierend auf klinischen Studien berücksichtigt (Tabelle 17: Kombination von Evidenzgraden und Kosten-Nutzen-Relationen). Die Güte der Studie(n), auf welchen(r) das Kosten-Nutzen-Verhältnis beruht, wird dabei nicht mit einbezogen.

**Tabelle 17:** Kombination von Evidenzgraden und Kosten-Nutzen-Relationen (104)

Qualität der Evidenz	<£3.000/QUALY	£3.000–£20.000/QUALY	>£20.000/ QUALY
<b>I</b>	Streng empfohlen	Streng empfohlen	Von Nutzen, jedoch hohe Kosten
<b>II</b>	Streng empfohlen	Empfohlen	Von Nutzen, jedoch hohe Kosten
<b>III</b>	Empfohlen	Von Nutzen, jedoch hohe Kosten	Von Nutzen, jedoch hohe Kosten
<b>IV</b>	Nicht erwiesen	Nicht erwiesen	Nicht erwiesen

Evidenzklasse I = höchste Evidenz; Evidenzklasse IV: niedrigste Evidenz  
QUALY = quality-adjusted life year = qualitätsbereinigtes Lebensjahr; die Lebensdauer wird mit der Lebensqualität gewichtet.

<sup>4</sup> unter Berücksichtigung von Kaufkraftparitäten, Pro-Kopf-Ausgaben, Wechselkursverhältnissen und der Inflationsrate für Verbraucherpreise in Deutschland

<sup>5</sup> Zur Berechnung qualitätsbereinigter Lebensjahre wird die Lebensdauer mit der Lebensqualität gewichtet.

