

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Methodische Entwicklung von evidenzbasierten Leitlinien in der Dermatologie
und damit einhergehende Herausforderungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Delano Pathirana

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Berthold Rzany
 2. Prof. Dr. med. Matthias Augustin
 3. Prof. Dr. med. Johannes Wohlrab

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	4
1.1	Abstract	4
1.2	Einleitung	5
1.3	Zielsetzung	5
1.4	Methodik	6
1.4.1	Bedarfsanalyse/ Zielsetzung.....	6
1.4.2	Entwicklung der Leitlinie.....	6
1.5	Ergebnisse	10
1.6	Diskussion	13
1.7	Abkürzungsverzeichnis/ Glossar.....	15
1.8	Literaturverzeichnis.....	16
2	Anteilerklärung.....	18
3	Ausgewählte Publikationen.....	19
4	Lebenslauf.....	102
5	Publikationsliste	103
6	Selbständigkeitserklärung	105
7	Danksagung.....	106

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract

Einleitung: Evidenzbasierte Leitlinien können zu einer Verbesserung der Qualität der medizinischen Versorgung führen, sind allerdings in ihrer Erstellung zeitaufwendig und kostenintensiv. Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Publikationen stellen beispielhaft die Methodik zur Erstellung von S3 Leitlinien im Bereich der Dermatologie anhand der publizierten europäischen S3 Leitlinie zur systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris, des Methodenreports zu dieser Leitlinie und der Publikation zur Evaluation der deutschen S3 Leitlinie zur Psoriasis vulgaris dar.

Methodik: Zur Erstellung der europäischen Leitlinie wurden eine systematische Suche nach bereits vorhandenen Leitlinien, eine systematische Literaturrecherche, ein Konsensusprozess zur Formulierung der Empfehlung sowie mehrere interne und externe Begutachtungen durchgeführt. Im Rahmen der Implementierung der deutschen Leitlinie wurden alle Berlin-Brandenburger Dermatologen zu einem Evaluationsworkshop eingeladen.

Ergebnisse: Es wurden drei nationale Leitlinien als Basis und insgesamt 114 Studien als Evidenzgrundlage für die europäische Leitlinie eingeschlossen. Konsentiert wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz und eines Delphi Verfahrens. Eine Begutachtung erfolgte u.a. durch die europäischen und nationalen dermatologischen Fachgesellschaften. Im Rahmen der Implementierung der deutschen Leitlinie nahmen 27% der eingeladenen Dermatologen (n=223) an einer zweistündigen Implementierungsveranstaltung teil. Zum Ende der Veranstaltung gaben 79% an, dass die Leitlinie hilfreich im Beseitigen von Unsicherheiten bezüglich des Einsatzes von Systemtherapeutika ist.

Diskussion: Damit Leitlinien zu einer Verbesserung der medizinischen Versorgung führen, müssen sie seitens der Nutzer akzeptiert sein. Eine gute Voraussetzung hierfür ist eine hohe methodische Qualität (S3 Leitlinien), eine Transparenz der Leitlinienentwicklung (Methodenreport) sowie eine Implementierung parallel zur Publikation.

1.2 Einleitung

Evidenzbasierte Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten, ggf. anderen Gesundheitsberufen und Patienten für eine angemessene Vorgehensweise bei definierten Gesundheitsproblemen [1-3]. Warum sind diese Leitlinien wichtig? Für einen einzelnen Arzt ist es kaum mehr möglich bezüglich bestimmten Fragestellungen alle aktuellen Publikationen zu suchen, zu lesen und kritisch zu bewerten, um dies für seine Entscheidungsfindung z.B. für das Für und Wider einer Intervention zu nützen. Hier sollen Leitlinien durch Vermittlung der am besten verfügbaren Evidenz und den daraus abgeleiteten Empfehlungen für bestimmte Fragestellungen Hilfe bieten [4]. Leitlinien werden in Deutschland entsprechend der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) nach zunehmender methodischer Qualität in 3 Stufen definiert [5]. S1 Leitlinien beinhalten Handlungsempfehlungen seitens Experten auf dem Gebiet des Leitlinienthemas, ohne dass ein systematischer Entwicklungsprozess vorhanden ist. S2 Leitlinien beruhen auf einer systematischen Evidenzrecherche (S2e) *oder* einem strukturierten Prozess zur Konsensusfindung innerhalb einer repräsentativen Leitliniengruppe (S2k). Die höchste Qualität bieten S3 Leitlinien, deren Entwicklung einen strukturierten Prozess zur Konsensusfindung innerhalb einer repräsentativen Leitliniengruppe, aufbauend auf einer systematischen Evidenzrecherche beinhaltet. Leitlinien können zu einer Verbesserung der Qualität der medizinischen Versorgung führen, erfahren auf Seiten der Zielgruppen aber nicht immer eine ausreichend hohe Akzeptanz [6-9]. Gründe für eine geringe Akzeptanz sind unter anderem Unsicherheiten über die methodische Qualität von Leitlinien, mangelnde Aktualität der Leitlinien, ungeeignete Publikationsformen sowie eine mangelnde Transparenz bezüglich der Leitlinienentwicklung [4, 10, 11]. Eine gute Voraussetzung für die Akzeptanz einer Leitlinie ist daher eine hohe methodische Qualität, die am besten durch S3 Leitlinien gegeben ist.

1.3 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Publikation ist die Darstellung der Methodik zur Erstellung von S3 Leitlinien im Bereich der Dermatologie anhand der publizierten europäischen S3 Leitlinie zur systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris [12], des Methodenreports zu dieser Leitlinie [13] und der Publikation zur Evaluation der deutschen S3 Leitlinie zur Psoriasis vulgaris [9]. Schwierigkeiten in der Entwicklung und Verbreitung von Leitlinien werden dargestellt und Ansätze zu Verbesserungsmöglichkeiten gegeben.

1.4 Methodik

1.4.1 Bedarfsanalyse/ Zielsetzung

Vor Beginn einer S3 Leitlinienentwicklung sollten das Thema und Ziel festgelegt und überprüft werden, inwieweit Bedarf an der geplanten Leitlinie besteht [14, 15]. Für die europäische Leitlinie wurde als Thema die evidenzbasierte Therapie der Psoriasis vulgaris bestimmt. Der Bedarf wurde seitens der initiiierenden europäisch-dermatologischen Fachgesellschaft European Dermatology Forum (EDF) festgestellt, da zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung für die Psoriasis vulgaris als eine häufige und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigende Hauterkrankung nur wenige nationale und keine aktuellen europäischen Leitlinien vorlagen. Ziel des europäischen Projektes war die Etablierung einer gesamteuropäischen evidenzbasierten Leitlinie und damit die Erarbeitung einer Vorlage zur Entwicklung von weiteren nationalen Leitlinien. Aufgrund des erheblichen zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwands wurde ein stufenweises Vorgehen beschlossen, mit einer sukzessiven Erstellung von Leitlinien zur (1) systemischen Induktionstherapie der Psoriasis vulgaris, (2) systemischen Erhaltungstherapie der Psoriasis vulgaris, (3) systemischen Therapie der Psoriasis Arthritis und (4) topischen Therapie der Psoriasis vulgaris.

1.4.2 Entwicklung der Leitlinie

Aufgrund der erheblichen methodischen Anforderungen an eine S3 Leitlinie wurde eine Gruppe von in der Psoriasisstherapie erfahrenen Methodikern aufgestellt, bestehend aus vier internationalen Dermatologen und Mitarbeitern der dEBM. Aufgabe dieser Gruppe war die Koordination der Leitlinienentwicklung, die Schaffung der methodischen Grundlagen der Leitlinie und das Verfassen von Texten.

Diese Gruppe wurde durch die Kernleitliniengruppe ergänzt. Ziel der Gesamtgruppe war die Vorbereitung der Leitlinienkonferenz durch das Schreiben von Hintergrundtexten und Vorformulierung der Empfehlungen wie auch die Konsentierung der Leitlinie. Um eine hohe Akzeptanz bei den Nutzern der Leitlinie zu schaffen war diese Gruppe mit repräsentativen, in der Psoriasisstherapie erfahrenen und anerkannten Dermatologen aus verschiedenen europäischen Staaten besetzt, welche überwiegend von den europäisch-dermatologischen Fachgesellschaften (EDF und EADV) nominiert wurden. Weiterhin waren Experten aus den USA (IPC) sowie anderer Disziplinen beteiligt.

Grundlage der europäischen Leitlinie sind evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit der verschiedenen systemischen Therapien zur Induktionsbehandlung der Psoriasis vulgaris,

basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und -auswertung. Um Doppelarbeit zu vermeiden, wurde initial, mit Beginn der Leitlinienentwicklung im Mai 2006, seitens der Methodiker in den Datenbanken National Guidelines Clearinghouse, Medline, Embase und GIN nach bestehenden internationalen evidenzbasierten Leitlinien zu diesem Thema gesucht. Die Treffer wurden von jeweils zwei Methodikern begutachtet und die gefundenen Leitlinien auf ihre methodische Qualität anhand des international anerkannten Leitlinienqualitätsinstrumentes AGREE überprüft [16]. Als methodisch hochwertig identifizierte Leitlinien bildeten die Basis der europäischen Leitlinie. Diskrepanzen bezüglich der Beurteilung der in den bestehenden Leitlinien zur Evidenzbewertung eingeschlossenen Literatur wurden durch eine Neubewertung seitens der Methodiker behoben. Aufgrund der Notwendigkeit der Aktualisierung der Evidenzbasis wurde eine neue Literaturrecherche in den internationalen medizinischen Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library für den Zeitraum zwischen dem 01.05.2005 und dem 01.08.2006 durchgeführt. Zusätzlich wurde nach neuen, in den nationalen Leitlinien nicht aufgeführten Interventionen gesucht. Der Aufbau der Suchstrategie wurde vorher von den Methodikern im Konsens festgelegt und beinhaltete folgende Therapien: Methotrexat, Cyclosporin, Retinoide, Fumarsäureester, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Alefacept, Efalizumab und die Phototherapie. Seitens der gesamten Leitliniengruppe wurde im Rahmen der Leitlinienentwicklung beschlossen, eine aufbauende gesonderte Recherche für die Biologika durchzuführen, um aktuelle, relevante Studien, die Einfluss auf das Evidenzniveau und somit auf die Empfehlungen nehmen könnten, einzuschließen. Das Enddatum dieser Recherche war der 16.10.2007. Die gefundenen Treffer wurden auf Dubletten untersucht und dann jeweils von zwei Methodikern nach vorher festgelegten Einschlusskriterien auf die Relevanz für die evidenzbasierten Texte der Leitlinie untersucht. Relevant waren prospektive Studien mit objektivem Endpunkt (PASI) zur systemischen Induktionstherapie (12-16 Wochen) bei erwachsenen Patienten (≥ 17 Jahre) mit einer Psoriasis vulgaris. Ausgeschlossen wurden Studien zu Sonderformen der Psoriasis. Als relevant bewertete Artikel wurden im Volltext bestellt und erneut von zwei Methodikern auf oben erwähnte Einschlusskriterien überprüft. Bei Einschluss wurde die methodische Qualität der Studien mittels eines vorher konsentierten Literaturbeurteilungsformulars (LBF) nach folgenden vorher festgelegten Evidenzgraden bewertet: A1 - Metaanalysen, die mindestens eine randomisierte, doppelt verblindete klinische Studie des Evidenzgrades A2 beinhalten, wobei die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien konsistent sein müssen; A2 - randomisierte, doppelt verblindete klinische Studie von hoher Qualität (z.B. Fallzahlberechnung, flow chart zum Patienteneinschluss, ITT Analyse, ausreichend hohe Patientenzahl); B - randomisierte Studie von geringer Qualität oder andere

Vergleichsstudie (z.B. nicht randomisierte Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie); C - nicht vergleichende Studie und D - Expertenmeinung.

Falls Diskrepanzen in der Bewertung auftraten erfolgte eine unabhängige Drittbewertung. Die gesamte Evidenzlage (EL) zu einer Therapie wurde in den Texten in Form von Evidenzniveaus zusammengefasst, die auf folgender Einteilung basierte: EL 1 - Studien vom Evidenzgrad A1 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A2; EL 2 - Studien vom Evidenzgrad A2 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B; EL 3 - Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C und EL 4 - wenig oder keine systematische empirische Evidenz, Auszüge und Informationen der Konsensuskonferenz oder von publizierter Leitlinien.

Des Weiteren wurden die für die Wirksamkeitsbewertung relevanten Daten der Studien mittels LBF extrahiert und in eine Endnote Datenbank aufgenommen. Diese Daten dienten zur Erstellung von Evidenztabelle, welche die Grundlage für die evidenzbasierten Texte der Leitlinie darstellten [17]. Andere Aspekte bezüglich der Therapien, z.B. Aussagen zur Sicherheit waren nicht Bestandteil der Evidenzbewertung und wurden von den jeweiligen Autoren der Kapitel nicht-evidenzbasiert in den Hintergrundtexten beantwortet. Die Bearbeitung der Hintergrundtexte erfolgte sowohl durch die Expertengruppe als auch durch die Methodiker. Um dennoch wichtige, für die tägliche Praxis relevante Fragen zu beantworten wurde seitens der Methodiker ein Fragenkatalog entworfen und innerhalb der Leitliniengruppe zirkuliert. Im Abstimmungsverfahren wurden die wichtigsten Fragen festgelegt und an die entsprechenden Kapitelautoren weitergeleitet, die dann entsprechende Texte erarbeiteten.

Aufbauend auf den evidenzbasierten Texten wurden auf einem zweitägigen Konsensustreffen der Leitliniengruppe in einem strukturierten Konsensusverfahren die Empfehlungen zu den Therapieoptionen diskutiert und verabschiedet. Die Empfehlungen basieren auf der Qualität und den Ergebnissen der für die jeweilige Intervention gefundenen Studien. Das objektive Kriterium für die Bewertung der Wirksamkeit der Therapien war der PASI 75 Wert. Darauf aufbauend wurden - falls ein hoher Evidenzgrad vorlag - die Empfehlungen nach folgender Einteilung beschlossen (% = Anzahl der Patienten, die den PASI 75 Wert erreichten): (1) PASI 75 > 60% - Intervention wird empfohlen, (2) PASI 75 30 - 60%-Intervention wird vorgeschlagen und (3) PASI 75 < 30% - Intervention wird nicht vorgeschlagen.

Des Weiteren wurden vorher definierte Kapitelabschnitte („Anwendungshinweise“) im Konsensusverfahren diskutiert.

Da nicht alle konsensuspflchtigen Abschnitte whrend des Treffens beschlossen werden konnten, erfolgte im Anschluss an die Konsensuskonferenz eine strukturierte Konsentierung im Rahmen eines Delphi Verfahrens. Hierbei wurden die seitens der Kapitelautoren vorgeschlagenen konsensuspflchtigen Textabschnitte an die gesamte Gruppe per E-Mail zur Abstimmung versendet. Wenn ein Konsens (mindestens 75% Zustimmung) erreicht wurde, galt die Empfehlung als beschlossen. Konnte kein Konsens erreicht werden, wurden die jeweiligen Empfehlungen anhand der Kommentare adaptiert und erneut versendet. Ziel war ein Konsens fr jede einzelne Empfehlung.

Nach dem Verfassen der Leitlinientexte und der Konsentierung der Leitlinienempfehlungen erfolgte die externe Begutachtung. Diese wurde durch vorher benannte internationale Begutachter durchgefuhrt, deren Anmerkungen in der Leitliniengruppe diskutiert wurden. Des Weiteren erfolgte die Vorlage der Leitlinie bei den europaisch-dermatologischen Fachgesellschaften (EDF und EADV) sowie der UEMS. Zusdtzlich wurden alle nationalen europaischen dermatologischen Gesellschaften mit der Bitte um Begutachtung der Leitlinie angeschrieben. Eine gezielte Implementierung der europaischen Leitlinie fand aufgrund der Unterschiede der Gesundheitssysteme in den einzelnen europaischen Staaten nicht statt. Fr die deutsche Leitlinie, eine der Leitlinien die als Basis fr die europaische Leitlinie diente, wurde auf nationaler Ebene eine Implementierung durchgefuhrt [9]. Fr die zweistundige CME-zertifizierte Implementierungsveranstaltung wurden 232 Dermatologen in Berlin-Brandenburger Praxen und Kliniken eingeladen. Mit den teilnehmenden Dermatologen wurde die Leitlinie besprochen und es wurden Fragen zum Therapieverhalten bezuglich Systemtherapien gestellt, die anonym mittels Transmittersystem (MobiTED, Nurnberg, Deutschland) beantwortet wurden.

1.5 Ergebnisse

Die Recherche nach bestehenden nationalen Leitlinien zu Beginn der Entwicklung der europäischen Leitlinie ergab 166 Treffer. Davon wurden durch die Begutachtung der Methodiker 61 Treffer ausgeschlossen, da der Hauptfokus der Artikel nicht auf der systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris lag. Weitere 87 Artikel stellten keine Leitlinien dar und wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 18 Leitlinien identifiziert. Davon wurden wiederum 15 ausgeschlossen, da sie entweder Leitlinien zur Psoriasisarthritis (n=5) oder S1 Leitlinien, beruhend auf Expertenmeinungen, darstellten (n=10). Insgesamt erfüllten somit 3 Leitlinien die Suchkriterien. Im Folgenden waren dies: (1) die Leitlinie der ‚British Association of Dermatologists‘ zur systemischen Behandlung der Psoriasis mit Biologika [18], (2) die holländische Leitlinie zur Photo(chemo)therapie und systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris [19] und die deutsche S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris [20]. Die methodische Bewertung der gefundenen Leitlinien anhand des AGREE Instrumentes ergab eine hohe Wertung (3-4 von 4 möglichen Punkten) der meisten der 23 AGREE Domänen für alle drei Leitlinien [16]. Die britische Leitlinie erhielt die höchste Wertung (75/92), gefolgt von der deutschen (74/92) und holländischen Leitlinie (73/92). Alle drei Leitlinien wurden als methodisch hochwertig betrachtet und dienten als Grundlage für die europäische Leitlinie. Es wurden 29 von 150 Studien identifiziert, die in diesen Leitlinien zur Evidenzbewertung eingeschlossen wurden aber im Vergleich Zuordnungen zu unterschiedliche Evidenzgraden hatten. Diese Studien wurden daher erneut evaluiert.

Die neue Literaturrecherche zur Aktualisierung der Literatur für die Evidenzbewertung ergab 1448 Treffer. Nach Ausschluss von Dubletten und Studien, die aufgrund eines abweichenden Themas für die Leitlinie irrelevant waren, blieben 110 Treffer übrig, von denen die Volltexte bestellt wurden. Durch die Evaluation mittels Literaturbeurteilungsformular wurden weitere 90 Studien ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten 20 neue Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie und dienten somit als zusätzliche Grundlage zur Bewertung der Wirksamkeit der verschiedenen Interventionen (MTX n=1, Biologika n=18, UV n=1). Drei Studien wurden durch die aufbauende Literaturrecherche zu den Biologika gefunden, (Adalimumab n=1, Etanercept n=2). Zusammen mit den Studien der eingeschlossenen nationalen Leitlinien wurden 114 Studien zur Evidenzbewertung herangezogen.

Um für die tägliche Praxis relevante Fragestellungen zu beantworten, die in der Leitlinie nicht evidenzbasiert bearbeitet wurden, wurde ein Fragenkatalog mit 68 Fragen seitens der Methodiker entworfen (MTX n=14, Cyclosporin n=8, Retinoide n=11, Biologika n=14, Fumarsäureester

n=6, Phototherapie n=15). Dieser Fragenkatalog wurde nach versenden an die Mitglieder der gesamten Leitliniengruppe um 104 Fragen ergänzt, so dass 172 Fragen vorlagen (MTX n=44, Cyclosporin n=22, Retinoide n=27, Biologika n=45, Fumarsäureester n=6, Phototherapie n=28). Die Beteiligung seitens der Mitglieder der Leitliniengruppe lag bei 52% (13/25). In einer zweiten Runde mit einer Beteiligung von 56% (14/25) wurde seitens der Leitliniengruppe die Relevanz aller Fragen anhand einer Skala von 1 (=sehr wichtig) bis 5 (=nicht wichtig) gewertet. Für die gewerteten Fragen wurde der Mittelwert berechnet. Fragen die eine Wertung $\leq 2,49$ erhielten wurden als für die Leitlinie relevant definiert. Anhand der Wertung wurden 51 Fragen als relevant beurteilt (MTX n=14, Cyclosporin n=6, Retinoide n=5, Fumarsäureester n=1, Biologika n=17, Phototherapie n=8) und zur Beantwortung in die Leitlinie mit aufgenommen.

Während der Konsensuskonferenz wurden sowohl die therapeutischen Empfehlungen, aufbauend auf der Evidenz der systematischen Literaturrecherche als auch die Abschnitte

„Anwendungshinweise“ der einzelnen Kapitel diskutiert und konsentiert. Die Teilnahme lag bei 50% (16/32). Für alle diskutierten Abschnitte konnte ein Konsens erreicht werden. Für konsensuspflichtige Passagen, die aus Zeitgründen nicht diskutiert werden konnten wurde im Anschluss ein Delphi Verfahren mit insgesamt drei Runden durchgeführt. In der ersten Delphi Runde waren 82 Textabschnitte abzustimmen, die Teilnahme lag bei 66% (21/32). Die zweite Runde führte 27 Fragen auf bei einer Beteiligung von 97% (31/32). In der letzten Delphi Runde wurden 9 Fragen abgestimmt mit einer Beteiligung von 75% (24/32). Insgesamt konnten für 98% (80/82) der zu konsentierenden Textabschnitten ein Konsens erreicht werden. Für zwei Textabschnitte wurde nur eine einfache Mehrheit und somit kein Konsens erreicht.

Es wurden insgesamt 10 evidenz- und konsensusbasierte therapeutische Empfehlungen formuliert. Dabei wurden zur Induktionsbehandlung der Psoriasis die Therapien wie folgt bewertet: drei Interventionen wurden empfohlen (Adalimumab, Infliximab, Phototherapie), drei Interventionen vorgeschlagen (Cyclosporin, Fumarsäureester, Etanercept) und drei Interventionen nicht vorgeschlagen (Retinoide, Alefazept, Efalizumab). Für eine Intervention (MTX) sprach sich ein Teil der Leitliniengruppe für die Wertung „empfohlen“ aus, der andere Teil der Gruppe für die Wertung „vorgeschlagen“.

Vor Publikation der Leitlinie wurden insgesamt 35 nationale Gesellschaften mit der Bitte um Begutachtung angeschrieben. 31% (n = 11) füllten die verlangte Vertraulichkeitsvereinbarung aus und erhielten die Leitlinie zur Begutachtung. Von 11% (n = 4) wurde die Leitlinie mit Kommentaren zurückgesendet.

Die Publikation der Leitlinie erfolgte im Oktober 2009 im Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV) [12]. Der Methodenreport zur Leitlinie erschien im

gleichen Journal im Juni 2010. Im Anschluss an die Publikation der Leitlinie wurde aufgrund eines „Letter to the Editor“ ein Antwortschreiben verfasst, das nochmals die Prinzipien einer evidenzbasierten Leitlinie aufführt [21].

Eine Implementierung der europäischen Leitlinie ist aufgrund der Heterogenitäten der einzelstaatlichen Gesundheitssysteme auf europäischer Ebene nicht möglich und war auch nicht angedacht. Als Beispiel für eine Implementierung auf nationaler Ebene kann die deutsche Psoriasisleitlinie genannt werden [9]. Von den 232 angeschriebenen Dermatologen an Berlin-Brandenburger Praxen und Kliniken nahmen 27% (n = 62) an einer zweistündigen Implementierungsveranstaltung teil, wovon 73% (n = 45) an einer Umfrage im Rahmen der Veranstaltung teilnahmen. Zu Beginn der Veranstaltung gaben 40% der Teilnehmer an, die deutsche Leitlinie durch Publikationen zu kennen. 35% gaben das Internet oder andere Quellen an und 25% kannten die Leitlinie nicht. In einer weiteren Frage gaben 76% der Teilnehmer an, aufgrund von Unsicherheiten Systemtherapien zur Therapie der Psoriasis vulgaris seltener zu verschreiben als notwendig wäre. Zum Ende der Veranstaltung gaben 79% der Teilnehmer an, dass die Leitlinie hilfreich im Beseitigen dieser Unsicherheiten ist und somit zu einer Steigerung der indikationsgerechten Verschreibung von Systemtherapeutika führt. Die Implementierungsveranstaltung wurde von 50% als „sehr nützlich“ angegeben, weitere 42% gaben an, durch die Veranstaltung ihre Behandlungsstrategien zu überdenken und ggf. anzupassen.

1.6 Diskussion

S3 Leitlinien können zu einer Verbesserung der Qualität von Prozessen und der medizinischen Versorgung führen [6-9]. Voraussetzung ist eine Akzeptanz seitens der Nutzer. Eine gute Voraussetzung für die Akzeptanz einer Leitlinie ist eine hohe methodische Qualität, die am besten durch evidenz- und konsensusbasierte (S3) Leitlinien gegeben ist. Weiterhin sollte der Prozess der Leitlinienentwicklung nachvollziehbar und transparent sein. Eine gute Form der Transparenz ist die Veröffentlichung eines Methodenreports, wie für die europäische Leitlinie geschehen [13]. Ein Nachteil von S3 Leitlinien ist die lange Dauer der Entwicklung, verglichen mit Leitlinien der unteren Stufen (S1 und S2). Bei europäisch-dermatologischen Leitlinien kommt der von dem EDF vorgeschriebene langwierige Begutachtungsprozess hinzu. Die europäische Psoriasisleitlinie wurde nicht nur fachgesellschaftsunabhängigen externen Begutachtern vorgelegt sondern auch zwei europäische dermatologische Fachgesellschaften (EDF, EADV) und der UEMS. Dieser Prozess dauerte zusätzlich 5 Monate. Dadurch läuft eine Leitlinie Gefahr an Aktualität zu verlieren. Die Problematik wurde erkannt und hat dazu geführt, dass die EDF als initiiierende Fachgesellschaft diesen Prozess überdenkt.

Eine Leitlinie lebt von der Partizipation der Leitliniengruppe. Das Beispiel der europäischen Leitlinie zeigt, dass bei großen Leitliniengruppen die Partizipation an Delphi Verfahren größer scheint als an Konsensusprozessen vor Ort. Nachteil dieses Verfahren ist die fehlende Möglichkeit offene Diskussionspunkte zeitnah anzusprechen und somit zügig einen Konsens zu erzielen. Weiterhin scheint es leichter in vor Ort moderierten Konsensusveranstaltungen für strittige Punkte in der Diskussion einen Konsens zu erreichen. Zusätzlich ist der deutliche Unterschied in der Dauer beider Verfahren zu beachten. Im Rahmen der EU-Leitlinie waren für das Delphi Verfahren zur Konsentierung der Textteile drei Runden über 6 Monate notwendig. Weiterhin ist es notwendig, die Fragen, die eine S3 Leitlinie evidenzbasiert klären soll zu definieren. Es liegt in der Natur der S3 Leitlinien, dass hierbei nur wenige, vorher klar formulierte Fragen adressiert werden können. Für die EU-Leitlinie wurde der Fokus auf die Effektivität bezüglich der Induktionstherapie der Psoriasis vulgaris gelegt. Für die Akzeptanz einer Leitlinie sollten auch andere praxisrelevante Fragen beantwortet werden. Eine gute Möglichkeit zeigt die Methodik zur EU- Leitlinie, bei deren Entwicklung ein Fragenkatalog bezüglich praxisrelevanter Probleme seitens der Methodiker entworfen und von der gesamten Leitliniengruppe erweitert wurde. Wichtig ist, dass die Entwickler der Leitlinie weitreichende Erfahrungen bezüglich des Leitlinienthemas haben, wie dies bei der EU-Leitlinien- und Methodikerguppe der Fall war.

Ein zunehmend in den Fokus von Leitlinienentwicklungen rückender Punkt ist die Notwendigkeit der Implementierung von Leitlinien [22-25]. Voraussetzung für diesen Transfer der Handlungsempfehlungen einer Leitlinie in tägliches ärztliches Handeln ist eine über die Publikation hinausgehende Verbreitung der Leitlinie. Im Rahmen von europäischen Leitlinien ist dies schwer möglich, da hohe organisatorische Barrieren durch deutliche Diskrepanzen in den Gesundheitssystemen der einzelnen Länder bestehen. Daher ist zumindest eine Publikation in einem anerkannten dermatologischen Journal, wie dem JEADV, notwendig. Eine dermatologisch-europäische Leitlinie ist eher als Orientierungshilfe und Vorlage für nationale Leitlinien zu sehen, die dann auf nationaler Ebene adaptiert und implementiert werden sollten. Ein Beispiel hierfür ist die Implementierung der deutschen S3 Psoriasisleitlinie. Nach Auswertung der Ergebnisse der Implementierungsveranstaltung konnte eine potenzielle Verhaltensänderung des ärztlichen Handelns bei der Mehrheit der Teilnehmer gezeigt werden. Allerdings wäre der wahre Effekt in geeigneten Nachuntersuchungen zu belegen [26, 27]. S3 Leitlinien gelten schon jetzt als „Goldstandard“ im Rahmen einer Leitlinienentwicklung und werden in Zukunft reine Expertenmeinungen (S1 Leitlinien) aber auch in gewissem Maße S2 Leitlinien verdrängen. Die vorliegenden Publikationen zeigen die Herausforderung an die notwendige hohe methodische Qualität von S3 Leitlinien in der Dermatologie und geben unerfahrenen Leitlinienentwicklern eine gute Orientierung.

1.7 Abkürzungsverzeichnis/ Glossar

AGREE Instrument	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument
dEBM	division of Evidence Based Medicine
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
GIN	Guidelines International Network
IPC	International Psoriasis Council
ITT	Intension to Treat
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASI 75	75% Reduktion des Psoriasis Area and Severity Index zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert
UEMS	Union Européenne des Médecins Spécialistes

1.8 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual. Z ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes. 2001;Suppl 1:1-84.
2. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Methoden-Report des NVL-Programms. 4. Auflage, Version 1.0, Juli 2010. (Accessed May 18, 2011; at http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf).
3. Field MJ, Lohr KM. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC: National Academy Press; 1990. 1-168.
4. Haynes RB. Some problems in applying evidence in clinical practice. Ann N Y Acad Sci. 1993 Dec 31;703:210-24; discussion 24-5.
5. Selbmann H-K, Encke A. Leitlinien: Steter Prozess der Aktualisierung. Dtsch Arztebl. 2005;102(7):404-6.
6. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess. 2004 Feb;8(6):iii-iv, 1-72.
7. Hepner KA, Rowe M, Rost K, et al. The effect of adherence to practice guidelines on depression outcomes. Ann Intern Med. 2007 Sep 4;147(5):320-9.
8. LaBresh KA, Reeves MJ, Frankel MR, Albright D, Schwamm LH. Hospital treatment of patients with ischemic stroke or transient ischemic attack using the "Get With The Guidelines" program. Arch Intern Med. 2008 Feb 25;168(4):411-7.
9. Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. J Eval Clin Pract. 2008 Oct;14(5):803-6.
10. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999 Oct 20;282(15):1458-65.
11. Merten M. Leitlinien: Unzureichend umgesetzt. Dtsch Arztebl. 2006;103(4):164.
12. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
13. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;published online June 28, 2010.
14. AGREE Collaboration. Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien (AGREE-Instrument) – Deutschsprachige Version. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung; Köln – Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH, Bern; 2002 (Accessed 21. September, 2010; at <http://www.agreecollaboration.org/pdf/de.pdf>).

15. Ärztliches Zentrum für Qualitäts in der Medizin (ÄZQ) AdWMFA. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z ärztl Fortbild Qualitätssich.* 2005;99:468-519.
16. Nast A, Spuls PH, Ormerod AD, et al. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: 'AGREE-ing' on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jul;23(7):782-7.
17. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Supporting information. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009.
18. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005 Sep;153(3):486-97.
19. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) und the Institute for Healthcare Improvement (CBO). Dutch Guideline for the Treatment of Severe Psoriasis (Ultraviolet B, Ultraviolet A in Combination with Oral Psoralen, Cyclosporin A, Methotrexate and Acitretine): Van Zuiden Communications.
20. Nast A, Kopp IB, Augustin M, et al. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Nov;4 Suppl 2:S1-126.
21. Pathirana D, Sammain A, Nast A, Rzany B. Reply to Alberto Giannetti, MD, PhD commentary regarding the European S3-Guidelines on the systemic treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jan 15;24(3):368-9.
22. Grimshaw J, Eccles M, Tetroe J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications. *J Contin Educ Health Prof.* 2004 Fall;24 Suppl 1:S31-7.
23. Grol R. Personal paper. Beliefs and evidence in changing clinical practice. *BMJ.* 1997 Aug 16;315(7105):418-21.
24. Ollenschläger G, Kirchener H, Sängler S, Thomeczek C, Jonitz G, Gramsch E. Qualität und Akzeptanz medizinischer Leitlinien in Deutschland – Bestandsaufnahme Mai 2004. In: Hart D, editor. *Klinische Leitlinien und Recht.* Baden-Baden: Nomos Verlag; 2005. p. 17-39.
25. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, et al. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundhwes.* 2005;99:7-13.
26. Augustin M, Reich K, Reich C, et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Aug;6(8):640-5.
27. Radtke MA, Reich K, Blome C, et al. Evaluation of quality of care and guideline-compliant treatment in psoriasis. Development of a new system of quality indicators. *Dermatology.* 2009;219(1):54-8.

2 Anteilserklärung

Herr Delano Pathirana hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 Suppl 2: 1-70.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Organisation und Koordination des gesamten 42 Monate dauernden Projektes. Erstellung der Evidenzalgorithmen, Umsetzung des Algorithmus in die Evidenztabellen und die Implementierung der zusammenfassenden Ergebnisse in die Texte. Beschreibung aller methodischen Aspekte. Weiterhin Abstimmung und Korrektur der Leitlinientexte.

Publikation 2

Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; published online June 28, 2010.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Ausarbeitung des Textes mit Darstellung der Methodik und Diskussion.

Publikation 3

Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. J Eval Clin Pract. 2008; 14: 803-6.

25 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit bei der Datengenerierung, dem Aufbau der Datenbank und der Auswertung. Überarbeitung und Korrektur des Textes.

Delano Pathirana
Promovend

Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M.
Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie ,Charité - UMB Berlin, CCM
Charitéplatz 1 , D - 10117 Berlin

3 Ausgewählte Publikationen

Publikation 1

Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; published online June 28, 2010.

In der Druckversion erscheint der Volltext auf den Seiten 19-28

Publikation 2

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 Suppl 2: 1-70.

In der Druckversion erscheint der Volltext auf den Seiten 29-97

Publikation 3

Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. J Eval Clin Pract. 2008; 14: 803-6.

In der Druckversion erscheint der Volltext auf den Seiten 98-101

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

4 Publikationsliste

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

1. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; published online June 28, 2010.
2. Pathirana D, Sammain A, Nast A, Rzany B. Reply to Alberto Giannetti, MD, PhD commentary regarding the European S3-Guidelines on the systemic treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 368-9.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
4. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R, et al. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. *Vaccine*. 2009; 27: 4551-9.
5. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R, et al. Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. *Chemother J*. 2008; 17: 120-61.
6. Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *J Eval Clin Pract*. 2008; 14: 803-6.
7. Szotowski B, Goldin-Lang P, Antoniak S, Bogdanov VY, Pathirana D, Pauschinger M, et al. Alterations in myocardial tissue factor expression and cellular localization in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1081-9.

Poster

1. Pathirana D, Nast A, Rzany B für die Leitliniengruppe. P12/03: Methodische Herausforderung auf dem Weg zur ersten europäischen evidenzbasierten (S3) Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 45. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Vereinigung Deutschsprachiger Dermatologen e. V. in Dresden vom 29. April bis 2. Mai 2009. Abstraktband: *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7 (Suppl 4): 175 - 263.
2. Pathirana D, Nast A, Rzany B. Methodological challenges in developing the first European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis. 2nd world psoriasis & psoriatic arthritis conference 2009 in Stockholm, Schweden vom 24. Juni bis 28. Juni 2009. International Federation of Psoriasis Associations (Hrsg.): Abstract No 112, online available: http://www.psoriasis-international.org/IMG/pdf/Abstract_book_WPC.indd.pdf

Vorträge

1. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. An EDF-project in cooperation with the EADV and the IPC from 2006 - 2009. 12th Meeting of the European Dermatology Forum, Interlaken. Januar 2009.
2. Psoriasis-Guidelines: Screening and Monitoring of Patients pre-/ during-/ post treatment. International Psoriasis Council 2010 Fall Psoriasis Symposium, Berlin. November 2010.

5 Selbständigkeitserklärung

„Ich, Delano Pathirana, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Methodische Entwicklung von evidenzbasierten Leitlinien in der Dermatologie und damit einhergehende Herausforderungen selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

29.05.2011

Unterschrift

6 Danksagung

Für die Hilfe zur Fertigstellung dieser Arbeit schulde ich mehreren Menschen meinen Dank. Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany bedanken, ohne dessen Förderung und Unterstützung diese Arbeit so sicher nicht zustande gekommen wäre. Nicht nur bei den einzelnen Publikationen sondern auch bei der Erstellung der Dissertation stand mir Herr. Prof. Dr. med. Rzany stets motivierend und unterstützend zur Seite. Darüber hinaus verdanke ich ihm die Einführung in die Denkweise der evidenzbasierten Medizin.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem Team der division of Evidence Based Medicine für die Unterstützung durch ihre hilfreiche Korrekturen und Empfehlungen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau, die mich nicht nur stets angespornt hat, diese Arbeit zu verfassen sondern mich auch immer bestärkt hat, wenn ich an mir gezweifelt habe.

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Liebe ich nicht das erreicht hätte, was ich heute bin.