Leitlinien
Qualität, Verbindlichkeit, Evidenz- und Empfehlungsstärken, Interessenskonflikte

Univ. Prof. Dr. Andreas Sönnichsen

Abteilung für Allgemeinmedizin, Zentrum für Public Health

Der lange und beschwerliche Weg zur wissenschaftsbasierten Medizin

- 2000 v. Chr. Dämonenheilkult als Ursprung der traditionellen chinesischen Medizin
  – Naturphilosophie – Yin/Yang – Leere/Fülle – Kälte/Hitze
- 300 v. Chr. Chin.Pharmakologie, Akupunktur
- 500 v. Chr. Ayurveda-Medizin (Indien) basierend auf magisch-theistischen Glaubensinhalten
- 2500 v. Chr. Ägyptische Medizin: magische Getränke, Zaubersprüche; Arzt=Priester; erste anatomische Kenntnisse
- 2700 v. Chr. Erste Zeugnisse medizinischer Handlungen im Zweistromland
- 2000 v. Chr. Erste Magie-freie Behandlungen durch Arzneien bei den Sumerern
- 800 v. Chr. „Medizin der Bibel“: Hygienevorschriften
- 400 v. Chr. Hippokrates: Begründer der wissenschaftlichen Medizin – Beobachtung – Erfahrungswissenschaft - Empirie

Der Schein trügt .....

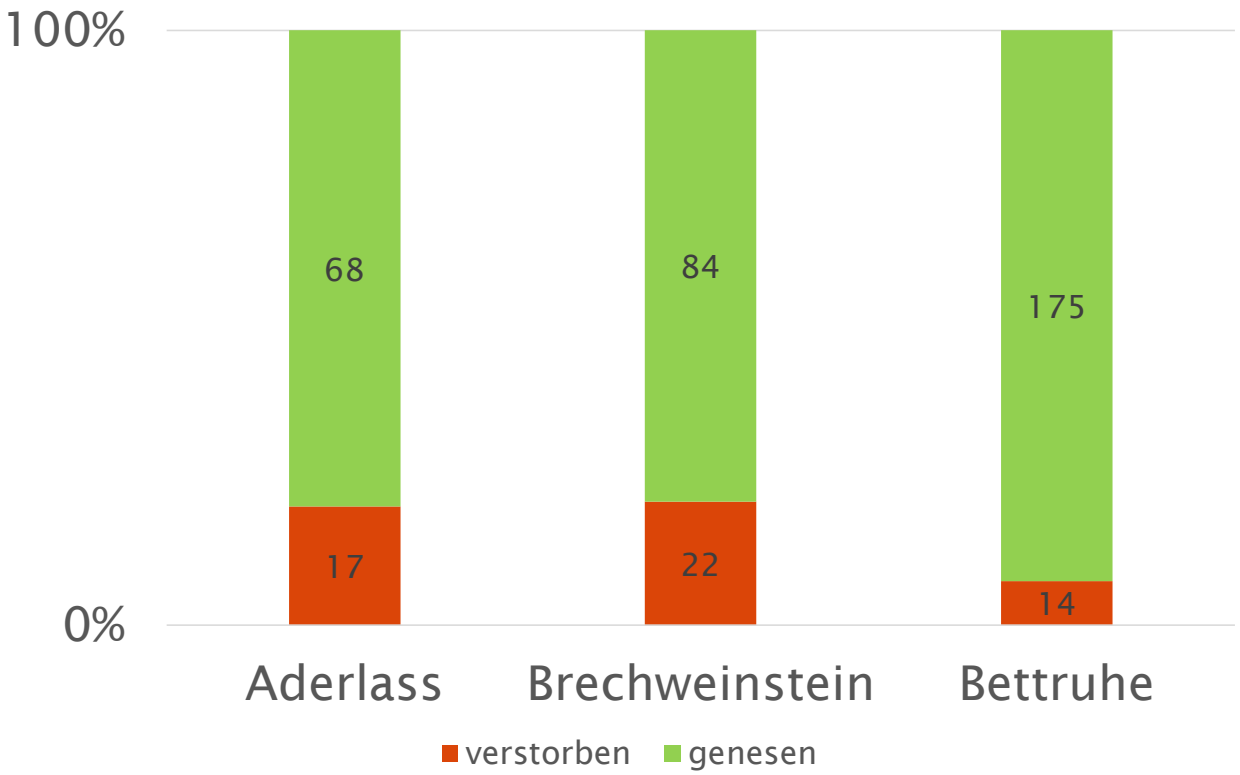
Beobachtung	Wirklichkeit
Die Erde ist eine flache Scheibe	Die Erde ist eine Kugel
Die Sonne geht auf	Die Erde dreht sich
Die Planeten drehen Schleifen am Himmel	Erd- und Planetenbahn überlagern sich
Der Stein fällt nach unten	Der Stein fällt aufgrund der Gravitation in Richtung Erdmittelpunkt
Parallel verlaufende Linien treffen sich in der Ferne	Der Abstand zwischen den Linien bleibt immer gleich
…	…

....auch in der Medizin gibt es eine lange Liste von Irrtümern

- Aderlass zur Behandlung der Pneumonie
- Tonsillektomie bei rezidivierender Tonsillitis
- Operative Versorgung von Bandrupturen am Sprungegelenk
- Sportverbot für Asthmatiker
- Nifedipin bei Angina pectoris
- Thalidomid bei Hyperemesis gravidarum
- Bauchlage von Säuglingen
- .....

Doch wie finden wir die Wahrheit heraus?

Beispiel: Die Aderlass-Studie von Joseph Dietl 1849



Joseph Dietl, 1849

Am Anfang jeder Studie……

….steht

- eine Beobachtung,
- eine Hypothese und
- eine präzise Forschungsfrage

Standardformat für medizinisch-therapeutische Forschungsfragen

P	**Patient**	**Haben Patienten mit Pneumonie**
I	**Intervention**	**unter Bettruhe und gesunder Ernährung**
C	**Control**	**im Vergleich zur Durchführung einer Aderlassbehandlung**
O	**Outcome**	**eine geringere Letalität?**

Mögliche Antworten beim Testen von Hypothese und Gegenhypothese

	Wahrer Sachverhalt	
Studienergebnis	Gegenhypothese (Nullhypothese, H0) ist korrekt	Hypothese (H1) ist korrekt
Gegenhypothese (Nullhypothese, H0) wird bestätigt	H1 wird zu Recht verworfen	H1 wird zu Unrecht verworfen
Hypothese (H1) wird bestätigt	H1 wird zu Unrecht angenommen	H1 wird zu Recht angenommen
	α-Fehler	β-Fehler

Beispiel: Aderlass-Studie von Joseph Dietl

H0: Die Letalität der Pneumonie unter Behandlung mit Bettruhe und guter Ernährung unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Aderlass

H1: Die Letalität der Pneumonie ist unter Behandlung mit Bettruhe und guter Ernährung niedriger als unter der Behandlung mit Aderlass

	Wahrer Sachverhalt	
Studienergebnis	Gegenhypothese (Nullhypothese, H0) ist korrekt	Hypothese (H1) ist korrekt
Gegenhypothese (Nullhypothese, H0) wird bestätigt	H1 wird zu Recht verworfen	H1 wird zu Unrecht verworfen
Hypothese (H1) wird bestätigt	H1 wird zu Unrecht angenommen	H1 wird zu Recht angenommen
	α-Fehler	β-Fehler

Beispiel: Aderlass-Studie von Joseph Dietl
Wie sicher ist die Aussage der Studie?

H1: Die Letalität der Pneumonie ist unter Behandlung mit Bettruhe und guter Ernährung niedriger als unter der Behandlung mit Aderlass

Studienergebnis	Mit Aderlass	Mit Bettruhe
Verstorben	17	14
Genesen	68	175
Gesamt	85	189
% verstorben	20,4	7,4

Relatives Risiko im Vergleich Bettruhe/Aderlass: 36% (7,4/20,4)
Relative Risikoreduktion: 64% (100%-36%)
Absolute Risikoreduktion: 13% (20,4%-7,4%)
Number needed to treat (NNT): 8 (100/13)

Beispiel: Aderlass-Studie von Joseph Dietl
Was lernen wir daraus?

Über Jahrhunderte wurde jeder 8. Patient mit Pneumonie durch die Aderlasstherapie umgebracht, weil Ärzte nach Dogmen, Gefühl und Glauben behandelten, und nicht auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz!

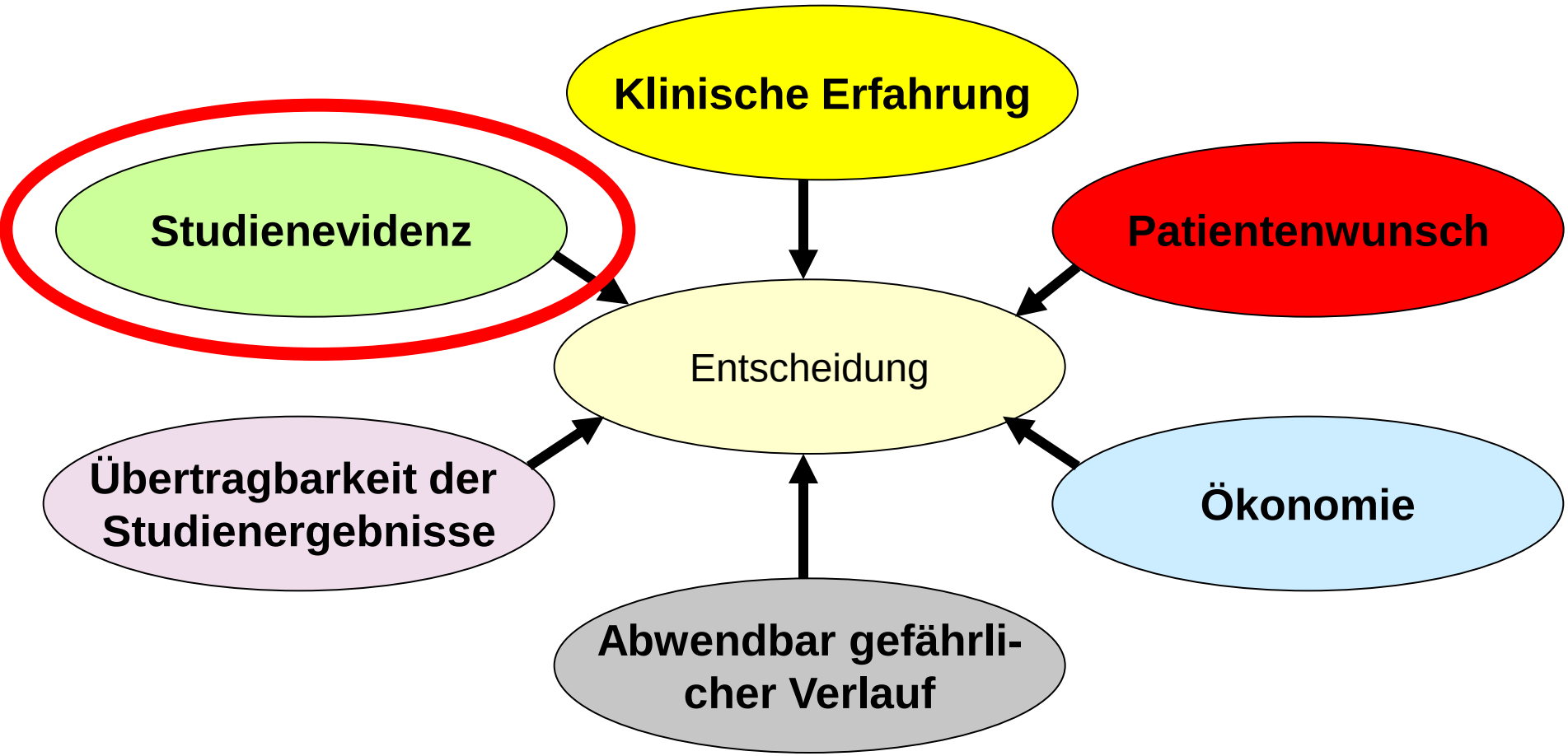
Evidence based medicine: what it is and what it isn't

Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research.

Evidence based medicine is not "cookbook" medicine. Because it requires a bottom up approach that integrates the best external evidence with individual clinical expertise and patients' choice, it cannot result in slavish cookbook approaches to individual patient care. External clinical evidence can inform, but can never replace individual clinical expertise, and it is this expertise that decides whether the external evidence applies to the individual patient.

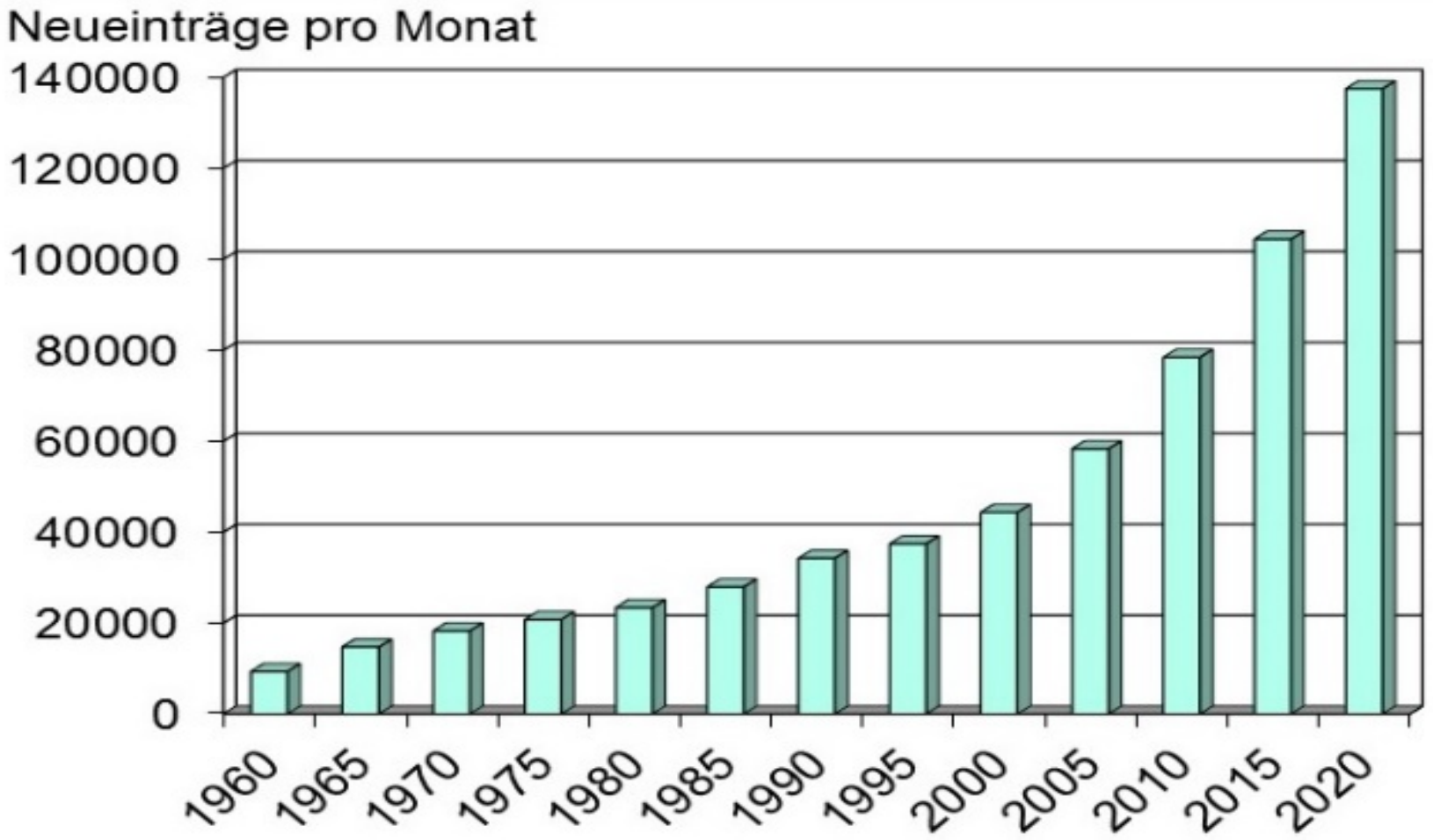
David L. Sackett et al. BMJ 1996; 312: 71-72

Evidenzbasierte Entscheidungsfindung

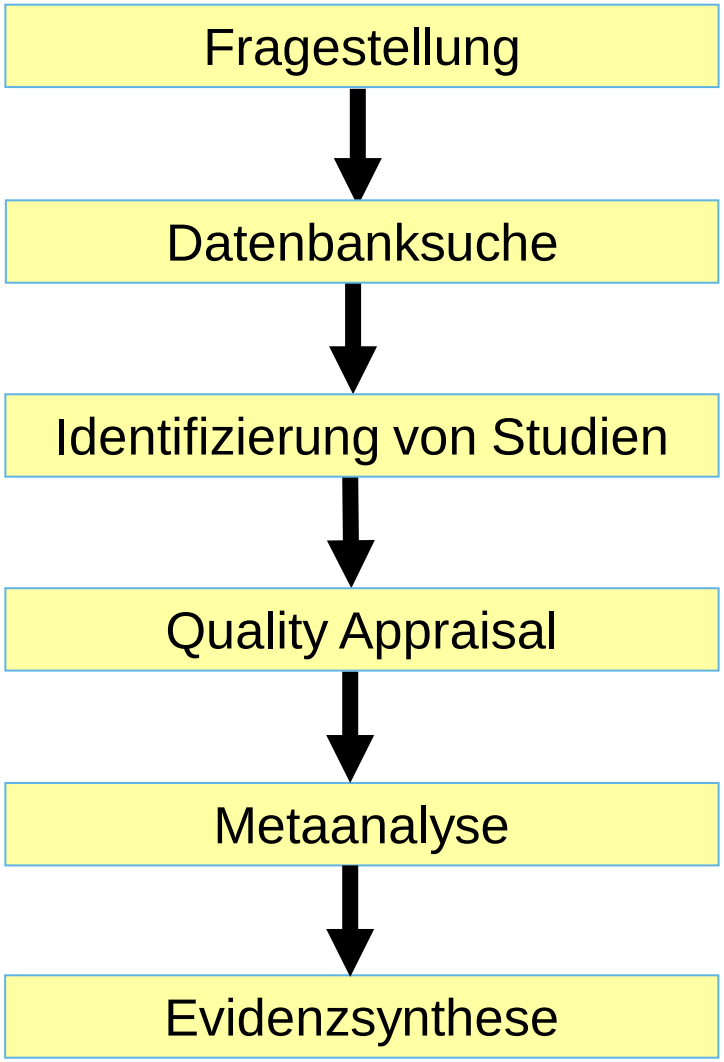


Problem: Informationsflut

PubMed/Medline-Datenbank



Wie kommt die Studienevidenz zum Patienten?



Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GRADE

Qualität der Evidenz	Vertrauen in die Evidenz	Zugrundeliegende Studien
Hoch	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung unser Vertrauen in die derzeit vorliegenden Effektschätzer ändern wird	Randomisiert kontrollierte Studien mit niedrigem Bias-Risiko
Moderat	Es könnte sein, dass weitere Forschung unser Vertrauen in die derzeit vorliegenden Effektschätzer ändern wird	RCTs mit (auch teilweise) hohem Bias-Risiko, Kohorten- und Fallkontrollstudien hoher Qualität, die einen großen Effekt zeigen.
Niedrig	Es ist wahrscheinlich, dass weitere Forschung unser Vertrauen in die derzeit vorliegenden Effektschätzer ändern wird	Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
Sehr niedrig	Die derzeit vorliegenden Effektschätzer sind sehr unsicher	Fallberichte, Fallserien, Expertenmeinungen, schlechte Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, Prä-post- und Querschnittsstudien

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GRADE

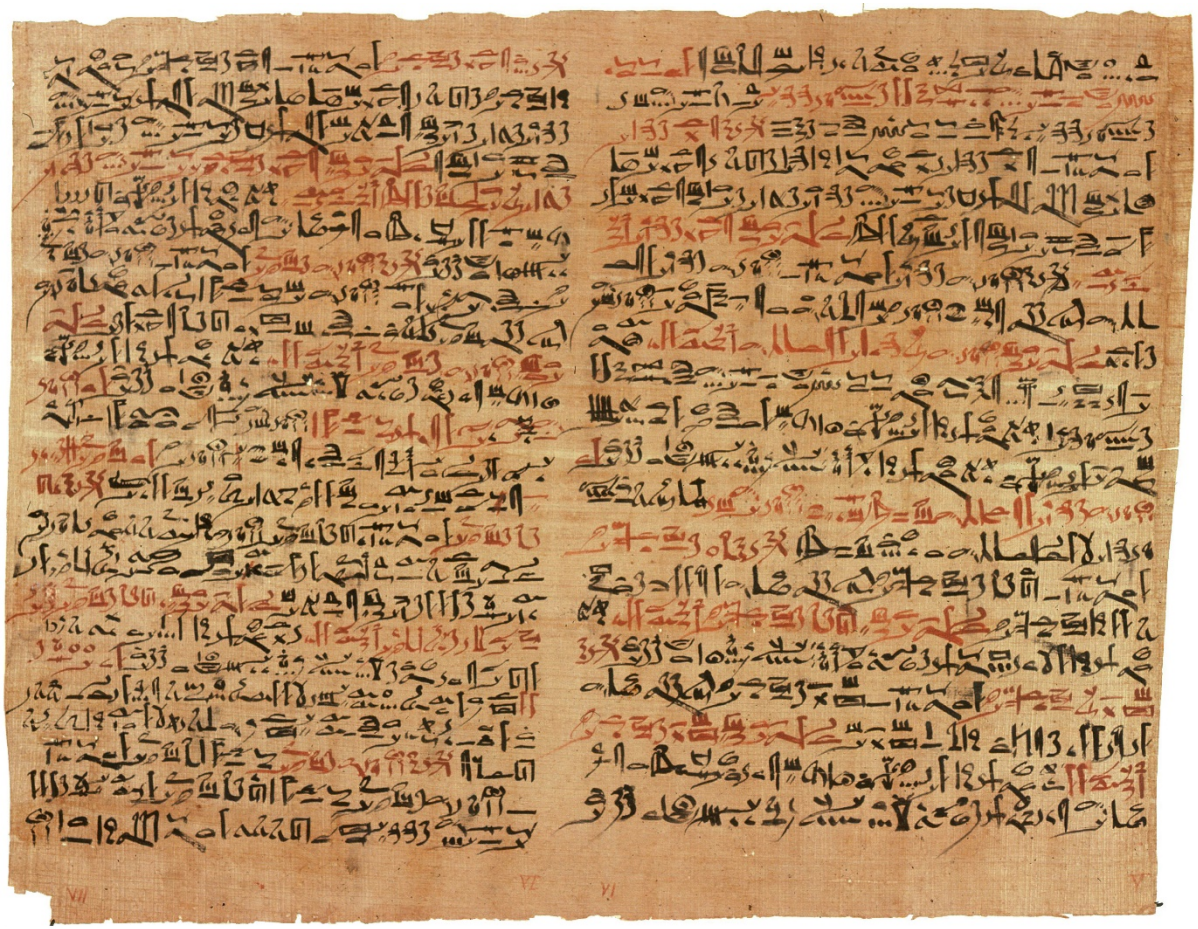
Kriterium für Empfehlungsstärke	Beispiel für starke Empfehlung	Beispiel für schwache Empfehlung
Qualität der Evidenz	Asthma bronchiale soll dauerhaft mit inhalativen Steroiden behandelt werden (Die Effekte inhalativer Steroide zur Behandlung von Asthma bronchiale wurden in zahlreichen RCTs nachgewiesen)	Der rezidivierende Pneumothorax soll mit Pleurodese behandelt werden (Der Nutzen der Pleurodese bei Pneumothorax wurde bisher nur in Fallserien untersucht)
Unsicherheit hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden einer Maßnahme	Nach einem Herzinfarkt soll eine Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure erfolgen (Acetylsalicylsäure reduziert nach einem Myokardinfarkt die Mortalität. Die unerwünschten Wirkungen können in Kauf genommen werden)	Patienten mit Vorhofflimmern und niedrigem Schlaganfallrisiko sollen dauerhaft antikoaguliert werden (Eine dauerhafte Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern und geringem Schlaganfallrisiko ist nur mit einer minimalen Risikoreduktion, aber einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden)
Unsicherheit hinsichtlich der Wertvorstellungen und Präferenzen der Patient*innen	Junge Patienten mit einem Lymphom sollen zytostatisch behandelt werden (Die Lebensverlängerung ist für junge Menschen wichtiger als die Toxizität der Behandlung)	Alte Menschen mit einem Lymphom können supportiv behandelt werden (Die Einschränkung der Lebensqualität durch die Toxizität der Chemotherapie könnte für den Patienten bedeutsamer sein als die Lebensverlängerung)
Unsicherheit hinsichtlich des prudenten Einsatzes von Ressourcen im Gesundheitssystem	Patienten nach einer transitorischen ischämische Attacke sollen mit Acetylsalicylsäure behandelt werden (Die Effektivität der Maßnahme ist höher zu bewerten als die Kosten)	Patienten nach einer transitorische ischämischen Attacke können mit Clopidogrel und Dipyridamol behandelt werden (Der Nutzen ist im Vergleich zu den hohen Kosten der beiden Medikamente minimal)

Empfehlungsgrade der AWMF

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	(schwache) Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Entstehungsprozess von Leitlinien

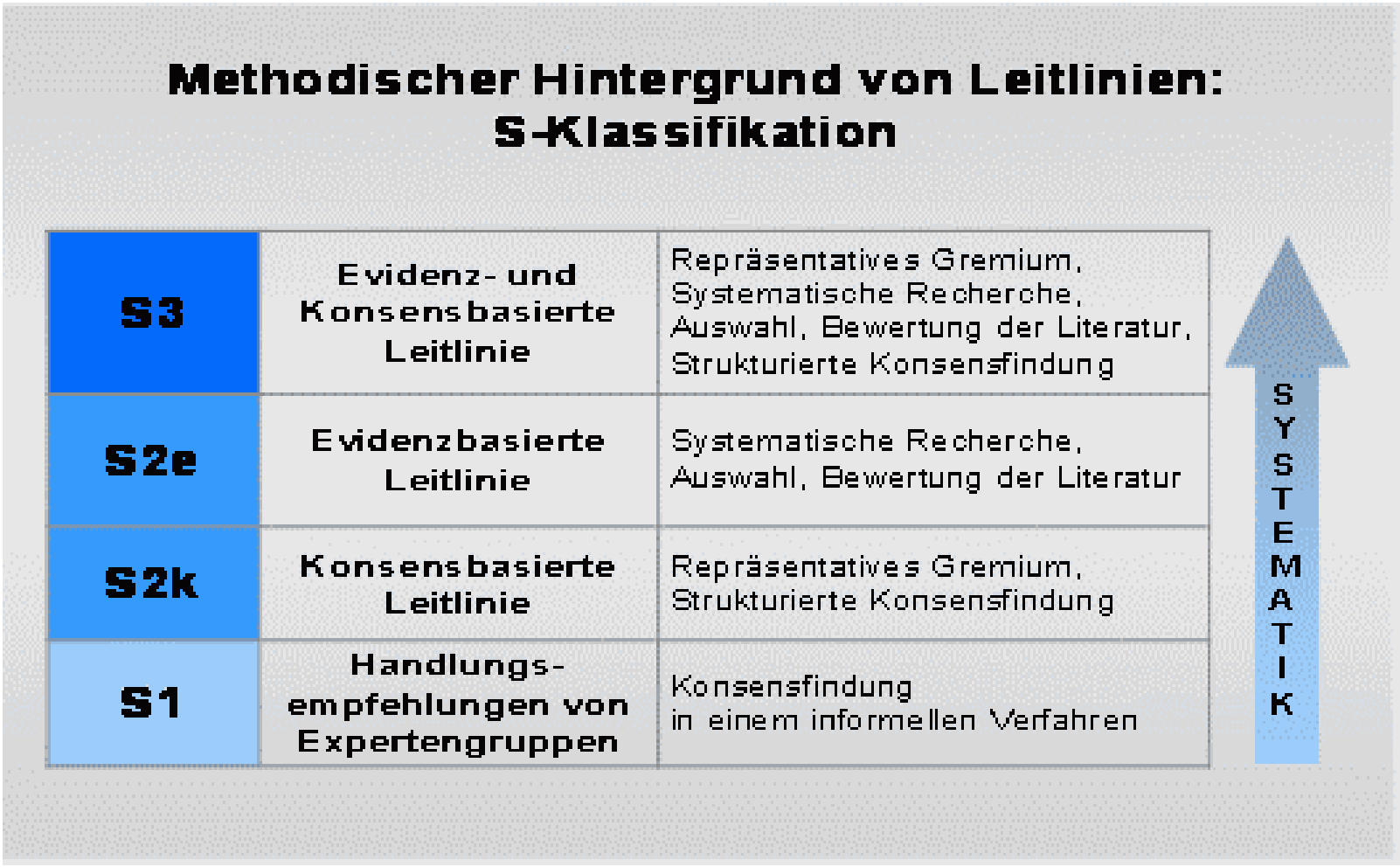
Edwin-Smith Papyrus aus dem 16. Jhd. vor Chr., eine Anleitung zur Behandlung von Wunden, Knochenbrüchen und Zerrungen aus dem alten Ägypten



Entstehungsprozess von Leitlinien

Schritt	Wichtige Inhalte
Planung und Organisation	Auswahl des Leitlinienthemas mit Begründung der Notwendigkeit, Zielorientierung, Stufenklassifikation (S1, S2e, S2k, S3, siehe 13.2.2), Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen, Formulierung klinisch relevanter Fragestellungen, Umgang mit Interessenkonflikten
Anmeldung	Anmeldung der Leitlinie beim AWMF-Leitlinienregister
Leitlinienentwicklung	Konstituierung der Leitliniengruppe, systematische Evidenzbasierung, Recherche, Auswahl und methodische Bewertung vorhandener Leitlinien. Recherche, Auswahl und Bewertung von Literatur, strukturierte Konsensfindung, Graduierung von Empfehlungen
Redaktion	Klarheit und Gestaltung, externe Begutachtung, Gesamtverabschiedung, Erstellung von Kurzform, Langform, Patientenversion und Leitlinienreport
Implementierung und Evaluierung	Vorbereitung von Implementierung und Evaluierung
Fortschreibung und Aktualisierung	Planung der Fortschreibung und Aktualisierung, Gültigkeitsdatum
Publikation	Einreichung zur Publikation bei der AWMF, Leitlinien-Prädikat der AWMF

Klassifizierung von Leitlinien



Qualitätsbeurteilung von Leitlinien

Appraisal of **G**uidelines for **RE**search & **E**valuation (AGREE)

1. Anwendungsbereich und Ziele
2. Beteiligung der relevanten Interessengruppen
3. Methodologische Exaktheit bei der Entwicklung
4. Klarheit der Präsentation
5. Anwendbarkeit
6. Unabhängigkeit der Entwickler von Interessenkonflikten

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree

Leitlinien-Kritik

1. Fehlende Studienevidenz
2. Qualitätsmängel der zugrundeliegenden Studien
3. Qualitätsmängel der Leitlinie selbst
4. Interessenkonflikte der Leitlinienautoren
5. Fehlende Übertragbarkeit auf individuelle Patienten
6. Anwendung am Point-of-Care fast unmöglich

AWMF-Leitlinienportal

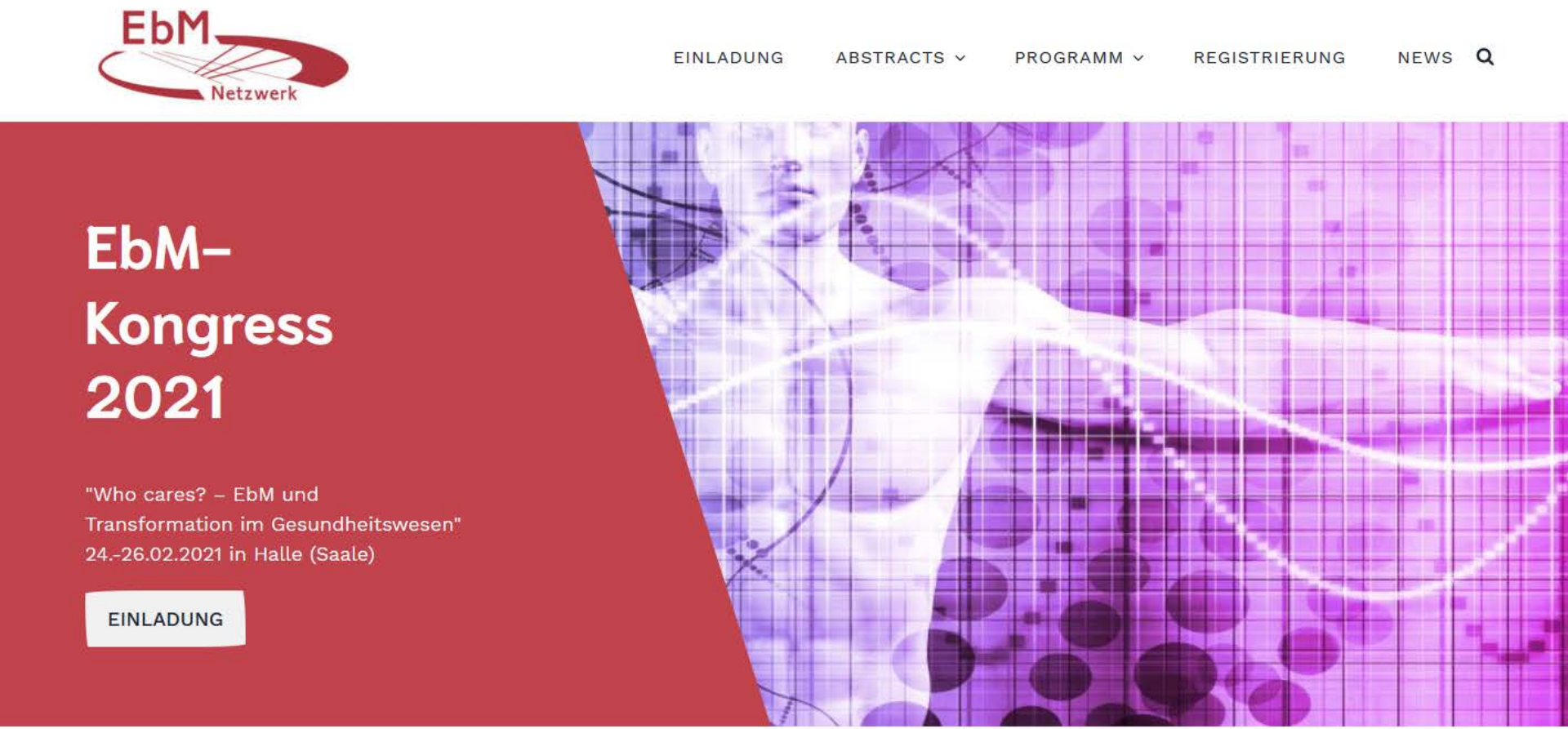
Leitlinien-Stufe	Anzahl verfügbarer Leitlinien
S1	284
S2k	251
S2e	39
S3	193

Leitlinien-Portale

Organisation	Land	Internetadresse
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Vereinigtes Königreich Großbritannien	www.nice.org.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Schottland	www.sign.ac.uk
Australian Clinical Practice Guidelines	Australien	www.clinicalguidelines.gov.au
Clinical Practice Guideline Infobase der Canadian Medical Association	Kanada	https://joulecma.ca/cpg/homepage
United States Preventive Services Taskforce (USPSTF)	USA	www.uspreventiveservicestaskforce.org

Point-of-Care-Tools

Tool	Kurzbeschreibung	Internetadresse
EbM-Guidelines	Ca. 1000 Kurzleitlinien und 2000 Evidence summaries	www.geliam.de
DYNAMED	Ca. 5000 Kurzleitlinien und Evidence Summmaries	www.dynamed.com
UpToDate	Ca. 5000 Kurzleitlinien und Evidence Summaries	www.uptodate.com
AMBOS	Lehrbuchcharakter, mit Prüfungsfragen	www.amboss.com
Deximed	Ca. 700 Kurzleitlinien und 4100 Artikel	www.deximed.com

Lust auf mehr evidenzbasierte Medizin?

Dann kommen Sie doch auf den EbM-Kongress 2021 in Halle!