

Chancen und Grenzen

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien

Dr. med. Monika Nothacker MPH und Dr. med. Markus Follmann MPH Msc

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist die Verbindung der aktuell besten Forschungsergebnisse aus wissenschaftlichen Studien (Evidenz) und der ärztlichen Expertise für Entscheidungen über die medizinische Versorgung der einzelnen PatientInnen. Zur Formulierung von Leitlinienempfehlungen ist die Übertragbarkeit der Forschungsergebnisse auf die zu versorgenden Patienten zu prüfen. Die Stärke einer Empfehlung hängt vom Vertrauen in die Studienergebnisse, aber auch von der Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ab. Leitlinien geben eine Orientierung und Hilfestellung, aber sie ersetzen in keiner Weise eine individuelle ärztliche Prüfung der Situation und bedeuten keine Einschränkung der Therapiefreiheit. *Red.*

Evidenzbasierte Medizin: „Evidenz“ – im Gegensatz zu „Eminenz“

Einer der Pioniere der Evidenzbasierten Medizin (EbM) ist der kanadische Mediziner David Sackett. Zusammen mit kanadischen und englischen Kollegen veröffentlichte er 1996 den Artikel: „Evidence based Medicine – what it is und what it isn't“ (Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht?).

Die Ausführungen sind immer noch aktuell und erklären gut, was „evidenzbasierte Medizin“ ausmacht. Wir zitieren deshalb im Folgenden aus der deutschen Übersetzung: „EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Ver-

sorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung. Mit individueller klinischer Expertise meinen wir das Können und die Urteilskraft, die Ärzte durch ihre Erfahrung und klinische Praxis erwerben. Ein Zuwachs an Expertise spiegelt sich auf vielerlei Weise wider, besonders aber in treffsichereren Diagnosen und in der mitdenkenden und -fühlenden Identifikation und Berücksichtigung der besonderen Situation, der Rechte und Präferenzen von Patienten bei der klinischen Entscheidungsfindung im Zuge ihrer Behandlung. Mit besser verfügbarer externer Evidenz meinen wir klinisch relevante Forschung, oft medizinische Grundlagenforschung, aber insbesondere

patientenorientierte Forschung zur Genauigkeit diagnostischer Verfahren (einschließlich der körperlichen Untersuchung), zur Aussagekraft prognostischer Faktoren und zur Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen. Externe klinische Evidenz führt zur Neubewertung bisher akzeptierter diagnostischer Tests und therapeutischer Verfahren und ersetzt sie durch solche, die wirksamer, genauer, effektiver und sicherer sind.

Gute Ärzte nutzen sowohl klinische Expertise als auch die beste verfügbare externe Evidenz, da keiner der beiden Faktoren allein ausreicht: Ohne klinische Erfahrung riskiert die ärztliche Praxis durch den bloßen Rückgriff auf die Evidenz „tyrannisiert“ zu werden, da selbst exzellente Forschungsergebnisse für den individuellen Patienten nicht anwendbar oder unpassend sein können. Andererseits kann ohne das Einbeziehen aktueller externer Evidenz die ärztliche Praxis zum Nachteil des Patienten leicht veraltetem Wissen folgen“ (Sackett 1997).

Damit wird deutlich, dass evidenzbasierte Medizin keinesfalls eine „Kochbuchmedizin“ ist, die an den Bedürfnissen der Patienten vorbeigeht. Im Gegenteil – für die die Betroffenen mit einbindende (partizipative) Entscheidungsfindung („shared decision making“) ist das Konzept der „EbM“ eine hervorragende Voraussetzung.

Von Studienhierarchien zu endpunktbezogener Bewertung

Bei der Berücksichtigung der externen Evidenz muss zum einen beurteilt werden, ob die Ergebnisse der Forschung vertrauenswürdig



Das deutsche Netzwerk evidenzbasierte Medizin

Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) e.V. (<http://www.ebm-netzwerk.de/>) wurde im Jahr 2000 gegründet, um Konzepte und Methoden der EbM in Praxis, Lehre und Forschung zu verbreiten und weiter zu entwickeln. Das DNEbM verzeichnet heute ca. 850 individuelle und institutionelle Mitglieder. Das Netzwerk versteht sich als interdisziplinäre Plattform für das Grundanliegen der EbM, die Verknüpfung der medizinischen Forschung mit der Versorgung zu verbessern. Das DNEbM ist allgemein- und berufspolitisch neutral. Es ist Mitglied der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.

Das Netzwerk richtet jährlich einen Kongress für alle EbM-Interessierten aus. Der nächste ist im März 2015 die 16. Jahrestagung des DNEbM: „EbM zwischen Best Practice und inflationärem Gebrauch“ (<http://www.ebm-kongress.de/>), bei der selbstkritisch Fragen rund um die inzwischen viel zitierten und produzierten „EbM-Produkte“ nachgegangen wird. Die AutorInnen sind Sprecher des Fachbereichs Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien.

und sicher sind, und zum anderen, ob sie auf die zu behandelnden PatientInnen passen. Bei der Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit und Sicherheit von Ergebnissen spielt auch das Studiendesign, d.h. wie die Studie angelegt ist, eine große Rolle. Generell gilt eine vorab sorgfältig geplante Studie, in der eine neue Therapie oder ein neues diagnostisches Verfahren mit dem jeweiligen bisherigen Standard verglichen wird, als weniger anfällig für Verzerrungen als eine Auswertung, die erst im Nachhinein aus Daten erhoben wird, die eben verfügbar sind. Bei den geplanten Studien sollen Patienten in beiden Gruppen (neu und Standard) möglichst gleich verteilt sein in Bezug auf wichtige Studienmerkmale. Dies erreicht man durch eine verdeckte Zufallseinteilung, die idealerweise weder dem Arzt noch dem Patienten und auch nicht dem Auswertenden bekannt sind (randomisierte kontrollierte verblindete Studie). Die Ergebnissicherheit wird erhärtet, wenn zu einer Fragestellung mehrere Studien vorliegen, die zum gleichen oder einem ähnlichen Ergebnis kommen. Aus diesem Grund stehen Studien, die ein zusammenfassendes Ergebnis aus den verfügbaren Studien mit Zufallseinteilung berechnen (Metaanalysen aus randomisierten Studien) an der Spitze von Klassifikationssystemen für Studien. Für viele wichtige Fragestellungen liegen allerdings keine randomisierten Studien vor und die beste verfügbare Evidenz stellen erst im Nachhinein erhobene Daten zu Gruppenunterschieden dar oder auch Fallserien, die ein bestimmtes Verfahren bei einigen Patienten beschreiben. Auch dann ist es wichtig, zu prüfen, ob die Studien sorgfältig durchgeführt wurden und welche Verzerrungsrisiken bestehen. Auch solche Studien, die auf Beobachtungen und nicht auf einer experimentellen

” Was ist patientenrelevant sowohl in Bezug auf den Nutzen als auch in Bezug auf den Schaden, den eine Therapie oder ein diagnostisches Verfahren beinhalten kann?

Zuteilung beruhen, können ergebnissicher sein, – wenn zum Beispiel ein entsprechend starker Effekt der Maßnahmen erzielt wurde. Zur Vertrauenswürdigkeit in die Forschung trägt weiterhin bei, wenn bereits Studienpläne registriert und veröffentlicht werden und dann alle, auch die negativen Studienergebnisse berichtet werden, wie dies in einer weltweiten Initiative gefordert wird. Auch unabhängige Forschung ist wichtig – denn die Ergebnisse industriegestützter Forschung sind überdurchschnittlich häufig positiv. Das Wesentlichste ist jedoch, ob in Studien wirklich geprüft wird, was für Patienten wichtig ist. Aufgrund dieser Erkenntnis empfiehlt die internationale „GRADE“ (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe, zu jeder Frage zunächst die wichtigen Studienziele (Endpunkte) festzulegen. Was ist patientenrelevant sowohl in Bezug auf den Nutzen als auch in Bezug auf den Schaden, den eine Therapie oder ein diagnostisches Verfahren beinhalten kann? Damit werden die klassischen „Evidenzhierarchien“ verlassen – denn die gleiche Studie kann eine

hohe Ergebnissicherheit für einen wichtigen Endpunkt wie zum Beispiel die Sterblichkeitsrate (Mortalität) aufweisen, aber eine schwache Ergebnissicherheit für einen anderen wichtigen Endpunkt – zum Beispiel unerwünschte Nebenwirkungen.

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass es oft die Schaden-Endpunkte sind, zu denen die Erkenntnisse nicht in ausreichendem Maße vorliegen. Ebenso fehlen häufig patientenberichtete Endpunkte: systematisch erhobene persönliche (subjektive) Einschätzungen der betroffenen Patienten zu Nutzen oder Schaden. Gerade für Patienten mit chronischen Erkrankungen können patientenberichtete Endpunkte sehr wichtig sein. Hier wird vermehrt Forschung benötigt.

Von der Studienevidenz zur Leitlinienempfehlung

Wenn Studienergebnisse für die Leitlinienerstellung herangezogen werden, ist nach der methodischen Bewertung die zweite Frage zu beantworten: Passen die Studien zu den Patienten, die versorgt werden müssen? Oder sind die Patienten zum Beispiel älter oder kränker als diejenigen, die an der Studie teilgenommen haben? Haben viele Patienten noch weitere Erkrankungen? Ist eine Anpassung der Behandlung je nach Untergruppe erforderlich? Möglicherweise sind mehrere Leitlinienempfehlungen für verschiedene Situationen oder Patientengruppen erforderlich.

All dies hat eine Leitliniengruppe zu klären. Es ist offensichtlich, dass Patientenvertreter hier eine wichtige Rolle haben.

Auf dem Weg zur Leitlinienempfehlung ist auch der mögliche Nutzen im Vergleich zu

dem potenziellen Schaden eines diagnostischen Verfahrens oder einer Therapie abzuwägen. Soll überhaupt eine Empfehlung ausgesprochen werden, wenn bei Vielen mit stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen, aber nur bei sehr Wenigen mit einem kleinen Nutzen zu rechnen ist?

Ebenso sind die Verfügbarkeit und gegebenenfalls auch der erforderliche Aufwand zu bedenken und in die Stärke einer Empfehlung einzubeziehen. Manchmal müssen auch Abstriche gemacht werden, weil die untersuchten Therapien oder Diagnostika abweichen von denen, die aktuell üblich und angemessen sind. In nicht wenigen Fällen stellt sich heraus, dass zu relevanten Fragestellungen nur sehr schwache oder gar keine Evidenz vorliegt. Dann haben die beteiligten Leitlinienautoren die Aufgabe, einen angemessenen und hilfreichen „Expertenkonsens“ zu formulieren oder auch darzulegen, dass aktuell aufgrund großer Unsicherheit keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Was macht eine gute Leitlinie aus?

Leitlinien können sehr unterschiedlich sein in Form, Inhalt und methodischem Vorgehen. Für gute Leitlinien wurden verschiedentlich Anforderungen formuliert. In dem Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), das in Deutschland für die Leitlinienentwicklung zur Anwendung kommt, sind diese Anforderungen berücksichtigt. Eine gute Leitlinie zeichnet sich demnach vor allem durch die fächerübergreifende (interdisziplinäre)

näre), für die späteren Anwender repräsentative Zusammensetzung der Autoren inklusive der Beteiligung von Patientenvertretern, die systematische Suche, Bewertung und Berücksichtigung von Studienevidenz und die strukturierte Konsensfindung aus. Außerdem sollen Leitlinien natürlich aktuell sein. Deshalb haben die Leitlinien bei der AWMF eine Gültigkeit, die auf fünf Jahre begrenzt ist.

Die methodischen Anforderungen können durch die Anwendung von Leitlinienbewertungsinstrumenten überprüft werden. Eine inhaltliche Prüfung von Leitlinienempfehlungen ist in der konkreten Situation immer zusätzlich vorzunehmen – diese kann durch Bewertungsinstrumente nicht ersetzt werden. Ein stringentes und transparentes Vorgehen bei der Leitlinienerstellung ist auf

Leitlinien im Register der AWMF

Dr. med. Monika Nothacker, MPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (IMWi)

Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen: Kompetenzen und Aufgaben der AWMF

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurde 1962 als deutscher Dachverband der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften gegründet. Aktuell sind 168 Fachgesellschaften in der AWMF organisiert. Ziel war und ist, die Interessen der medizinischen Wissenschaft verstärkt nach außen zur Geltung zu bringen und gemeinsame Interessen besser gegenüber staatlichen Institutionen und Körperschaften der ärztlichen Selbstverwaltung vertreten zu können. Die AWMF unterhält drei ständige Kommissionen: die Leitlinienkommission, die Kommission Leistungsevaluation in Forschung und Lehre und die Aufnahmekommission. Bei Bedarf richtet das Präsidium Ad hoc Kommissionen ein, wie zum Thema Interessenkonflikte.

Leitlinien im AWMF –Register: Stufenklassifikation und Qualitätsmanagementsregeln

Mit dem Stufenklassifikationsschema der AWMF werden Handlungsempfehlungen und Leitlinien in die Klassen S1, S2e, S2k und S3 eingestuft. Die S1-Klasse bilden Handlungsempfehlungen von Experten. Aufgrund des Fehlens eines systematischen Entwicklungsprozesses werden sie nicht als Leitlinien im eigentlichen Sinne

bezeichnet. Leitlinien der Klasse S2 beruhen entweder auf einer systematischen Analyse der wissenschaftlichen Evidenz (S2e-Leitlinien) oder auf einer strukturierten Konsensfindung eines repräsentativen Gremiums (S2k-Leitlinien). Leitlinien der höchsten Klasse S3 weisen beide Elemente auf (siehe Abb. 1). Das AWMF-IMWi überprüft jede eingereichte Leitlinie hinsichtlich der Erfüllung der Anforderungen für die benannte „S-Klasse“.

Abb. 1

Methodischer Hintergrund von Leitlinien: S-Klassifikation		
S3	Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2k	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellem Verfahren

jeden Fall sinnvoll, um die Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der Leitlinieninhalte zu optimieren. Aus diesem Grund wird für höherwertige AWMF-Leitlinien ein Leitlinienreport erstellt. Darüber können bei der Leitlinienerstellung die Interessenkonflikte der Leitlinienautoren Bedeutung haben. Deshalb ist für alle Leitlinienautoren die Offenlegung von Interessenkonflikten ver-

bindlich. Der Bewertung und ein Umgang mit Interessenkonflikten werden zunehmend umgesetzt.

Ob Leitlinien allen Elementen der methodischen Anforderungen gerecht werden können, hängt auch von den Ressourcen der Leitlinienautoren ab. Der Erfolg einer Leitlinie ist jedoch nicht nur durch ihre methodische Qualität bedingt, sondern auch durch

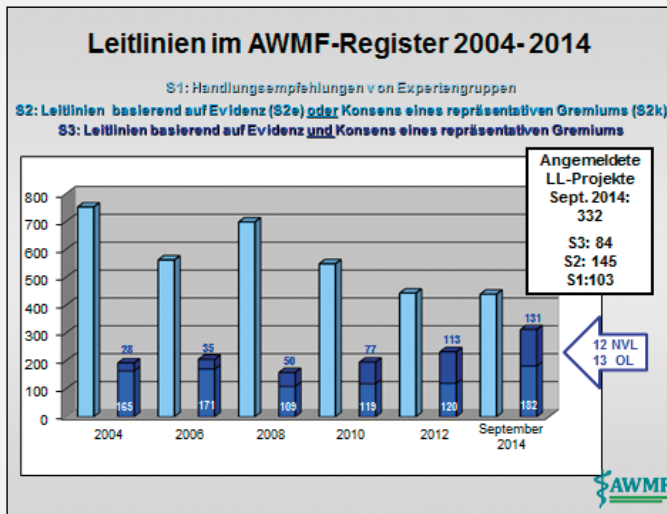


Abb. 2: Handlungsempfehlungen und Leitlinien im AWMF-Register Stand September 2014.

Engagement der Fachgesellschaften für Leitlinien: stetiger Trend zu hochwertigen Leitlinien

Trotz der höheren methodischen Anforderungen ist die Anzahl von S2- und S3-Leitlinien in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Mit Stand September 2014 umfasst das AWMF-Leitlinienregister 440 S1-Handlungsempfehlungen (im Vergleich zu 2004: >700 S1), 182 S2e+k-Leitlinien (2004: 165 S2) und 131 S3-Leitlinien (2004: 28 S3). Die AWMF ist zusätzlich an zwei Leitlinienprogrammen beteiligt, dem Leitlinienprogramm für Nationale Versorgungs Leitlinien (NVL) zusammen mit Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Bundesärztekammer (www.versorgungsleitlinien.de) und dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe (www.leitlinienprogramm-onkologie.de) (siehe Abb. 2).

Im Rahmen der Pflege des Leitlinienregisters werden darüber hinaus alle Anmeldungen durch das AWMF-IMWi gesichtet. Dabei wird geprüft, welche Adressaten benannt werden und welche Fachgesellschaften in der AWMF sich bereits mit einzelnen Themenbereichen der geplanten Leitlinie beschäftigt oder schon (teilweise) entsprechende Empfehlungen ausgesprochen haben. So sollen ungeklärte Widersprüche einzelner Leitlinien im Register vermieden und die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fach-

gesellschaften gefördert werden. Zudem gilt für alle Anmeldenden das Angebot eines kostenfreien Beratungsgesprächs. Die fertige Leitlinie inklusive Leitlinienreport, aktuelle Interessenkonflikterklärungen und gegebenenfalls weitere Anmerkungen werden bei der AWMF eingereicht und vom AWMF-IMWi abschließend geprüft. Die Autorenrechte liegen auch nach der Online-Veröffentlichung im AWMF-Leitlinienregister allein bei der erstellenden Leitliniengruppe.

Themenwahl (Bedarf), Verbreitung, Umsetzung (Implementierung) und insbesondere Auswirkungen auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Gesundheitsversorgung.

Leitlinienempfehlungen – wie verbindlich sind sie?

Leitlinienempfehlungen haben grundsätzlich, ihrem Namen entsprechend, Empfehlungscharakter und sind keinesfalls rechtlich verbindlich. Sie weisen in der Regel drei unterschiedliche Empfehlungsgrade auf (soll, sollte, kann). Die Leitlinie zu Colitis ulcerosa formuliert z.B.: „Bei Patienten mit entsprechender Reiseanamnese **soll** eine ergänzende Diagnostik bzgl. landestypischer Erreger durchgeführt werden.“ (Dignass 2011) Dies ist eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A). Für die überwiegende Mehrzahl der Betroffenen wird hier von einem deutlichen Nutzen ausgegangen. Im Gegensatz dazu drückt „**sollte**“ einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, wie bei dieser Empfehlung: „Bei nicht eindeutig zu klassifizierender Colitis und zum Ausschluss eines Morbus Crohn sollte eine Diagnostik des oberen und mittleren Gastrointestinaltrakts mittels Ösophagogastroduodenoskopie (mit Biopsien) und mittels MRT des Dünndarms durchgeführt werden.“ Bei solchen abgeschwächten Empfehlungen (Empfehlungsgrad B) wird der Nutzen (im Verhältnis zum möglichen Schaden) weniger stark eingeschätzt, es wird mit einem größeren Anteil an Patienten gerechnet, die nicht profitieren. Das „**kann**“ schließlich drückt nur eine Möglichkeit aus (offene Empfehlung): „Die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes kann hilfreich sein, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und Patientenverläufe zu objektivieren“.

Im Sinne einer leitliniengerechten Behandlung sollten Leitlinienempfehlungen zunächst in Betracht gezogen werden. Für alle Empfehlungen, auch für solche mit starkem Empfehlungsgrad gilt jedoch, dass die Anwendbarkeit der Empfehlung stets im Einzelfall überprüft werden muss. Möglicherweise muss aufgrund des klinischen Bildes bei einem individuellen Patienten auch von einer starken Empfehlung abgewichen werden. Das gilt für Medikamentenunverträglichkeiten ebenso wie für die Ablehnung durch den Patienten auch nach genauer Aufklärung.

Leitlinien sind darüber hinaus nicht unbesehen mit dem ärztlichen Standard gleichzusetzen und ersetzen deshalb kein Sachverständigenurteil, wobei gute, aktuelle Leitlinien in der Regel dem ärztlichen Standard entsprechen werden.

Richtlinien – die in Deutschland durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verabschiedet werden – haben im Unterschied dazu einen rechtlich verbindlichen Charakter. Ihre Nichtbeachtung kann unmittelbar rechtliche Folgen für den Arzt nach sich ziehen. So regeln zum Beispiel Arzneimittelrichtlinien, welche Medikamente zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verschrieben werden können und, in welchen Fällen auch nicht verschreibungspflichtige Medikamente verordnet werden können.

Gegen Empfehlungen von Leitlinien kann schlussendlich im Sinne des Wettbewerbsrechts auch nicht geklagt werden –, zumindest wenn sie gut begründet und auf dem aktuellen Stand des Wissens erstellt wurden. Sie gelten als subjektive wissenschaftliche Meinung von Experten und es gilt die Meinungsfreiheit.

Fazit

- Studienevidenz ist wichtig und immer gemeinsam mit den subjektiven Erfahrungen von Arzt und Patient zu sehen. Die Entwicklung geht dahin, das Vertrauen in die Forschungsergebnisse jeweils bezogen auf patientenrelevante Endpunkte zu beurteilen. Hierfür wird vermehrt Forschung zu patientenberichteten Endpunkten benötigt.
- Zur Formulierung von Leitlinienempfehlungen ist die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die zu versorgenden Patienten zu prüfen. Die Stärke einer Empfehlung hängt vom Vertrauen in die Studienergebnisse, aber auch von der Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ab.
- Leitlinienempfehlungen sind keine Richtlinien, sie haben nur Empfehlungscharakter und müssen in der individuellen Anwendbarkeit geprüft werden.
- Leitlinien geben insofern eine Orientierung und Hilfestellung aber ersetzen in keiner Weise eine ärztliche individuelle Prüfung der Situation und bedeuten keine Einschränkung der Therapiefreiheit.
- Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien bedeuten Chancen für Patienten, die es weiter zu verbessern und zu nutzen gilt. ☺



Literatur

Literatur zum Artikel finden Sie in der Onlineversion im Bauchredner-Archiv im Internet.



Dr. med. Monika Nothacker MPH ist Gynäkologin und Gesundheitswissenschaftlerin. Sie ist stellvertretende Leiterin des AWMF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement und Referentin des Präsidiums der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Sie ist Mitglied im erweiterten Vorstand des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (siehe Kasten).
E-mail: imwi@awmf.org
nothacker@awmf.org



Dr. med. Markus Follmann MPH MSc ist Dermatologe und Epidemiologe. Er leitet den Bereich Leitlinien und EbM der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und koordiniert das Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und Deutschen Krebshilfe (DKH). Außerdem ist er Vorstandsmitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin.