



6. Jahrestagung der ADDZ, München 24. Mai 2014

Evidenzgrad „Good clinical practice“: Stellenwert in der S3-Leitlinie

Thomas Seufferlein

Klinik für Innere Medizin I

Universität Ulm



ulm university universität
uulm

Erwartungen an eine Leitlinie?

- bildet den aktuellen medizinischen Standard ab
- ist Handlungskorridor und Entscheidungshilfe
- ist Steuerungsinstrument für als notwendig angesehene Veränderungen
 - Leitlinie als Resultat oder Initiator von Versorgungsforschung?
- ist Kochbuch mit Patentrezepten für alles

Das Patentrezept

Was ist eine S3 Leitlinie?

- S3: Leitlinie mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung (Logik-, Entscheidungs- und „Outcome“-Analyse).
- Nationale VersorgungsLeitlinien entsprechen methodisch der Klasse S3.
- Logik:
 - ausgehend von einer klar definierten Fragestellung wird eine Lösung mit konditionaler Logik (Wenn-Dann-Logik) in endlich vielen Schritten herbeigeführt.

Entscheidungsanalyse

- "Entscheidungsanalyse"
 - systematischer
 - expliziter
 - quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit.
- Ablauf:
 - Identifizierung aller verfügbaren Handlungsalternativen bezüglich des behandelten Gesundheits- oder Versorgungsproblems
 - Schätzung der Wahrscheinlichkeiten, mit der das jeweilige Vorgehen zu einem bestimmten Ergebnis führt
 - Befragung, wie die einzelnen Personen die unterschiedlichen gesundheitlichen und/oder ökonomischen Ergebnisse bewerten.



Outcomeanalyse

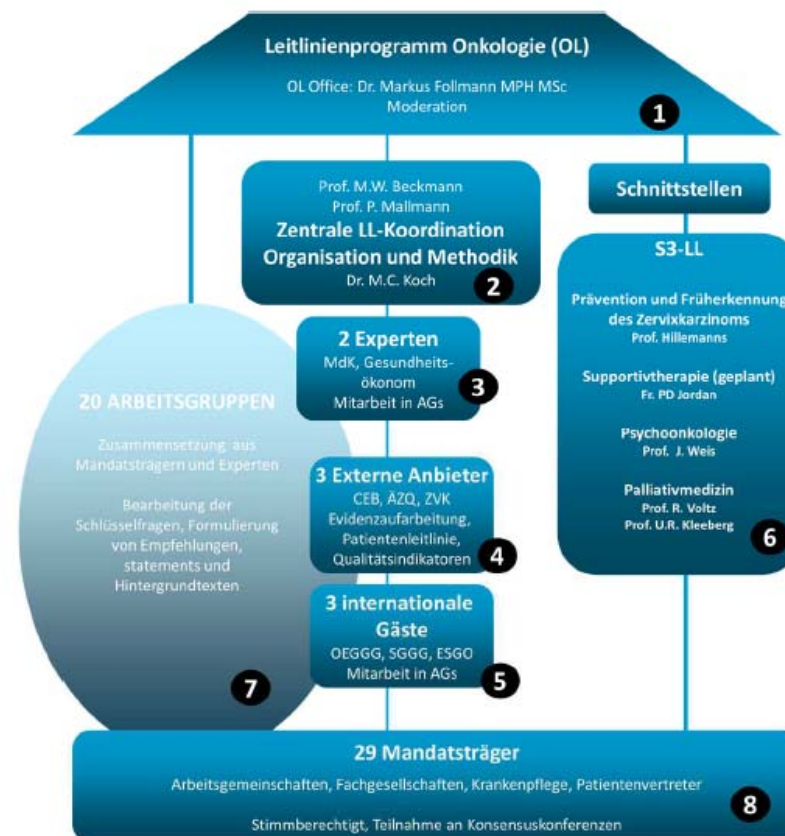
- Auswirkungen von therapeutischen oder präventiven Maßnahmen und anderen Expositionen.



Logik- Entscheidungs- und Outcomeanalyse für viele Fragen anzustellen ist sehr teuer:
Pro Frage mindestens 1.500 €
-> Evidenzanalysen sind limitiert!

Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, Beispiel Zervixkarzinom

Organigramm



Was ist eigentlich „good clinical practice“?

Wikipedia:

- Good clinical practice bezeichnet international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von [klinischen Studien](#). Dabei stehen der Schutz der Studienteilnehmer und deren [informierte Einwilligung](#) sowie die Qualität der Studienergebnisse im Mittelpunkt. GCP ist Teil der [GxP](#) genannten Richtlinien für „gute Arbeitspraxis“ in der Entwicklung und Herstellung von [Arzneimitteln](#).

GCP in der S3 Leitlinie

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung der GCPs wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 2.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	<ul style="list-style-type: none">• Dinge, für die Studien nicht notwendig sind.• Dinge, für die es keine Studien geben wird.• Wissenschaftliche Stellungnahmen ohne Evidenzanalyse	
B		
0		Empfehlung offen

Evidenzgraduierung nach Oxford

Evidenz-Level	Therapie, Prävention, Ätiologie	Diagnose
1a	Systematisches Review (mit Homogenität) von randomisierten kontrollierten Studien	Systematisches Review (mit Homogenität) von Level-1-Diagnose-Studien, oder eine an einem Test-Datensatz validierte Leitlinie
1b	Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie (mit engen Konfidenzintervallen)	Verblindeter und unabhängiger Vergleich von Index- und Referenztest an einem geeigneten Spektrum konsekutiver Patienten (100 % komplett).
1c	Alles-oder-Nichts-Fallserien (z.B. Heilung einer unheilbaren Erkrankung)	Alles-oder-Nichts-Fallserien, d.h. positives/negatives Testergebnis beweist/schließt Diagnose aus
2a	Systematisches Review (mit Homogenität) von Kohortenstudien	Systematisches Review (mit Homogenität) von Level >2 Diagnose-Studien
2b	Mindestens eine vergleichende Kohortenstudie (oder randomisierte kontrollierte Studie schlechter Qualität, z.B. mit <80 % Follow-up)	Verblindeter und unabhängiger Vergleich von Index- und Referenztest, aber an einem selektionierten und/oder nicht-konsekutivem Patientengut (100 % komplett); oder eine nicht an einem Test-Datensatz validierte Leitlinie.
2c	"Outcome"-Forschung	"Outcome"-Forschung
3	Einzelne Fall-Kontroll-Studie	Verblindeter und unabhängiger Vergleich an einem geeigneten Spektrum konsekutiver Patienten, aber nicht 100 % komplett.
4	Fallserien (und Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität)	Die Referenztest wurde nicht unabhängig oder nicht blind untersucht.
5	Expertenmeinung ohne Studienhintergrund oder basierend auf physiologischen Prinzipien, Laborforschung, etc.	

Fazit: „GCP“ entspricht Evidenzgrad 5 nach Oxford, Expertenmeinung

Die Facetten von GCP in S3 Leitlinien

- Keine Studien
- freundlicher Rat
- Reduzierung des Aufwands
- Steuerungsinstrument
- Parachute Problem
 - methodisch einwandfreie Evidenz nicht auffindbar



Keine Studien existent/erwartet

6.2.	Konsensbasiertes Statement	2013
GCP	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

- Zu dieser Frage wird es in absehbarer Zeit keine Studie geben

Keine Studien/Freundlicher Rat

Ein erhöhtes familiäres Darmkrebsrisiko wird durch die ärztliche Anamnese erfasst. Jedoch besteht keine verpflichtende Erfassung der Familienanamnese und ggf. deren Wiederholung im Intervall. Die Verwendung von standardisierten Fragebögen kann geeignet sein, die Erfassung von Personen mit erhöhtem Risiko zu verbessern.

GCP

- 1. Diagnose eines KRK vor dem 50. Lj..
- 2. Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm) unabhängig vom Alter bei Diagnose.
- 3. Diagnose eines KRK vor dem 60. Lj. mit typischer Histologie eines Mikrosatelliten-instabilen Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
- 4. Diagnose eines KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCCassozierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lj..
- 5. Diagnose eines KRK bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assozierten Tumor, unabhängig vom Alter.

Wie
sonst?

Die Feststellung, ob bei einem Patienten die Bethesda- oder Amsterdam-Kriterien für HNPCC erfüllt sind, soll anamnestisch durch die behandelnden Ärzte erfolgen.

GCP

Reduzierung des Aufwands

Ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Kaffee/Tee und der Reduktion des Risikos für ein KRK ist nicht belegt, deshalb gibt es keine Empfehlung zu Kaffee- oder Teekonsum.

GCP

Trotz der nicht eindeutigen Datenlage zur Prävention des KRK sollten Obst und Gemüse vermehrt konsumiert werden (5 Portionen am Tag).

GCP

Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Nahrungszubereitung oder Nahrungsfettkomponenten und KRK-Risiko.

GCP

Hier war in der alten Leitlinie noch die Studienevidenz hinterlegt.

Reduzierung des Aufwands

Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms sollte die komplette mesokolische Exzision beinhalten.

GCP

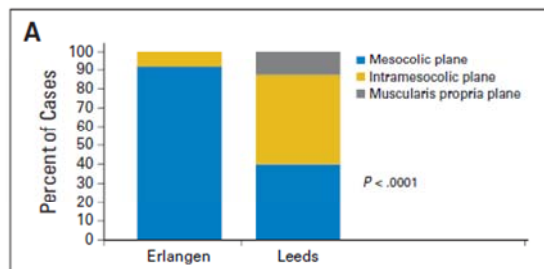
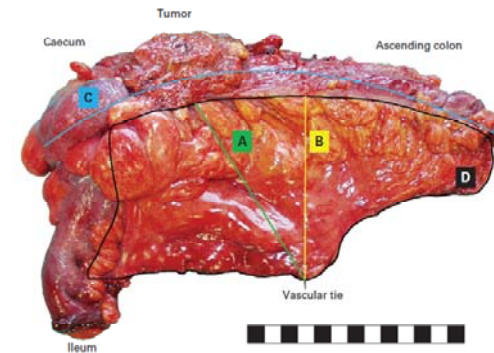
VOLUME 28 · NUMBER 2 · JANUARY 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon

Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, and Philip Quirke



5-J-Überleben > 89% vs.

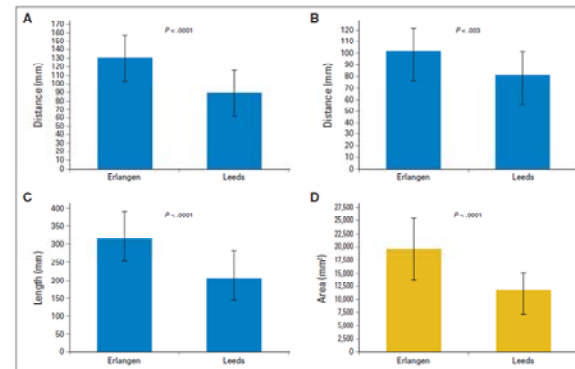


Fig 3. Median tissue morphometry measurements for patients from Erlangen and Leeds including (A) distance from the tumor to the high vascular tie, (B) closest bowel wall to the high vascular tie, (C) length of the large intestine, and (D) area of mesentery. Error bars signify the interquartile range.

GCP = Reduzierung des Aufwands

Die Qualität des Präparates soll durch den Pathologen dokumentiert werden. Rektumkarzinom

GCP

Table 1. Quality of mesorectal excision according to M.E.R.C.U.R.Y. criteria [5].

M.E.R.C.U.R.Y. I°	Complete	Mesorectum Defects Coning CRM	Smooth, intact Not deeper than 5mm No coning Smooth, regular
M.E.R.C.U.R.Y. II°	Nearly complete	Mesorectum Defects Coning CRM	Moderate bulk, irregular No visible muscularis propria Moderate Irregular
M.E.R.C.U.R.Y. III°	Incomplete	Mesorectum Defects Coning CRM	Little bulk Down onto muscularis propria Yes Irregular

PATHOLOGIC ASSESSMENT OF TME QUALITY

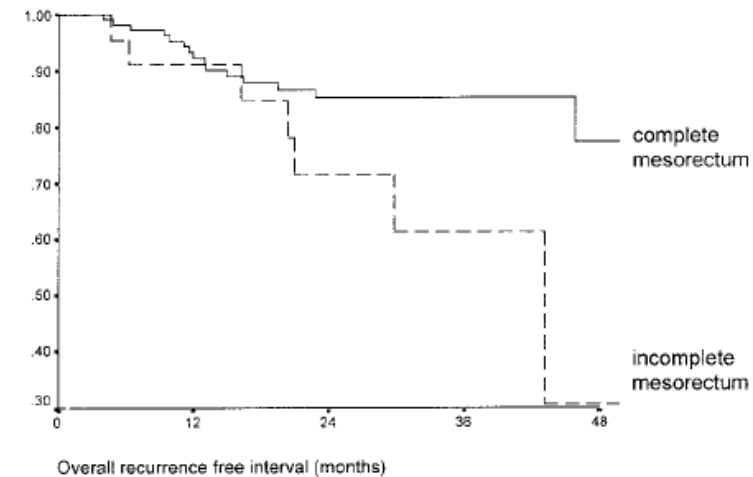


Fig 3. Clinical implications of quality assessment in patients with negative resection margins. Patients with a complete mesorectum show lower overall recurrence rates than patients with an incomplete mesorectum ($P = .03$). Log-rank testing was used.

Steuerungsinstrument bei fehlenden Studien

Alle Patienten mit KRK sollen nach Abschluss der Primärtherapie (z.B. Operation, Chemotherapie) in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.

Bereits prätherapeutisch sollen Patienten in folgenden Konstellationen vorgestellt werden:

- jedes Rektumkarzinom
- jedes Kolonkarzinom im Stadium IV
- metachrone Fernmetastasen
- Lokalrezidive
- vor jeder lokal ablativen Maßnahme, z.B. RFA/LITT/SIRT

GCP

- Etablierung von interdisziplinären Tumorboards zur leitliniengerechten Versorgung / Umsetzung von Leitlinien in zertifizierten Zentren
- Einsetzen von Tumorboards durch eine Leitlinie zur besseren Breitenwirkung

Parachute Problem

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 40-45 Jahren. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der initialen Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.

GCP

Pa
to
ran
Gor

What is already known about this topic

Parachutes are widely used to prevent death and major injury after gravitational challenge

Parachute use is associated with adverse effects due to failure of the intervention and iatrogenic injury

Studies of free fall do not show 100% mortality

What this study adds

No randomised controlled trials of parachute use have been undertaken

The basis for parachute use is purely observational, and its apparent efficacy could potentially be explained by a "healthy cohort" effect

Individuals who insist that all interventions need to be validated by a randomised controlled trial need to come down to earth with a bump

death and major trauma related
systematic review of
als



Kann man aus GCP Empfehlungen Qualitätsindikatoren ableiten?

- Ja! Methodenpapier der DKG

Erstellen der QI- Primärliste aus den Leitlinienempfehlungen

In der Regel wird bereits im Rahmen eines konstituierenden Treffens (Kick Off) einer Leitliniengruppe das Thema Qualitätsindikatoren angesprochen und darauf aufmerksam gemacht, dass nur starke Empfehlungen der Leitlinie als potentielle Indikatoren später zur Verfügung stehen und dass diese so spezifisch wie möglich formuliert werden sollten. Berücksichtigt werden hier primär alle Empfehlungen der Empfehlungsstärke A bzw. mit der Syntax „**soll**“. Dies ist unabhängig davon, ob die Empfehlung evidenz- oder konsensbasiert ist. Außerdem können spezifische Ziele der Leitliniengruppe für die QI-Erstellung berücksichtigt werden.

QIs können auch ohne starke Empfehlung in der LL erstellt werden

8	<p>Anastomoseninsuffizienz Rektumkarzinom</p> <p>Z: Anzahl der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz Grad B (mit Antibiotikagabe o. interventioneller Drainage o.transanaler Lavage/Drainage) oder C ((Re-)Laparotomie) nach elektiven Eingriffen</p> <p>N: Alle Patienten mit Rektumkarzinom, bei denen in einer elektiven primären Tumorresektion eine Anastomose angelegt wurde.</p>	Die Leitlinienkommission hat beschlossen, dass nicht nur Strukturqualitätsziele, sondern auch Ergebnisqualitätsziele berücksichtigt werden sollen. Daraus ergibt sich die Aufnahme dieser QI auch ohne konsenterte starke Empfehlungen in der Leitlinie.
9	<p>Anastomoseninsuffizienz Kolonkarzinom</p> <p>Z: Re-Interventionsbedürftige Anastomoseninsuffizienzen Kolon nach elektiven Eingriffen</p> <p>N: Alle Patienten mit Kolonkarzinom, bei denen in einer elektiven Tumorresektion eine Anastomose angelegt wurde.</p>	

Evidenzgrad „Good clinical practice“: Stellenwert in der S3-Leitlinie

- GCP ist kein wirklicher Evidenzgrad; entspricht Level 5
- soll Antworten auf schwierig zu klärende Fragestellungen geben
- propagiert als relevant eingeschätzte Items und wird damit zum Instrument für die Steuerung von Veränderungen
- ist unverzichtbar, sollte aber so sparsam wie möglich in einer S3 LL eingesetzt werden
- suggeriert, dass man etwas Gutes tut-> daher
- besser:
 - EK = Expertenkonsens
 - KKP = klinischer Konsens-Punkt
 - Wenn ein Sachverhalt erwünscht und konsentiert, aber nicht unbedingt Evidenz-basiert ist, sollte man das neutral ausdrücken.

GCP

Good Clinical Practice



 Leitlinienprogramm
Onkologie