

Evidenzbasierte Indikationsstellung: Möglichkeiten und Grenzen von klinischen Studien und Leitlinien

M. Nothacker, I. Kopp



AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
c/o Philipps-Universität Marburg



AGENDA

1. Möglichkeiten und Grenzen von klinischen Studien zur evidenzbasierten Indikationsstellung
2. Möglichkeiten und Grenzen von Leitlinien zur evidenzbasierten Indikationsstellung



Klinische Studien - Möglichkeiten

- ✓ **Erreichen Externer Validität**
- Beispiel 1: „NASCET“ –Studie 1991, Senkung des ipsilat. Schlaganfallrisikos von 26% auf 9% nach 2 Jahren bei sympt. Patienten durch lokale Intervention (Carotis-Endarteriektomie) im Vergleich zu medikamentöser Therapie allein
- Beispiel 2: Keine spezifische Therapie und Bewegungstherapie bei unspezifischem akuten Kreuzschmerz haben den gleichen Effekt (SR)

N Engl J Med 1991 Aug 15;325(7):445-53. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.

Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):

Klinische Studien - Grenzen

Studienpopulation nicht generalisierbar

- Beispiel: Höhere Sterblichkeit bei älteren Patienten mit Kolonkarzinom Stadium II-III und adjuvanter Oxaliplatinhaltiger Therapie

Klinischer Nutzen nicht sicher

- Beispiel: PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Patienten nach Prostatakarzinom

Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, Petrelli NJ, Goldberg RM, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Wolmark Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. N.J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3385-90.
Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. Urol Oncol 2011.

Klinische Studien - Grenzen

- **kein sicheres Ergebnis**

unterpowerete Studien, keine oder keine adäquat behandelte Kontrollgruppe (kein Einzelbeispiel...)

- **Studienlücken**

Leitlinien: Weiterentwicklung der Definition

...systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben und den behandelnden Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen klinischen Situationen erleichtern

nach K. Lohr, Institute of Medicine 1990; WHO 1998; Europarat 2001

Clinical Practice Guidelines are statements that include recommendations intended to optimize patient care. They are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options. [...]



Institute of Medicine 2011

Clinical Practice Guidelines we can trust

<http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.asp>

Voraussetzung für den „Wert“ von Leitlinien zu Fragen der Indikationsstellung

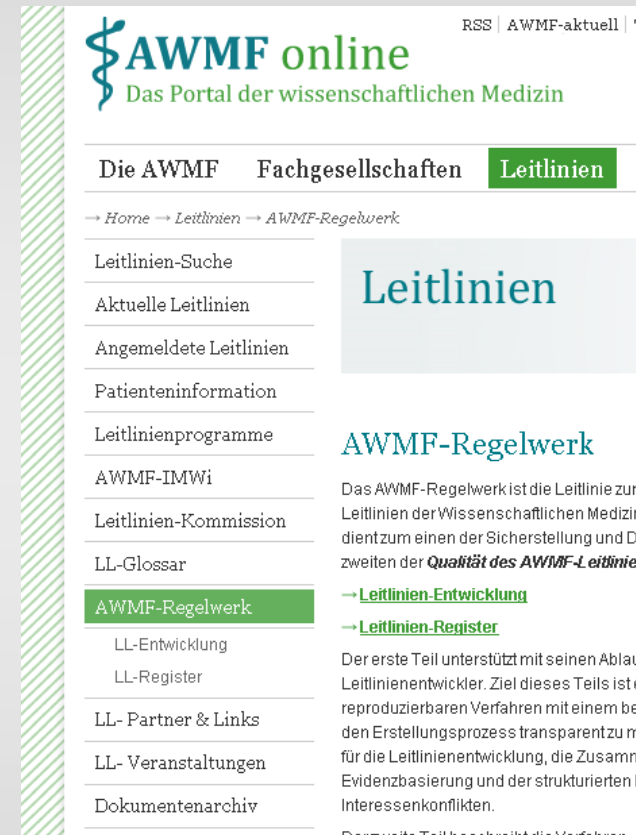
- Vertrauenswürdigkeit (Methodische Qualität, Aktualität)
- Attraktivität (Sprache, Formate)
- Verfügbarkeit (kosten- und barrierefreier Zugang)
- Erwarteter Nutzen für Anwender (Wissensmanagement)
- Erwarteter Nutzen für Patienten (Qualitätsförderung)

Leitlinien : Methodische Grundlagen

- AWMF REGELWERK

www.awmf.org

- DELBI



Qualitätsmanagement für LL im AWMF-Register

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

RSS | AWMF-aktuell | Termine | GMS e-journal | Kontakt | Presse

Suchbegriff eingeben → [suchen](#)


Darstellungsoptionen: A A

Die AWMF | Fachgesellschaften | **Leitlinien** | Forschung & Lehre | Medizin. Versorgung | Service

→ Home → Leitlinien → AWMF-Regelwerk → LL-Register

Leitlinien-Suche
Aktuelle Leitlinien
Angemeldete Leitlinien
Patienteninformation
Leitlinienprogramme
AWMF-IMWi
Leitlinien-Kommission
LL-Glossar
AWMF-Regelwerk
LL-Entwicklung
LL-Register
LL- Partner & Links
LL- Veranstaltungen
Dokumentenarchiv

Leitlinien



LL-Register

- → [Anmeldeverfahren für Leitlinien in Planung und Entwicklung](#) (Stand: 28.05.09)
- → [Erklärung von und Umgang mit Interessenkonflikten](#) (Stand: 09.06.2010)
- → [Klassifikation der Entwicklungsstufe S1](#) (Stand: 29.04.2010)
- → [Klassifikation der Entwicklungsstufen S2e und S2k](#) (Stand: 29.04.2010)
- → [Klassifikation der Entwicklungsstufe S3](#) (Stand: 29.04.2010)
- → [Einreichung zur Publikation bei der AWMF](#) (Stand: 24.09.2010)
- [Löschung nicht aktualisierter Leitlinien bei der AWMF](#) (Stand: 23.09.2008)

Kontakt | Sitemap | Impressum | Nutzungsbedingungen | Newsletter | Drucken

www.awmf.org, „Leitlinien“, Rubrik „AWMF-Regelwerk-LL-Register“



Methodische Qualität von Leitlinien: Stufen-Klassifikation der AWMF

Stand 4/13

	Für den Anwenderkreis repräsentative Entwicklergruppe	Systematische Evidenzbasierung (Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur)	Strukturierte Konsensusfindung (Formale Technik)
S1 (n= 451) Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	nein	nein	nein
S2k* (n=64) Konsensbasierte Leitlinie	ja	nein	ja
S2e* (n=12) Evidenzbasierte Leitlinie	nein	ja	nein
S3* (n=117) Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	ja	ja	ja

* Transparenz: Darlegung der Methodik in einem Leitlinienreport

Methodische Unterstützung der LL-Entwicklung: Hilfen und Werkzeuge

The screenshot shows the AWMF online portal. At the top, there is a search bar and navigation links for RSS, AWMF-aktuell, Termine, GMS e-journal, Kontakt, and Presse. The main navigation bar includes 'Die AWMF', 'Fachgesellschaften', 'Leitlinien' (highlighted), 'Forschung & Lehre', 'Medizin. Versorgung', and 'Service'. A sidebar on the left lists various resources, with 'AWMF-Regelwerk' and 'LL-Entwicklung' highlighted. The main content area features a 'Leitlinien' header with a magnifying glass over an open book. Below this is a flowchart titled 'Ablaufschema' with five steps: 1. Auswahl des Leitlinienthemas: prioritärer Versorgungsaspekt; 2. Anmeldung beim AWMF-Leitlinien-Register; 3. Zusammensetzung des Leitliniengremiums: Repräsentativität, Erklärung Interessenkonflikte; 4. Festlegung der Fragen für Literaturrecherche: Klinischer Algorithmus, 1. Konsensusverfahren; 5. Systematische Evidenzbasierung: Recherche, Auswahl, methodische Bewertung. To the right of the flowchart is a list of 'Hilfen und Werkzeuge für die Leitlinienentwicklung' with 12 items, including 'Projektplan Leitlinienentwicklung', 'Anmeldung beim AWMF-Leitlinienregister', and 'Ausfüllhilfe für das Anmeldeformular'. A red arrow points to the 'Hilfen und Werkzeuge' section, and another red arrow points to the 'AWMF-Regelwerk' link in the sidebar.

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

RSS | AWMF-aktuell | Termine | GMS e-journal | Kontakt | Presse | Suchbegriff eingeben → suchen

Darstellungsoptionen: A A

Die AWMF | Fachgesellschaften | **Leitlinien** | Forschung & Lehre | Medizin. Versorgung | Service

→ Home → Leitlinien → AWMF-Regelwerk → LL-Entwicklung

Leitlinien-Suche
Aktuelle Leitlinien
Angemeldete Leitlinien
Patienteninformation
Leitlinienprogramme
AWMF-IMWi
Leitlinien-Kommission
LL-Glossar
AWMF-Regelwerk
LL-Entwicklung
LL-Register
LL- Partner & Links
LL- Veranstaltungen
Dokumentenarchiv

Leitlinien

Ablaufschema

- Auswahl des Leitlinienthemas:
prioritärer Versorgungsaspekt
- Anmeldung beim AWMF-Leitlinien-Register
- Zusammensetzung des Leitliniengremiums:
Repräsentativität, Erklärung Interessenkonflikte
- Festlegung der Fragen für Literaturrecherche:
Klinischer Algorithmus, 1. Konsensusverfahren
- Systematische Evidenzbasierung:
Recherche, Auswahl, methodische Bewertung

Hilfen und Werkzeuge für die Leitlinienentwicklung

- Projektplan Leitlinienentwicklung
- Anmeldung beim AWMF-Leitlinienregister
- Ausfüllhilfe für das Anmeldeformular
- Umgang mit Interessenkonflikt-Erklärungen
- Musterformular zur Erklärung von Interessenkonflikten
- Kriterien der methodischen Qualität von Leitlinien: DELBI
- - Langfassung
- - Kurzfassung
- Leitfaden für den Leitlinienreport
- Einreichung zur Publikation bei der AWMF
- AWMF-Publikationen zum Thema Leitlinien

Attraktivität und Verfügbarkeit: Verbreitung von Anwenderversionen

- Langversion
- Kurzversion
- Leitlinienreport zur Methodik
- Evidenzbericht
- Patientenleitlinie
- Algorithmen für die Kitteltasche
- Apps und elektronische Hilfen

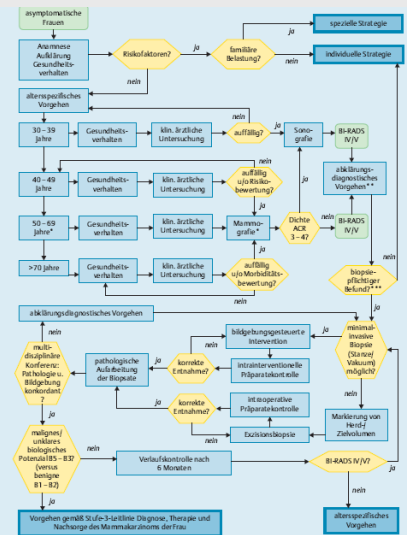


EVIDENZBERICHT

Evidenzbericht 2007
zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung
in Deutschland

Systematische Suche nach Informationen zum
medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand
und Bewertung der Evidenz zur Aktualisierung
und Überarbeitung

awmf-leitlinien.de
leitlinienprogramm-onkologie.de
krebsgesellschaft.de
senologie.org
g.i-n.net



Brustkrebs

Die Ersterkrankung und DCIS –
Eine Leitlinie für Patientinnen

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

AWMF
LEITLINIENPROGRAMM

Wert von Leitlinien in der individuellen Entscheidungssituation: Wissensvermittlung

Bei Dauerschmerzen in der Lendenwirbelsäule wollen viele
Patienten unters Messer

SPIEGEL ONLINE WISSENSCHAFT

23.11.06

Dopamin in „Nierendosis“ ist nicht nephroprotektiv

DER ARZNEIMITTELBRIEF
UNABHÄNGIGES INFORMATIONSBLETT

30/01

Der betrogene Patient:

*Ärzte wählen ihre Behandlungsmethoden
oft nach Intuition und Erfahrung,
selbst wenn sie unnütz sind und die
Forscher eine ganz andere Therapie empfehlen.*

Brustkrebs-Früherkennung:
Kernspin viel treffsicherer
als Röntgen

SPIEGEL ONLINE WISSENSCHAFT

08/07

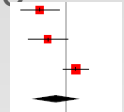
ZEIT 

Wissen Magazin 04.07

Knowledge Transfer!

Surgical resection and whole brain radiation versus radiation alone for single brain metastases?

HR 0.72, 95% CI 0.34 to 1.55, P = 0.40, I² = 83%. Hart et al 04



Indikation? Evidenz?
Alternativen?



Erfahrung,
Erwartungen,
Werteordnung
(Präferenzen)

Erfahrung, Intuition,
Haltung,
Ethik, Recht,
Kostenaspekte

Leitlinien



I'm sorry doctor, but again I have to disagree!

Gründe für Abweichungen von Leitlinien

Jadad AR. Promoting partnerships: challenges for the internet age. Brit Med J 1999; 399:761-764

„It takes two to tango“

Um Ihnen die Entscheidung für oder gegen die Behandlung zu erleichtern, lese ich Ihnen aus der aktuellen Leitlinie die Ergebnisse der wichtigsten multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien vor

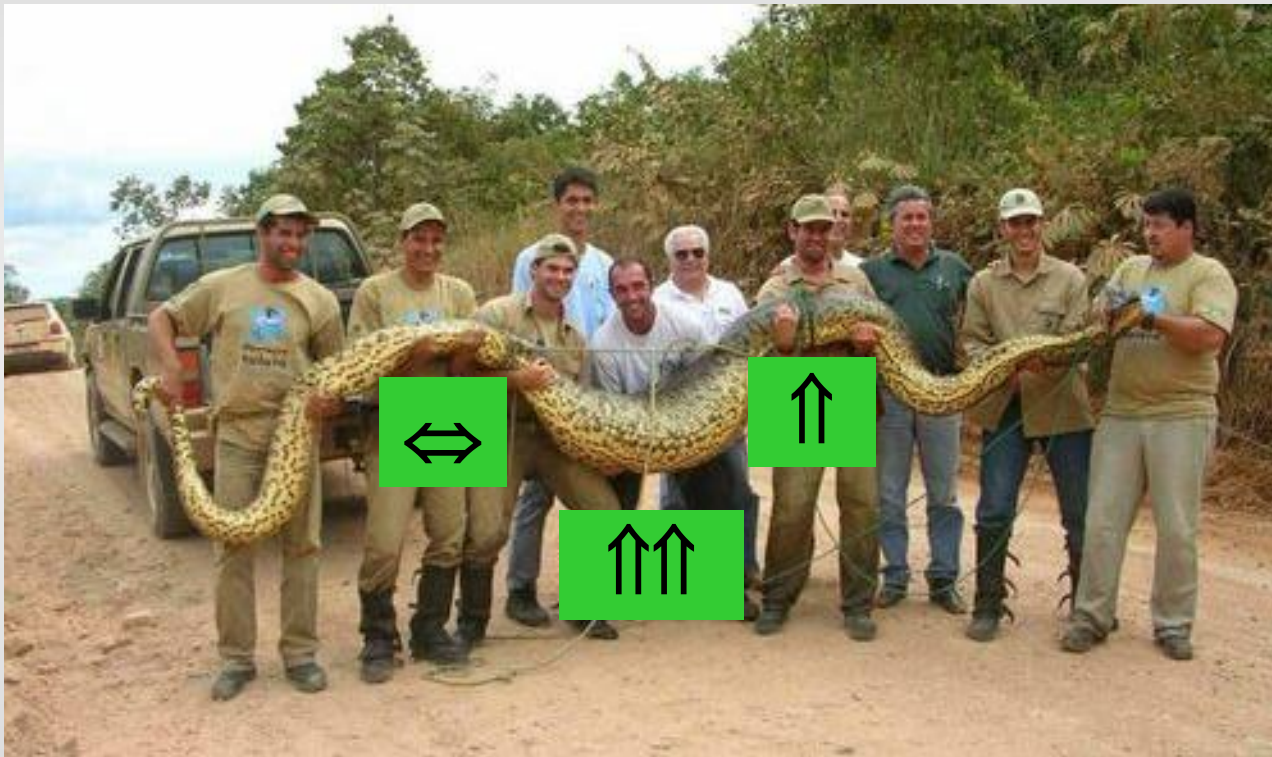


Jan TOMASCHOFF

Bild-Idee: Hartwig Bauer, 2010

Leitlinienkonformität = Leitlinienanwendung?

Stärke der Empfehlungen: Ergebnis der Abwägung von Unsicherheit des Wissens, Nutzen/Schaden, Vergleich mit Alternativen



Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläger G. In: Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. (2007) Köln: Deutscher Ärzteverlag
Bild-Idee: Hans-Konrad Selbmann, 2010

Graduierte Empfehlungen: Ausdruck unterschiedlichen Ausmaßes an Sicherheit/Unsicherheit des Wissens!

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

AWMF-Registernummer 043-022OL (1. Aktualisierung 2011)

- Die Ultraschall-Elastographie **soll nicht** zur Primärdiagnostik eingesetzt werden ↑↑
- Die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung **solte nicht** zur Primärdiagnostik eingesetzt werden ↑
- Die MRT **kann** als bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt ↔

Formulierung der graduierten Empfehlungen: Ausdruck unterschiedlichen Ausmaßes an Sicherheit/Unsicherheit der Nutzen- Schadenabwägung

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

AWMF-Registernummer 043-022OL (1. Aktualisierung 2011)

- Patienten nach/unter Chemotherapie und ECOG-Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden ↑↑
- Patienten nach/unter Chemotherapie und ECOG-Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden ↑↑

Lücken in Studien und Leitlinien: Alter, Komorbidität

Krankheiten in ... Bereichen bei über 65 Jährigen:

>4: **8%** , 3-4: **38%** , 1-2: **41%**, keine: **8%**

(Multimorbiditätsindex nach: Telefonischer Gesundheitssurvey, Kohler/Ziese 2004)

Hypothetische 79-jährige Patientin mit Osteoporose, Osteoarthritis, DM Typ 2, Hypertonie und COPD:

- 12 Medikamente mit 19 Einzeldosen
zu 5 Zeitpunkten zwischen 7.00 und 23.00 Uhr
- 13 verschiedene Empfehlungen zur Lebensführung
und Ernährung

(C. Boyd et al. JAMA 2005)

Aus: Sondergutachten 2009 des Sachverständigenrats zur
Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Kap. 5.1
Verfügbar: <http://www.svr-gesundheit.de>

Übersorgung adressieren

Choosing Wisely[®]

An initiative of the ABIM Foundation

About

Partners

Lists

Contact

Resources



About
Learn More about
Choosing Wisely

URL: www.choosingwisely.org

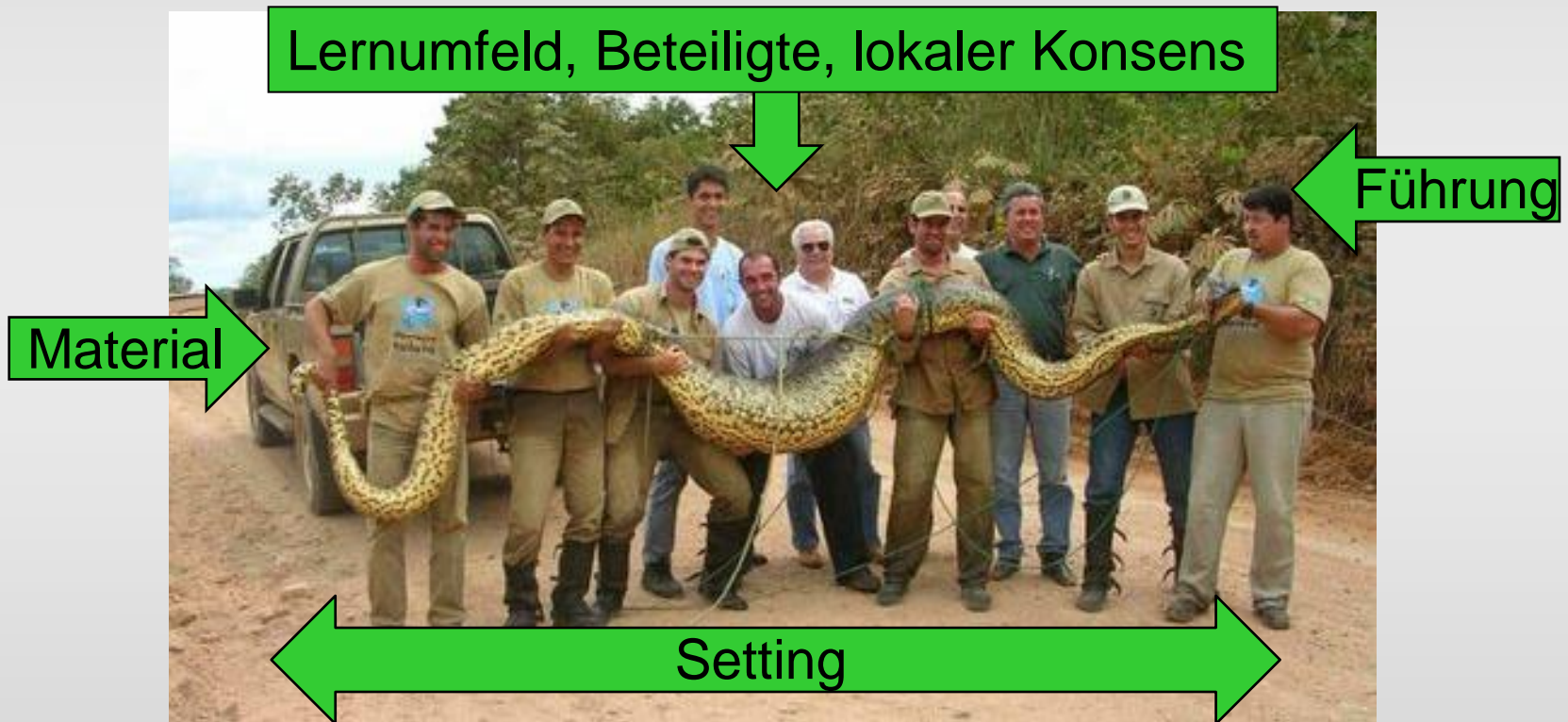


Leitlinie	Fach	Datum	Gesamt Empf (n)	Tu nicht (n)	Tu nicht (% Empf)
Hormontherapie Menopause	Gyn	09	19	12	63,2
Unspezifischer Kreuzschmerz	NVL	10	93	39	41,9
Karpaltunnelsyndrom	Chir	12	25	10	40,0
Magenkarzinom	OL	11	119	36	30,3
Reizdarmsyndrom	Inter	10	121	34	28,1
Nosokomiale Pneumonie	Inter	12	40	10	25,0
Diabetes, Neuropathie	NVL	11	121	29	24,0
Fibromyalgiesyndrom	Psych	12	26	6	23,0
Malignes Melanom	OL	13	131	28	21,4
Rektovaginale Fistel	Chir	12	14	3	21,4
Psoorials	Derm	11	34	7	20,6
Antikörpermangelkrankungen, Primäre	Päd	12	28	5	17,9
Aszites, Peritonitis, hepatorenales Syndrom	Inter	11	68	12	17,6
Pankreatitis, chronische	Inter	12	154	26	16,9
Fetales Alkoholsyndrom Diagnostik	Päd	12	18	3	16,7
Diabetes, Nierenerkrankungen	NVL	10	73	12	16,4
Carotistenose	Chir	12	117	19	16,2
Lungenkarzinom	OL	10	234	46	15,6
Wunden, Chronische – Lokalthherapie	Chir	12	39	6	15,4
Depression, unipolar	Psych	09	87	13	14,9
Diabetes, Fußkomplikationen	NVL	06	41	6	14,6
Mammakarzinom	OL	12	195	28	14,4
Prostatakarzinom	OL	11	199	28	14,1
Asthma	NVL	09	95	13	13,7
Brustschmerz	Allg	11	23	3	13,0
Operationsschmerzen	Chir	07	264	33	12,5
Bipolare Störungen	Psych	12	179	22	12,3
Adipositas Kinder	Päd	09	28	3	10,7
Hodgkin-Lymphom	OL	12	168	18	10,7
Brustkrebs-Früherkennung	OL	08	48	5	10,4
Herzinsuffizienz	NVL	09	121	12	9,9
Funktionelle Körperbeschwerden	Psych	12	106	10	9,4
Motorische Entwicklungsstörungen	Päd	11	32	3	9,4
Chron. KHK	NVL	11	33	3	9,1
Thromboembolieprophylaxe	Chir	09	144	13	9,0
Psychosoziale Ther. bei psych. Erkrankg.	Psych	12	40	3	7,5
Diabetes, Kinder	Inter	09	83	1	1,2
Diabetes, Netzhautkomplikationen	NVL	06	7	0	0
Rheumatoide Arthritis	Inter	11	28	0	0
Diabetes, Schulung	NVL	12	34	0	0

Leitlinienkonformität: Berücksichtigung von Einflussfaktoren

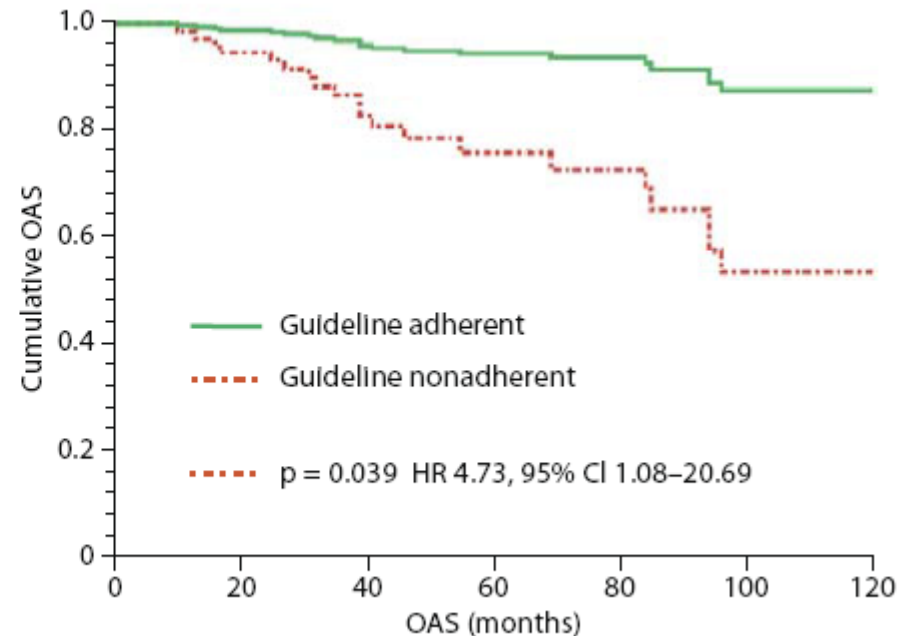
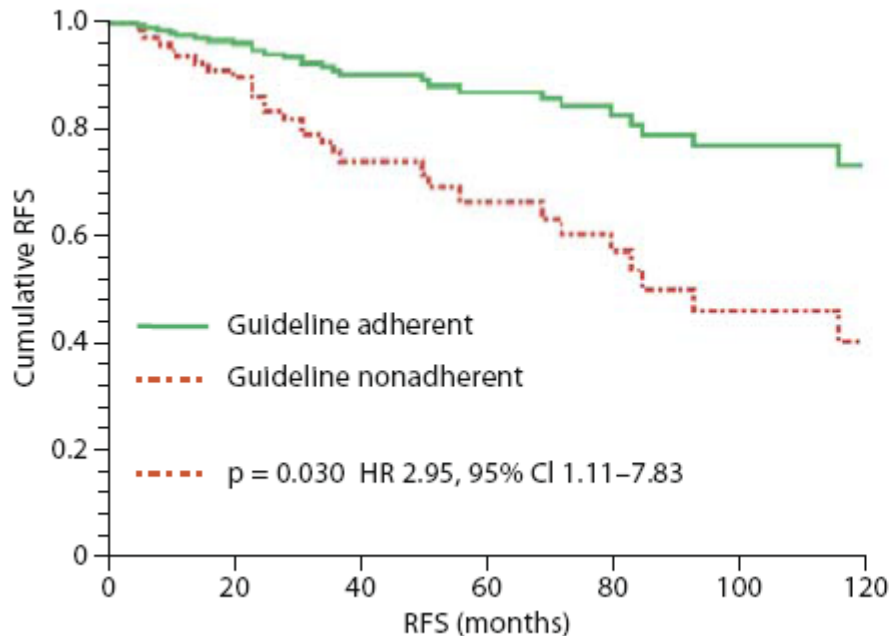
Strukturen

- organisatorische, personelle, edukative Einflussfaktoren



Dijkstra R. et al. 2006, Margolis CZ, Cretin S 1999 ; Rogers E M. (2003), Francke 2008,

Wert von Leitlinien für die Qualitätsförderung: Versorgung messbar machen



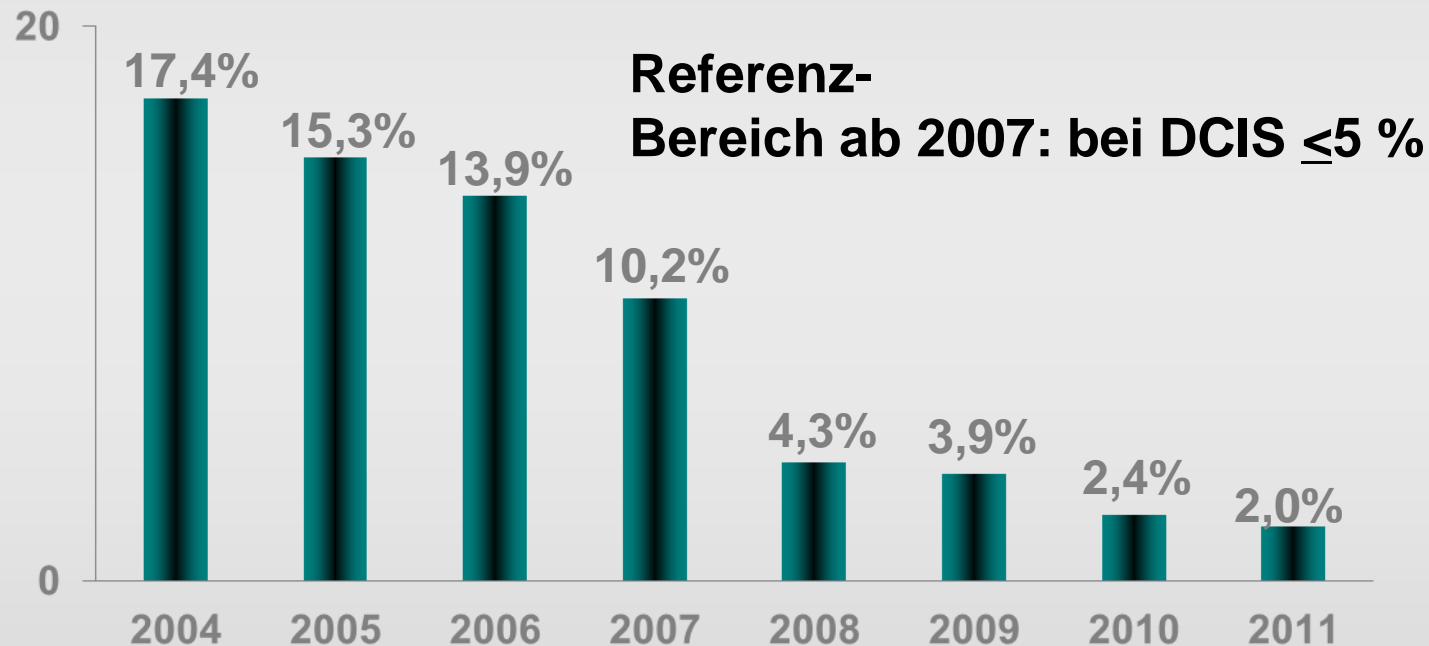
Versorgungsforschungsprojekt BRENDA
Varga et al. Oncology. 2010 Apr 23;78(3-4):189-195
Limitationen-Comment: Hoffmann, Andersohn. Oncology.
2010;79(3-4):301-2

Beispiel: Bundesweite Erfassung Brustkrebs

Qualitätsindikator aus S3-Leitlinien:

„Primäre Axilladisektion bei DCIS“

(bis 2007: ...oder papillärem in situ-Karzinom)



Qualitätsförderung : Vernetzung von Aktivitäten

Evidenzsynthese

EbM / HTA



Generierung von Evidenz

Studiengruppen


Externe

Vergleichende

Qualitätssicherung



Wissenstransfer

Leitlinien der 
Fachgesellschaften



Register



**Routine-
daten**

**Umsetzung, Implementierung:
Freiwillige Qualitätsinitiativen**

Qualitätszirkel

Peer review Verfahren

Zertifizierungen / Zentren

Fazit

Chancen von Studien und Leitlinien:

- Wissensvermittlung für informierte Entscheidung
- Orientierung an bestverfügbarem Wissen für Standardsituationen : Einzelfallprüfung erforderlich

Chancen von Leitlinien:

- Interdisziplinäres Expertenwissen: evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen - auch Negativempfehlungen!
- Leitlinien als Grundlage für Forschungsprojekte („Leitlinie“ ggf. als Kontrollarm)