



*Herbst-Symposium*

*IQWiG*

*23. - 24. November 2007*

**Therapieempfehlungen der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

**Wolf-Dieter Ludwig**

Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
Charité – Campus Berlin-Buch

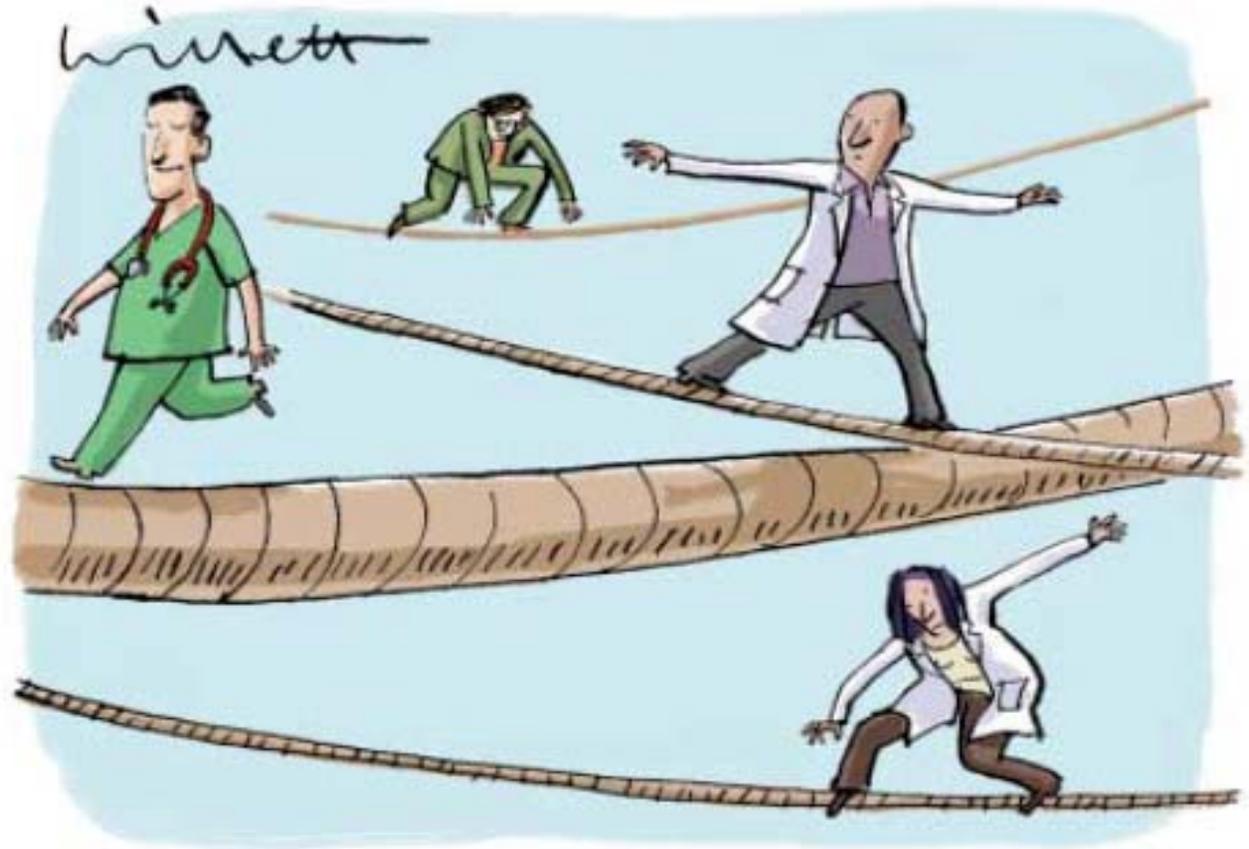


*“The laudable goal of making clinical decisions based on evidence can be impaired by the restricted quality and scope of what is collected as „best clinical evidence“. The authoritative aura given to the collection, however, may lead to major abuses that produce inappropriate guidelines or doctrinaire dogmas for clinical practice.”*

Alvan R. Feinstein, 1997

*„Clinical guidelines are only as good as the evidence and judgements they are based on. The GRADE approach aims to make it easier for users to assess the judgements behind recommendations“*

GRADE Working Group, 2004



**NEWS**

Downloaded from [bmj.com](http://bmj.com) on 20 November 2007

# Conflicting guidelines on same topics cause doctors confusion, MPs tell NICE officials



# EORTC guidelines for the use of ESAs:

*2006 update vs. 2007 position*

## Semantik anstatt Evidenz

2. In cancer patients receiving chemotherapy and/or radiotherapy, treatment with erythropoietic proteins should be initiated at a Hb level of 9–11 g/dL based on anaemia-related symptoms (grade A).

A Hb concentration that is approaching, or has fallen below 10 g/dL\*

*selected*

3. In patients with cancer-related anaemia not undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, treatment with erythropoietic proteins should be initiated at a Hb level of 9–11 g/dL based on anaemia-related symptoms (grade B).

*may be*

There are no published high-quality studies to support its exclusive use in ... pts in the absence of concurrent chemotherapy\*

*selected cancer under chemotherapy*

5. Erythropoietic proteins may be considered in asymptomatic, anaemic patients with a Hb level of  $\leq 11.9$  g/dL to prevent a further decline in Hb, according to individual factors (e.g. type/intensity of chemotherapy, baseline Hb) and the duration and type of further planned treatment (grade B).

For pts. ... with less severe anemia (Hb concentration  $< 12$  g/dL), the decision to use ESAs should be determined by clinical circumstances (e.g., cardiopulmonary reserve)\*

\* *ASH/ASCO 2007 clinical practice guideline update ... Blood, online 22.10.2007*

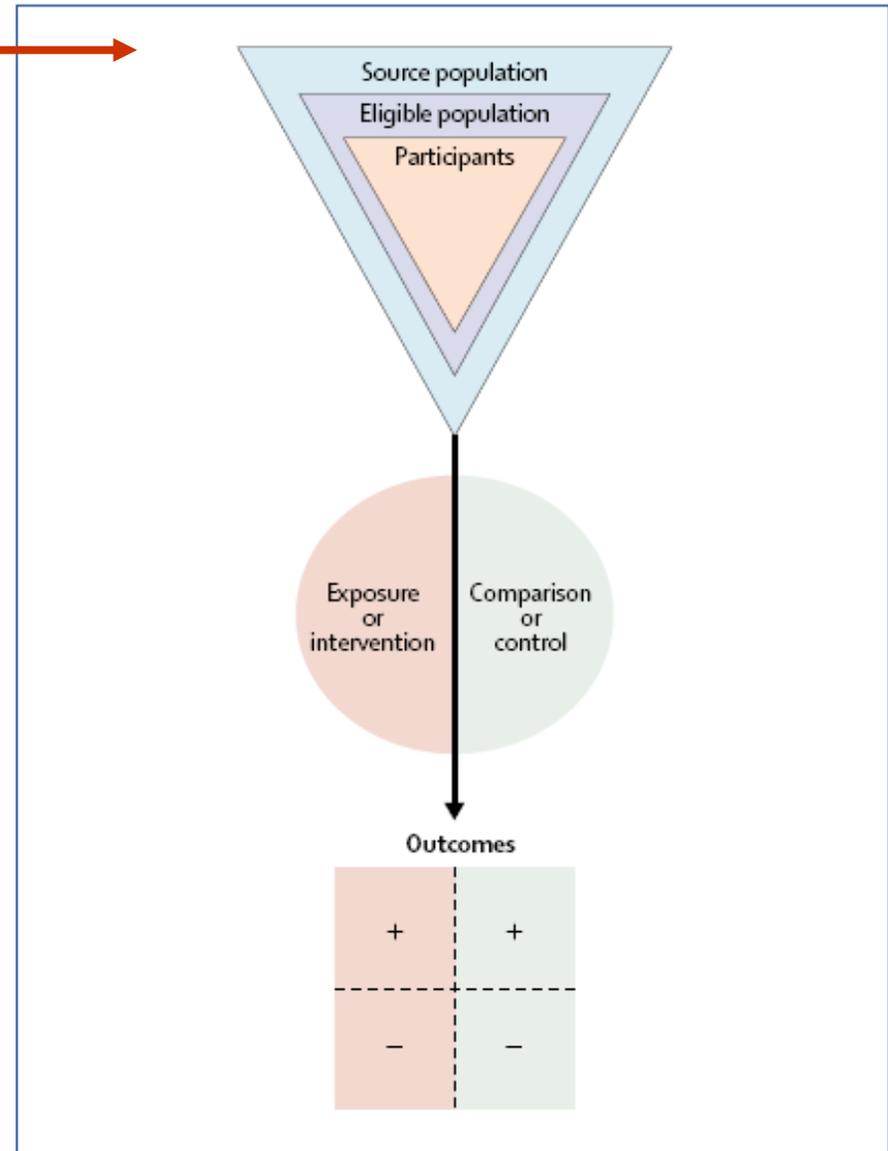


# Graphic Appraisal Tool for Epidemiology (GATE)\*

„Now and then,  
clinicians will have to accept  
that **uncertainty** is an inherent facet  
of the uniqueness of human nature.  
**Evidence helps to quantify that  
uncertainty, but cannot remove it“.**

*\* Evidence-based practice and  
the individual*

*Summerskill W: Lancet 2005; 365:13*





# Leitlinien/Therapieempfehlungen: *Hintergrund\**

- steigende Gesundheitskosten
- unterschiedliche Behandlungskonzepte beim gleichen Krankheitsbild
- Berichte über ↑ ungeeigneter Behandlungen von Patienten
- Informationsflut (häufig interessengeleitet)
  - 25 000 biomedizinische Zeitschriften ⇒ 2 Mio. Artikel/Jahr, kontrollierte Studien 400 000 - 1 Mio., jährliche Zuwachsrate RCTs etwa 10 000, HWZ medizinischen Wissens < 5 Jahre
  - Zugriffe auf elektronische Form des BMJ: narrative Übersichtsarbeiten > Editorials > Originalarbeiten (inkl. systematische Übersichtsarbeiten)\*

\* nach Müller H-P et al. bzw. Lelgemann M et al.:

*Med Klin* 2001; 96:692-7 bzw.

*Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2005; 48:215-20



# klinische Leitlinien/Therapieempfehlungen zu Arzneimitteln: *Grundlagen*

---

- **randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)**
- **Meta-Analysen**
- systematische Übersichtsarbeiten
- Health Technology Assessment (HTA-Berichte)
- Richtlinien (z.B. Therapiehinweise in Arzneimittel-Richtlinien)
- NICE, IQWiG Gutachten
- Artikel in unabhängigen Arzneimittelbulletins (ISDB)
- (narrative) Übersichtsarbeiten in medizinischen Fachzeitschriften



# Nutzenbewertung von Arzneimitteln: *Defizite\**

„**Bias** is the combination of various study design, data analysis, and presentation factors **that make the results differ systematically from the truth. Various factors can lead to bias in RCTs of drug efficacy**, including framing of the research question, design and conduct of the study, and analysis of the data...“.

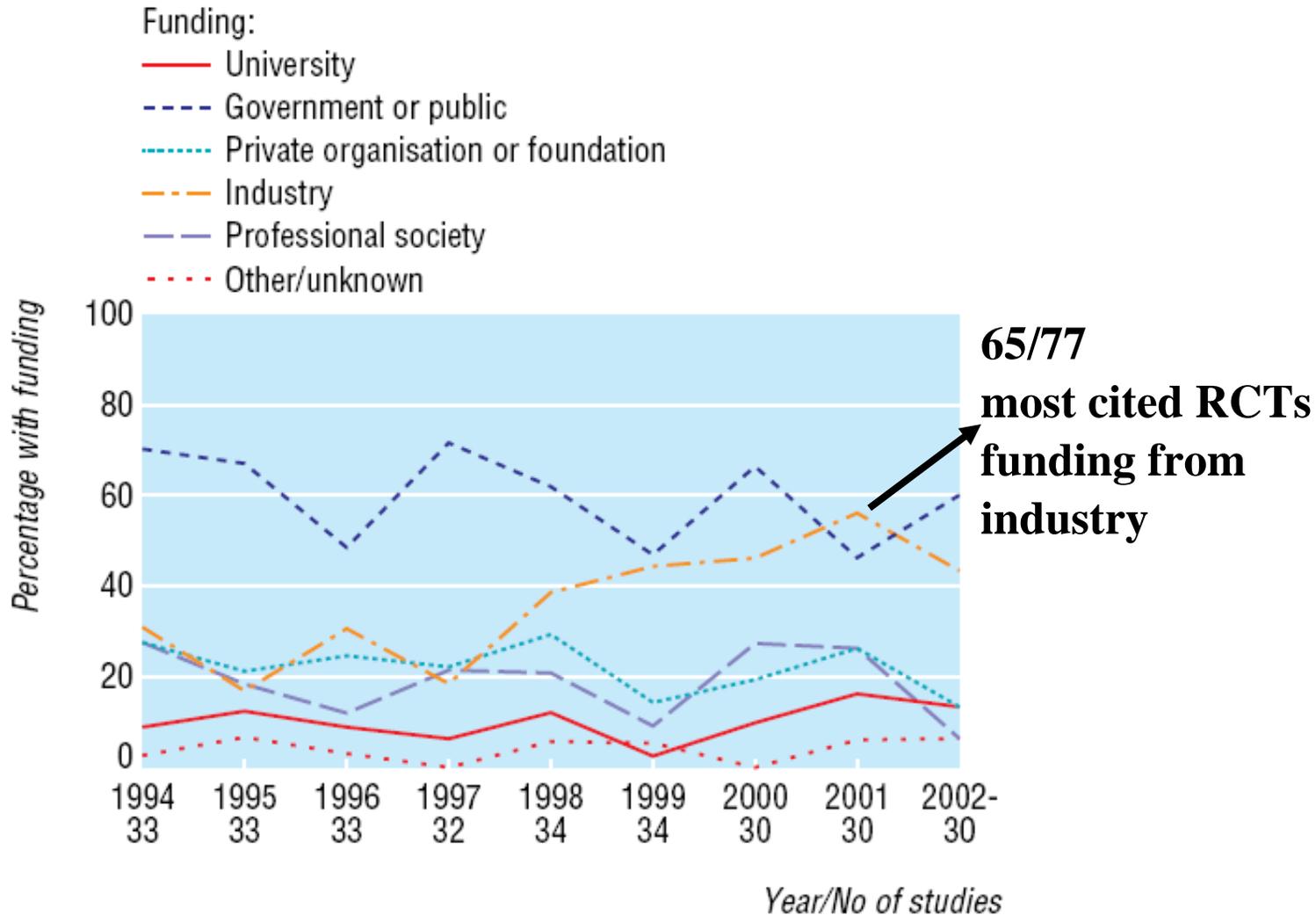
*\* Bero LA et al.:*

*Int J Technol Assess Health Care 1996; 12:209-37 bzw.*

*PLoS Medicine 2007; 4:1001-10*

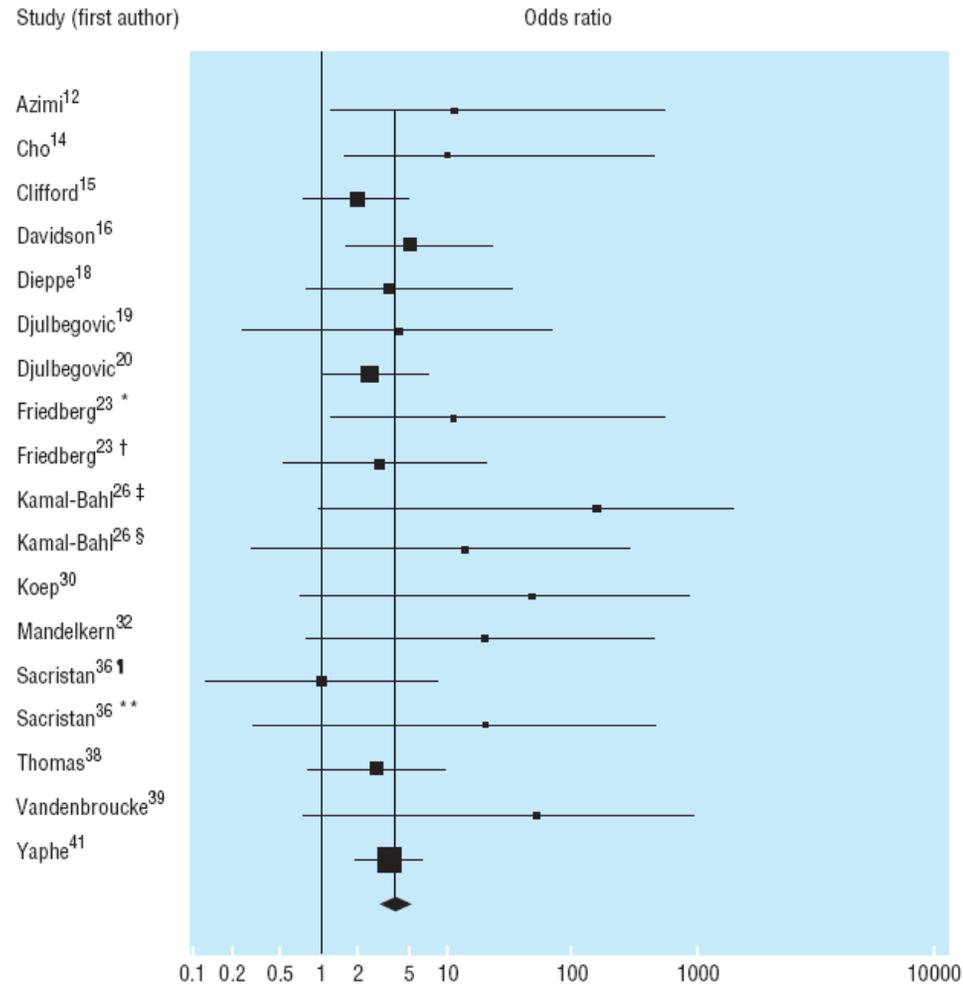


# Is society losing control of the medical research agenda?\*



\* Patsopoulos NA et al.: *BMJ* 2006, 332, 1061

# Research funded by drug companies was more likely to have outcomes that favour the sponsor's product than research funded by others sources\*



\* *Lexchin J et al.: BMJ 2003; 326:1167*



**Meta-analyses with financial ties to one drug company  
are no more likely than others to have results  
that favour the company's drugs  
but are more likely to have favourable conclusions\***

**Table 4 | Final model: multivariate analyses of associations between favourable results or conclusions and characteristics of meta-analysis**

Meta-analysis characteristic	Favourable results		Favourable conclusions	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Financial ties with one drug company	0.99 (0.44 to 2.23)	0.99	5.11 (1.54 to 16.92)	0.008
Better quality*	1.16 (1.06 to 1.27)	0.001	1.07 (0.97 to 1.19)	0.19

\*Quality score was continuous variable from 0-18, with higher scores indicating better quality and lower scores indicating worse quality.

*\* Yank V et al.: BMJ 2007 published online 16 Nov 2007*



# „The Influence of the Pharmaceutical Industry\*

„The consequences of lax oversight is that the industry’s influence has expanded and a number of practices have developed which act against the public interest. The industry affects every level of healthcare provision, from the drugs that are initially discovered and developed through clinical trials, to the promotion of drugs to the prescriber and the patient groups, to the prescription of medicines and **the compilation of clinical guidelines...**“.

“The industry is by no means solely to blame for the difficulties we describe. **The regulators and prescribers are also open to criticism**“.

*\* House of Commons Health Committee 22. März 2005  
(Sachverständigenrat Gutachten 2005)*



# Leitlinien/Therapieempfehlungen: *Definitionen (1)*

---

- „Clinical guidelines are systematically developed statements to assist practitioners‘ and patients‘ decisions about health care to be provided for specific clinical circumstances, *National Center for Health Service Research, 1990*
- „systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten und ggf. anderen Gesundheitsberufen sowie Patienten für eine angemessene Vorgehensweise bei vorgegebenen Gesundheitsproblemen“ (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung), „*DELBI*“, 2005/2006

# Leitlinien/Therapieempfehlungen: *Definitionen (2)\**

- „Medizinische Leitlinien sind Instrumente, mit deren Hilfe man **Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis stellen** kann. Ihr Ziel ist es, die **Qualität der Versorgung zu verbessern und die Stellung des Patienten zu stärken**. Zudem tragen sie im Idealfall zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen bei. Dabei hängen Erfolg oder Misserfolg medizinischer Leitlinien ab von ihrer Qualität, ihrem medizinischen Wert, von einschlägigen sozialen, juristischen und ethischen Rahmenbedingungen sowie von ihrer Umsetzung in der täglichen Praxis“.
- „... nur ein **Mittel unter anderen, um die Qualität und Angemessenheit der Gesundheitsversorgung zu verbessern**, und daher weder ein fundiertes klinisches Urteil ersetzen können noch an die Stelle der beruflichen Verantwortung der Leistungserbringer oder der Präferenzen der Patienten treten zu können.
- .... jedoch nicht zur reinen Kostendämpfung oder zu Rationierungszwecken verwendet sollten.



*Leitlinien sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen, die als solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen sind, die aber selbständiges und verantwortliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen können.*



# Leitlinien/Therapieempfehlungen: *(einige) Ziele*

---

- Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“
- Förderung der „guten klinischen Praxis“ unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen
- Bewertung des umfangreichen Wissens (wissenschaftliche Evidenz und klinische Praxis) zu speziellen Versorgungsproblemen, Abklärung gegensätzlicher Standpunkte
- Transparenz hinsichtlich Erreichbarkeit von therapeutischen Endpunkten (z.B. Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung) durch Pharmakotherapie
- Abwägung von Nutzen, Schaden, Kosten, Machbarkeit
- Reduktion inadäquater Behandlungspraktiken

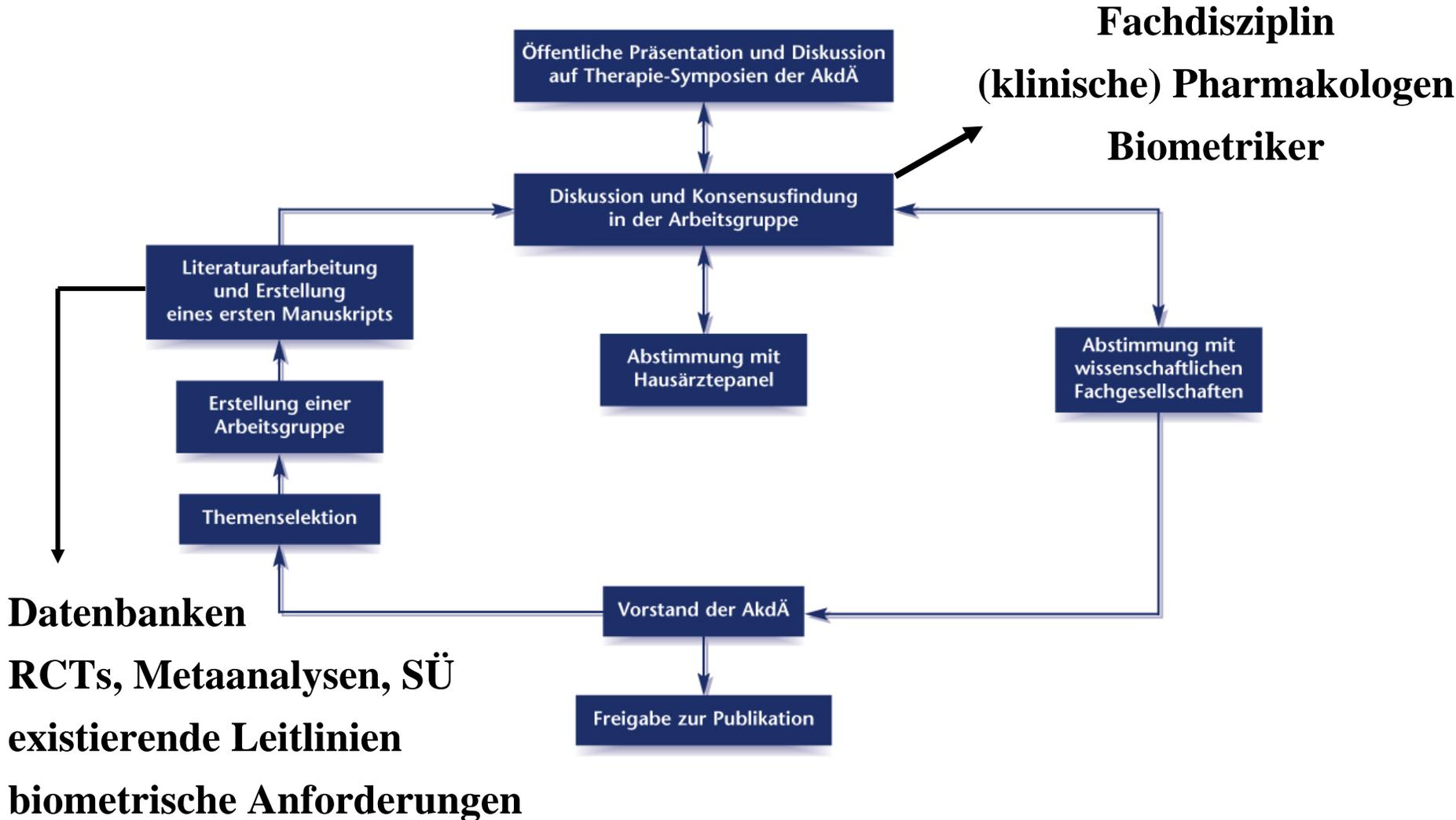


# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *Vorgehen*

- formaler Anlass Arzneimittel-Richtlinien Nr. 14 (gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen)
- Adressaten: niedergelassene (Allgemeinmediziner/Hausärzte) bzw. in der Klinik tätige Ärzte
- Autoren: (außer-)ordentliche Mitglieder der AkdÄ
- Finanzierung: Bundesärztekammer, KBV
- Themenauswahl (Vorstand):
  - Allgemeinmediziner  $\Rightarrow$  Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen (s. EVaS-Studie)
  - vermutete therapeutische Defizite (z.B. Tumorschmerz)
  - größere therapeutische Unsicherheiten bei hoher Prävalenz (z.B. Kreuzschmerz, degenerative Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz)
  - konsequente Behandlung  $\Rightarrow$  Morbidität u./o. Letalität  $\Downarrow$  (z.B. arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen)



# Vorgehen der AkdÄ bei der Erstellung von Therapieempfehlungen





# Grading quality of evidence and strength of recommendations

GRADE Working Group

***BMJ 2004; 328:1490***

## **First steps**

1. *Establishing the process*—For example, prioritising problems, selecting a panel, declaring conflicts of interest, and agreeing on group processes

## **Preparatory steps**

2. *Systematic review*—The first step is to identify and critically appraise or prepare systematic reviews of the best available evidence for all important outcomes

3. *Prepare evidence profile for important outcomes*—Profiles are needed for each subpopulation or risk group, based on the results of systematic reviews, and should include a quality assessment and a summary of findings

## **Grading quality of evidence and strength of recommendations**

4. *Quality of evidence for each outcome*—Judged on information summarised in the evidence profile and based on the criteria in table 2

5. *Relative importance of outcomes*—Only important outcomes should be included in evidence profiles. The included outcomes should be classified as critical or important (but not critical) to a decision

6. *Overall quality of evidence*—The overall quality of evidence should be judged across outcomes based on the lowest quality of evidence for any of the critical outcomes.

7. *Balance of benefits and harms*—The balance of benefits and harms should be classified as net benefits, trade-offs, uncertain trade-offs, or no net benefits based on the important health benefits and harms

8. *Balance of net benefits and costs*—Are incremental health benefits worth the costs? Because resources are always limited, it is important to consider costs (resource utilisation) when making a recommendation

9. *Strength of recommendation*—Recommendations should be formulated to reflect their strength—that is, the extent to which one can be confident that adherence will do more good than harm

## **Subsequent steps**

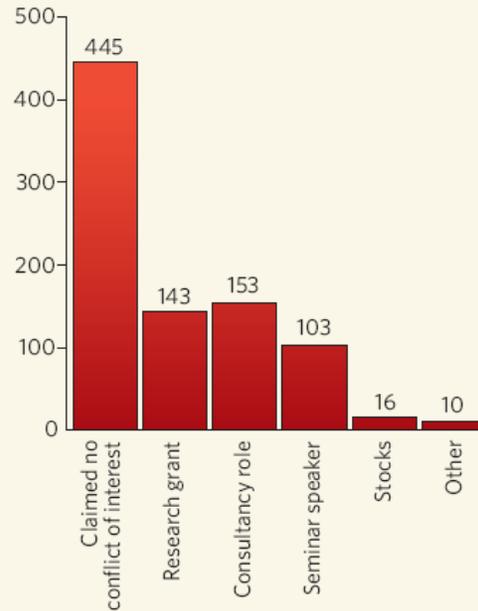
10. *Implementation and evaluation*—For example, using effective implementation strategies that address barriers to change, evaluation of implementation, and keeping up to date



# Cash interests taint drug advice\*

## CONFLICTS OF INTEREST

In 685 disclosures examined in *Nature's* survey of authors of prescription guidelines.\*



**35%** of authors said they had a conflict of interest of some kind.

**16** authors helped to write guidelines on illnesses relevant to companies in which they owned stock.

**49%** of guidelines did not include any details of authors' conflicts of interest.

For full survey results, see [www.nature.com/news/2005/051017/full/4371070a.html](http://www.nature.com/news/2005/051017/full/4371070a.html)

\* Some of the authors had more than one conflict of interest

\* *News: Nature 2005; 437: 1070*



# Erklärung der Unabhängigkeit für Mitglieder der AkdÄ und der wissenschaftlichen Mitarbeiter ihrer Geschäftsstelle

---

## **Präambel**

Aufgrund der vielfältigen Aktivitäten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wie der Bereitstellung industrieunabhängiger Informationen, Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Ausrichtung von Symposien oder Beratung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Fragen rationaler und wirtschaftlicher Arzneimitteltherapie ist die strikte Unabhängigkeit von Interessenbindungen für die Mitglieder der AkdÄ eine unabdingbare Voraussetzung.

## **Erklärung**

Die Erklärung der Unabhängigkeit ist von allen Mitgliedern der AkdÄ sowie von den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Geschäftsstelle abzugeben und betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst, ihrer (Ehe-) Partner sowie unterhaltempfangender Kinder. Die Erklärungen werden gegenüber dem Vorstand der AkdÄ abgegeben. Der Vorstand sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.



# AVP Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 3. AUFLAGE 2007

**Aktualisierung  
ca. alle 3 Jahre**

TUMOR-  
SCHMERZEN TUMOR-  
TUMOR- SCHMERZEN  
TUMOR- SCHMERZEN SCHMERZEN  
SCHMERZEN TUMOR-  
**TUMOR-  
SCHMERZEN**  
SCHMERZEN TUMOR-  
SCHMERZEN  
TUMOR-  
TUMOR- SCHMERZEN  
SCHMERZEN



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

## **Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen**

3. Auflage 2007

→ Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). Vorgelegt der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM).

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 34  
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Januar 2007

**VORWORT . . . . . 4**

**GRUNDLAGEN . . . . . 5**

Vorbemerkungen zur Pathologie, Pathophysiologie,  
Klassifikation und Epidemiologie . . . . . 5  
Diagnostik . . . . . 7

**THERAPIE . . . . . 8**

Indikationsstellung zur Therapie . . . . . 8  
Therapieziel . . . . . 8  
Nichtmedikamentöse Therapie . . . . . 8  
Pharmakotherapie . . . . . 9  
Unerwünschte Wirkungen und deren Behandlung . . . . . 19  
Weiterführende therapeutische Verfahren . . . . . 22

**LITERATUR . . . . . 23**

**ANHANG . . . . . 30**

→ Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik . . . . . 30

## I. DIAGNOSTIK

### A. ANAMNESE

- Fragen zur Tumorerkrankung,
- Schmerzbeginn, Schmerzlokalisation, Schmerzqualität, Schmerzintensität,
- Schmerzverlauf, zirkadiane Tagesrhythmik, Durchbruchschmerz, Bewegungsschmerz,
- Schmerzverstärkende Faktoren (therapiebedingter Schmerz, z. B. nach Strahlentherapie),
- Vorausgegangene Schmerztherapien (Verträglichkeit, Nebenwirkungen),
- Vegetative Begleitsymptome, Stimmung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, Familie.

### B. WEITERE DIAGNOSTIK

- Körperliche Untersuchung mit neurologischem Status,
- Apparative Diagnostik gemäß Krankheitsstadium und Allgemeinzustand des Patienten.

## II. INDIKATION

Jeder tumorbedingte Schmerz verpflichtet zur therapeutischen Intervention!

## III. THERAPIE

Therapieziel ist die Schmerzlinderung auf ein erträgliches Maß.

- **Kausale Schmerztherapie:** Beseitigung oder Verkleinerung des Tumors im Rahmen onkologischer Therapiekonzepte (Operation, Chemo-, Hormon-, Radioisotopen- oder Strahlentherapie).
- **Symptomatische Schmerztherapie.**

### A. NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE

- Auch wenn durch die Einhaltung festgelegter Behandlungsstandards bei einer großen Zahl von Tumorpatienten Schmerzfähigkeit oder zumindest Schmerzarmut erreicht wird, darf nicht außer acht gelassen werden, dass Tumorpatienten darüber hinaus supportiver, verstehender, tröstender Begleitung im Glauben, sozialer Hilfen und zum Teil auch psychotherapeutischer Krisenintervention bedürfen.
- Nichtmedikamentöse Therapie beinhaltet u. a. weiterhin psychosoziale, physiotherapeutische oder strahlentherapeutische Maßnahmen (siehe Langfassung).

### B. PHARMAKOTHERAPIE

#### Empfehlungen der WHO

1. Behandlung nach **Stufenschema** der WHO
2. Nicht-invasive, wenn möglich **orale Gabe** der Analgetika! (Vorteil: Unabhängigkeit vom Therapeuten)
3. **Applikation nach festem Zeitplan**, d. h. der Applikationsrhythmus zur Schmerzprophylaxe richtet sich nach der Wirkdauer des Präparates (Tabelle 1)

#### WHO-Stufenschema

Das Stufenschema der WHO (Abbildung 1) schlägt verschiedene, aufeinander aufbauende Behandlungen vor, die im jeweiligen Fall den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden müssen. Es sind drei Stufen vorgesehen: siehe Abbildung 1 und Tabelle 1

#### Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie

Mit diesem einfachen Schema lassen sich die meisten Tumorschmerzen ausreichend behandeln. Wenn durch Nicht-Opioid-Analgetika allein keine ausreichende Schmerzreduktion erzielt wird, werden diese Analgetika in Stufe II mit schwachen Opioiden, in Stufe III mit starken Opioiden kombiniert. Bei Gabe kurzwirksamer Wirkstoffe sind in der Regel retardierte Darreichungsformen zu bevorzugen.

#### Stufe I

- Zur Behandlung von Tumorschmerzen nach Stufe I der WHO stehen Nicht-Opioid-Analgetika (Tabelle 1) zur Verfügung.
- Bei längerer Gabe von konventionellen NSAR einschließlich COX-2-Hemmern sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken und Kontraindikationen zu beachten.
- NSAR scheinen besonders bei Knochenschmerzen wirksam zu sein und einen opioidsparenden Effekt zu haben.
- Die parenterale Applikation von NSAR wird wegen fehlender Vorteile, aber potentiell gefährlicher Nebenwirkungen ausdrücklich nur bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist, empfohlen.

#### Stufe II

- Schwach wirkende Opioid-Analgetika (Tabelle 1) werden in der Stufe II nach WHO zusätzlich zu den Wirkstoffen der Stufe I gegeben, wenn Schmerzen mit diesen allein nicht mehr beherrscht werden.
- Zur Langzeittherapie werden Retardformen eingesetzt. Nicht-retardierte Präparate sind allein zur Dosis titration und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen geeignet.
- Schwach wirkende Opioid-Analgetika sind eine wertvolle Alternative zu Opioiden der Stufe III, allerdings weisen sie Tagesmaximaldosen auf, oberhalb derer eine analgetische Steigerung eher die Ausnahme ist und zunehmende UAW eine Dosissteigerung begrenzen. In diesen Fällen sind Stufe-III-Opioiden indiziert.
- Bei starken Schmerzen oder zu erwartender rascher Schmerzprogression kann unter Umständen die Stufe II übersprungen werden.
- Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III sollte unterbleiben.

#### Stufe III

- Morphin ist bei mittleren bis schweren Tumorschmerzen Opioid der ersten Wahl.
- Die Langzeittherapie erfolgt mit nicht-invasiver Gabe, vorzugsweise mit oralen retardierten Darreichungsformen.
- Bei Durchbruchschmerzen oder in der initialen Titrationsphase sind kurzwirksame Opioiden indiziert.
- Die Gabe von Opioidplaster stellt eine Alternative dar zur oralen Applikation bei Patienten mit
  - mittelgradig bis schweren Dauerschmerzen,
  - stabilem und gleichmäßigem Opioidbedarf sowie
  - Passagehemmnis oder therapieresistentem Erbrechen.

Abbildung 1: Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie



## Zusätzliche medikamentöse Therapie

- Adjuvante Medikamente werden bei speziellen Schmerzcharakteristika, bei Begleitsymptomen oder Nebenwirkungen der Medikamente des Stufenplans z. B. mit *Antidepressiva*, *Antikonvulsiva*, *Glukokortikosteroiden*, *Bisphosphonaten* (speziell bei Knochenschmerz) empfohlen.
- Gegen eine meist passager auftretende opioidbedingte Übelkeit sind *Dopaminantagonisten* wie Metoclopramid oder Domperidon, bei starkem Erbrechen oder Agitiertheit in einzelnen Fällen auch *Neuroleptika* angezeigt.
- Bei jeder Opioidtherapie ist mit einer Obstipation zu rechnen. Daher sind mit Therapiebeginn prophylaktische Maßnahmen angezeigt. Diätetische Maßnahmen allein reichen häufig nicht aus, sodass der regelmäßige Einsatz von Laxantien indiziert ist (z. B. Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Anthrachinone, Lactulose, Sennoside, ggf. in Kombination mit Suppositorien oder Klistieren).

## Therapiekontrolle

- Einstellungsphase: Vor Therapiebeginn Status. Kontrollen möglichst täglich, bis ein stabiles Analgesieniveau erreicht ist, danach wöchentlich.
- Dauertherapiephase: Einbestellung alle 14 Tage bis 4 Wochen, bei erneut auftretenden oder sich verstärkenden Schmerzen kurzfristige Kontrollen wie in der Einstellungsphase.
- Zur Einschätzung und Dokumentation des Therapieerfolges können geeignete Bewertungsskalen hilfreich sein (siehe Langfassung).

**Tabelle 1: Beispiele für Analgetika (orale Darreichungsform, falls nicht anders ausgewiesen), die sich zur Therapie nach Stufenschema eignen sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA**

Beachte: Die Verordnung der Stufe-I-Präparate sollte in fixen Dosierungen erfolgen. Die Opiode der Stufe II sollten nicht oberhalb der angegebenen Dosis eingesetzt werden. Opiode der Stufe III müssen individuell titriert werden und können im Einzelfall die angegebenen Dosierungen weit überschreiten. Es ist grundsätzlich sinnvoll, die Dosis an den Fachinformationen zu orientieren. Bei einigen Substanzen (z. B. Paracetamol, Metamizol oder Tramadol) haben sich bei Tumorschmerzpatienten in der klinischen Praxis jedoch höhere Tagesdosen bewährt.

Wirkstoff	Tagesdosierung (mg)	Wirkungsdauer (Std.)
<b>Stufe I nach WHO</b>		
Paracetamol	4–6 x 500–1000	4–6
UAW: Bronchospasmus («Analgetika-Asthma»), toxische Hepatitis (bei Dosierung von > 8–10 g/Tag).		
IA: <i>Phenobarbital</i> , <i>Phenyletin</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Rifampicin</i> , <i>Alkoholmissbrauch</i> : verstärkte Leberschädigung (pk); Wirkungsverstärkung von oralen <i>Antikoagulantien</i> möglich (pk), <i>Zidovudin</i> : Neutropenie.		
Ibuprofen retard	2–3 x 800	4–6
Naproxen	2 x 500	12
Diclofenac retard	2 x 50–150	12
UAW: Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Ulzera, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock (Analgetika-Intoleranz), Transaminasenanstieg, Kreatininanstieg, Nierenversagen, Blutdruckanstieg, Blutbildungsstörung, Ödeme, Vorsicht auch bei Herzinsuffizienz und erhöhtem kardiovaskulären Risiko.		
IA: <i>Antikoagulantien</i> : Wirkungsverstärkung (pd), <i>Kortikoide</i> , <i>Alkohol</i> : erhöhtes Blutungsrisiko (pd), <i>Digoxin</i> , <i>Lithium</i> , <i>orale Antidiabetika</i> , <i>Methotrexat</i> , <i>Valproinsäure</i> : Wirkungsverstärkung (pk); <i>Diuretika</i> , <i>Antihypertonika</i> : Wirkungsabschwächung (pd); Kombination mit <i>ACE-Hemmern</i> : erhöhte Gefahr einer Nierenfunktionsstörung (pd).		
Metamizol	4–6 x 500–1000	4–6
UAW: Blutdruckabfall, Leukopenie, Agranulozytose, anaphylaktischer Schock (bei schneller i.v.-Gabe, extrem selten bei oraler Gabe), schwere Hautreaktionen (Lyell-Syndrom).		
IA: <i>Ciclosporin</i> : Wirkungsabnahme (pk).		
<b>Stufe II nach WHO</b>		
Dihydrocodein retard	2–3 x 60–180	8–12
Tramadol retard	2–3 x 100–300	(8–)12
Tilidin-Naloxon retard	2–3 x 100–200 (bezogen auf Tilidin)	8–12
<b>Stufe III nach WHO*</b>		
Morphin	6 x 5–500	4
Morphin retard	2–3 x 10–500	8–12
Morphin ultraretard	1–2 x 20–500	12–24
Buprenorphin	3–4 x 0,2–1,2	6–8
Buprenorphin TTS	0,8–3,2 (transdermal)	48–96
Fentanyl TTS	0,6–1,2 (transdermal)	48–72
Oxycodon retard	2–3 x 10–400	8–12
Hydromorphon retard	2–3 x 4–200	8–12
UAW: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Allergien, Blutdruckabfall, selten neurotoxische UAW (bei rel. Überdosis): Myoklonien, Allodynie, Schmerzzunahme, Halluzinationen, Alpträume; sehr selten Atemdepression. Cave: Kumulation, Krampfanamnese.		
IA: <i>Sedativa</i> , <i>Droperidol</i> , <i>Alkohol</i> : verstärkte Sedierung bzw. Atemdepression (pd); <i>SSRI</i> , <i>trizyklische Antidepressiva</i> ; <i>MAO-Hemmer</i> : Krämpfe, Halluzinationen, Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-funktion (pd), <i>Carbamazepin</i> : verringerte Analgesie (pk), <i>Muskrelaxantien</i> : Wirkungsverstärkung (pd).		

\* bei nötiger Überschreitung der Höchstverschreibungsmenge ist auf dem BMR-Rezept die Deklaration «A» sowie die Dokumentation der Indikation für die höhere Dosis (z. B. in der Krankengeschichte) nötig

**Tabelle 2: Äquivalenzdosierungen starker oraler Opioide (nach Stufe III WHO)**

	Tagesdosis	Beispiel Tagesdosis	Umrechnungsfaktoren von der oralen zu anderen Applikationsformen von Morphin oder zu anderen Opioiden
<b>Morphin</b>	60 mg	3 x 20 mg (retardiert I) 1 x 60 mg (retardiert II)	
<b>Alternativen zur oralen Verabreichungsform von Morphin:</b>			
rektal	60 mg	6 x 10 mg	1 : 1
s.c.	20–30 mg	6 x 3 (-5) mg	2-3 : 1
i.v.	20–30 mg	20–30 mg per Infusion	2-3 : 1
epidural	6 mg	3 x 2 mg	10 : 1
intrathekal	0,6 mg	3 x 0,2 mg	100 : 1
Oxycodon (oral)	30–40 mg	2 x 20 mg (retardiert)	1,5 : 1
Hydromorphon (oral)*	8 mg	2–3 x 4 mg (retardiert)	7,5 : 1
<b>Äquivalenzdosierungen bei alternativen Applikationsformen:</b>			
Buprenorphin sublingual	1,2 mg	3 x 0,4 mg	70–100 : 1
Buprenorphin transdermal	(0,8–)1,2 mg	(35–) 52,5 µg/Std. für (48–) 96 Std.	70–100 : 1
Fentanyl transdermal	0,6 mg	25 µg/Std. für 48–72 Std.	100 : 1

\*auch zur i.v.- und s.c.-Anwendung (wegen höherer Injektionsrisiken, aber gleicher Wirksamkeit, wird die i.m.-Injektion der Opioide als obsolet angesehen)

**Tabelle 3: Wirkstoffe zur Therapie neuropathischer Schmerzen oder Schmerzen durch Nervenkompression (Auswahl) sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA**

Wirkstoff/-gruppe	Startdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)
<b>Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) (neuropathische Schmerzen)</b>		
Amisriptylin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Doxepin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Clomipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
Imipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
UAW: Sedierung, anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Tachyarrhythmien, cave bei Glaukom und Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle, Leberenzymanstieg.		
IA: Wirkungsverstärkung von direkten <i>Sympathomimetika</i> , <i>MAO-Hemmern</i> ; Verstärkung der anticholinergen Wirkung von <i>Atropin</i> , <i>Antihistaminika</i> , <i>Neuroleptika</i> , <i>Parkinsontherapeutika</i> und der sedierenden Wirkung von <i>Alkohol</i> und anderen <i>sedativhypnotischen Wirkstoffen</i> . Abschwächung der Wirkung von <i>Clonidin</i> .		
<b>Antikonvulsiva (neuropathische Schmerzen)</b>		
Carbamazepin	100–200 (ggf. retard)	1200–1800
Phenytoin	100–200	400, Blutspiegelkontrolle (10–20 mg/l)
UAW: Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit, Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen; bei Phenytoin, Carbamazepin: Herzrhythmusstörungen, Hautreaktionen (z. B. Lyell-Syndrom).		
IA: siehe Fachinformation.		
Clonazepam*	0,5–1 (zur Nacht)	4–8
Gabapentin	3 x 100	2400–3600
Pregabalin	2–3 x 50	600
UAW: Schwindel, Benommenheit, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz		
<b>Glukokortikosteroide (Nervenkompression, Hirndruck)</b>		
Dexamethason	Initialdosis: 8–24, möglichst nach wenigen Tagen schrittweise reduzieren	Erhaltungsdosis: 0,5–4 mg
UAW: Steigerung des Augeninnendrucks, Linsentrübung, Euphorie, Depression, Gereiztheit, Appetit- und Antriebssteigerung, Erhöhung von Blutzucker, Serumnatrium (Ödeme) und Blutdruck, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Herzrhythmusstörungen), Erhöhung des Thromboserisikos, Magenbeschwerden.		
IA: <i>Herzglykoside</i> : Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt (pd), <i>Soluretika</i> : zusätzliche Kaliumausscheidung (pd), <i>Antidiabetika</i> : verminderte Blutzuckersenkung (pd), <i>nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika</i> : erhöhte Ulkusegefahr (pd), <i>Cumarinderivate</i> : verminderte Gerinnungshemmung (pd).		

\* keine Zulassung für Schmerzbehandlung

## Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen

## – Textauszug Seite 17 –



Für Fentanyl- oder Buprenorphin-Pflaster liegen plazebo-kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit chronischen, zum Teil tumorbedingten Schmerzen vor. Nicht in

allen Studien konnte eine Überlegenheit der Pflaster gegenüber einer teilweise recht hohen Plazeborate gesichert werden. In drei randomisierten, offenen Vergleichsstudien gegenüber retardiertem Morphin zeigte sich am Beispiel von Fentanyl eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber retardiertem Morphin. Die Wirksamkeit von

Fentanyl-Pflastern wird darüber hinaus durch Ergebnisse klinischer Studien bei anderen Schmerzerkrankungen gestützt.



# Therapieempfehlungen der AkdÄ (N=21)

- Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen\*
- Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom\*
- Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit
- Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen
- Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter\*
- **Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen\***
- Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen (einschließlich HNO-Bereich)\*
- Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2\*
- Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose\*
- Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung –
- Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen
- Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheiten
- Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie
- Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
- Empfehlungen zur Therapie der Demenz
- Empfehlungen zur Therapie der Depression
- **Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen**
- **Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen**
- **Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz**
- Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft

*\*in Überarbeitung*

# Die neue Therapieempfehlung im Überblick



2. Aufl. 2001

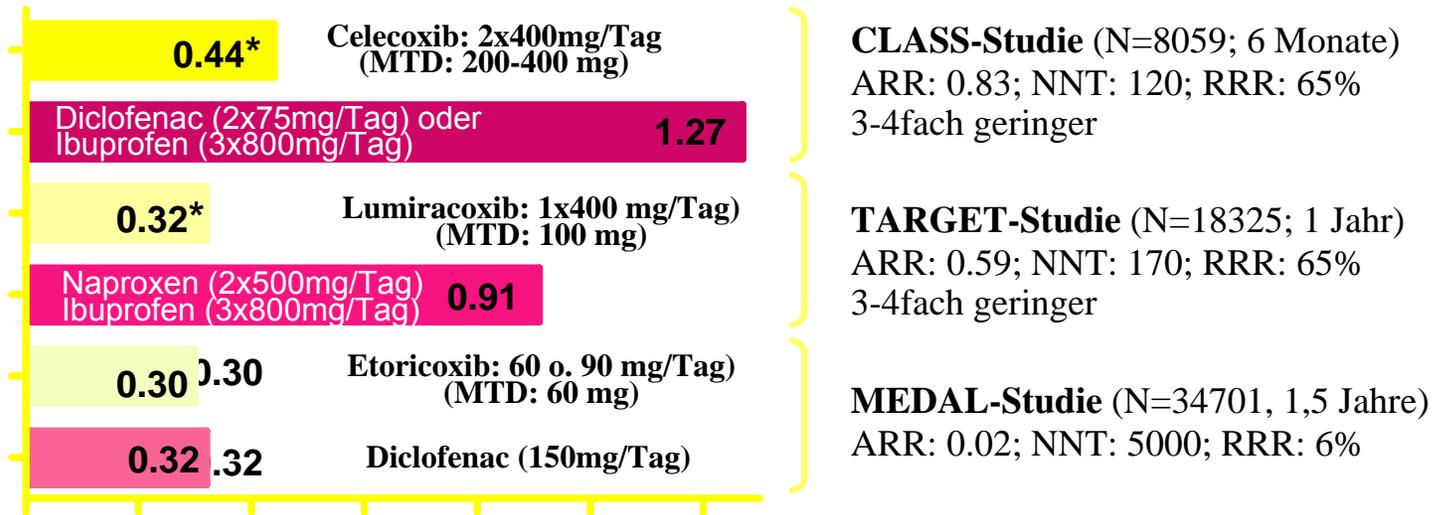
DEGENERATIVE  
GELENK-  
ERKRANKUNGEN  
DEGENERATIVE  
GELENK-  
ERKRANKUNGEN  
DEGENERATIVE  
GELENK-  
ERKRANKUNGEN  
DEGENERATIVE  
GELENK-  
ERKRANKUNGEN  
DEGENERATIVE  
GELENK-  
ERKRANKUNGEN

- **3. Auflage:** Aktualisierung bis Juli 2007
- **Grund:** Volkskrankheit, viele neue Studien, neue und einige verschwundene Pharmaka, Transparenz
- **Literatur:** 182 (2001) → 307 (2007)
- **Neuaufnahmen:** Orthokin, Chondroitinsulfat
- **Prinzipien** der evidenzbasierten Medizin
- **Arbeitsgruppe:** Rheumatologen, Orthopäden, Schmerztherapeuten, (klinische) Pharmakologen, Biometriker, Allgemeinmediziner, Pharmazeuten

# Prinzipielles Vorgehen in der TE der AkdÄ

## t-NSAR versus COX-2 Hemmer: marginale Unterschiede

### Patientengruppen ohne ASS-Komedikation



Inzidenzrate der Ulkuskomplikationen  
im oberen GI-Trakt (%)

t-NSAR + PPI  $\geq$   $<$  COX-2-Inh.  
+/- PPI



# strukturmodifizierende (chondroprotektive) Wirkung: **Stellungnahme der AkdÄ: kein klinischer Beleg vorhanden**

---

## 1) NSAR:

- (a) keine klinische Studien die strukturmodifizierende Wirkung belegen. Aber: indirekte Wirkung möglich
- (b) Relevanz der tierexperimentell gefundenen Schädigung des Gelenkknorpels für den Menschen nicht nachgewiesen

## 2) weitere Wirkstoffe:

- (a) erste explorative Studien sind ermutigend (Hyaluronsäure)
- (b) placebo-kontrollierte, doppelblinde, rand. Studie: ns (Vitamin E)
- (c) Zwei klinische Studien, aber Methodenkritik: (Glucosamin)
- (d) **keine publizierten klin. Studien, nur Pressemitteilung (Orthokin®)**



# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *Konsensusfindung\**

- „**Aus soziologischer Sicht sind gesellschaftliche Konsense wissenschaftsfeindlich.** Dies gilt auch für Konsense, die innerhalb einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft erarbeitet werden, weil hierbei nicht selten eine fehlende sachliche Begründbarkeit durch eine Mehrheitsmeinung ersetzt wird“.\*
- „Konsens ist notwendig bei der Entwicklung von Leitlinien, da jeder Schritt durch Präferenzen und Wertentscheidungen beeinflusst wird, von der Wahl der Output- und Outcome-Kriterien bis zur Rolle pathophysiologischer Modelle in der Bewertung neuer Therapien..... **Ohne Konsens ist bei der Leitlinie alles Nonsens**“.\*\*
- „Bei der Entwicklung von Leitlinien kommt der **strukturierten Konsensfindung mit Beteiligung der potentiellen Anwender und Betroffenen ebenso so große Bedeutung zu wie der Evidenzsynthese**“.#
- **Nominaler Gruppenprozess (NGP) ##**

\* Köbberling J; \*\* Selbmann H-K; # Kopp IB et al.  
ZaeFG - 2007; 101:85. 2006; 100:89. 2007; 101: 89-95  
## Glossar zu den Allgemeinen Methoden 3.0 IQWiG



# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *methodische Qualität, „TE-Wartung“\**

- Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ ⇒ DELBI (Erfahrungen von AWMF, ÄZQ, AGREE Collaboration; G-I-N)
- DELBI - 29 Kriterien für die methodische Qualität und Praktikabilität einer Leitlinie 7 Domänen zugeordnet\*:
  - Geltungsbereich und Zweck
  - Beteiligung von Anwendern/**betroffenen Patienten**
  - methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung
  - Klarheit und Gestaltung
  - Anwendbarkeit
  - redaktionelle Unabhängigkeit
  - Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen
- fortlaufende, umfassende Aktualisierung
- rasche Wahrnehmung relevanter neuer Studien bzw. Publikationen zum Thema einer Leitlinie, Überprüfung sowie Bewertung, Veröffentlichung der kritischen Bewertung auf Internetseite (mit Kommentarfunktion)\*

\* *DELBI Fassung 2006/2006 bzw. Lelgemann M et al.:*

*Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2005; 48:215-20*



# ÄZQ: Abschlussbericht des Leitlinien-Clearing-Verfahrens 1999–2005

---

...

*Der Abschlussbericht resümiert: „Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die gute Qualitätsbeurteilung deutscher Leitlinien ganz wesentlich auf den Einfluss des Leitlinienprogrammes der AkdÄ zurückzuführen ist. Von den neun in allen Clearingverfahren enthaltenen Leitlinien der AkdÄ schneiden acht Leitlinien überdurchschnittlich gut ab (bezogen auf das jeweilige Verfahren).“*

...

## Prescrire's rating system for clinical practice guidelines

Prescrire's evaluation of clinical practice guidelines is presented using a 4-level rating scale: Interesting, Acceptable, Useless, and Not Acceptable.

**INTERESTING**

Health professionals should read these clinical practice guidelines and take them into account when treating this condition.

Overall, the development of these clinical practice guidelines was based on an acceptable methodology, and the level of evidence supporting each recommendation is clearly stated. The literature search is thorough and well described, and has been developed in response to explicitly stated research questions. Rationales for recommendations are provided coherently and in adequate depth. The benefits and risks of the recommended interventions are clearly presented. Finally, the recommendations can be applied to routine care within the context of the French health-care system.

**ACCEPTABLE**

Health professionals should read these clinical practice guidelines critically, and apply them with some reservations.

As described, the methodology used to draw up these clinical practice guidelines is largely acceptable but in certain cases the rationale provided for recommendations is shaky. Alternatively, the methodology may be inadequate in some areas but the rationales provided are satisfactory, and the benefits and risks of the principal interventions are specified.

**USELESS**

These guidelines are not helpful for improving healthcare quality and should not be followed.

The authors of the guidelines have neglected the key questions that are relevant to improvement of healthcare quality. In addition, certain aspects of the methodology are poor. The rationale provided is inadequate (too brief, out of date, or incomplete). The recommendations are difficult to apply and other interventions with better risk-benefit balances could have been recommended.

However, none of the recommendations seems particularly risky.

**NOT ACCEPTABLE**

These clinical practice guidelines should not be followed.

These clinical practice guidelines are not based on methods that guarantee their quality. The rationale and arguments supporting these guidelines are inadequate, irrelevant or erroneous. There is a major risk of bias; important options are not discussed; and certain real dangers are not taken into account. Alternatively, the recommendations are inconsistent with the rationale provided or with current knowledge. If these guidelines are wholly or partially adopted, they are more likely to lead to harm than benefit.



# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *Verbreitung/praktische Umsetzung*

- **Transfer von TE/LL in individuelles Handeln bzw. Verhalten von Ärzten, anderen Gesundheitsberufen, Patienten, usw.**
- **notwendige Maßnahmen: edukative, finanzielle, organisatorische und/oder regulatorische Strukturen**
- AkdÄ-Aktivitäten hinsichtlich Verbreitung und Implementierung:
  - Beilage der Therapieempfehlungen in Arzneiverordnung in der Praxis
  - Kurzfassung der TE („Auf einen Blick“)
  - Reihe *Pocket-TE* der AkdÄ
  - Buch: TE – Evidenzbasierte Therapieleitlinien (2. Auflage, 2004, N=19)
  - Information für Patienten und Angehörige
  - Therapie-Symposien
  - SAMF (KV Niedersachsen)
- *„je größer allerdings die Leitlinienflut, desto unwahrscheinlicher wird ihre überprüfte Übereinstimmung mit dem medizinischen Standard, desto größer die Gefahr des Leitlinienwirrwarrs“* (Hart D, 2000) und desto unwahrscheinlicher die adäquate Berücksichtigung in der Praxis
- Leitlinien (TE) ⇒ Qualitätsverbesserung der Gesundheitsversorgung?



# Strategien zur Implementierung von Leitlinien\*

Interventionen	Aktivitäten (Beispiele)
Edukative	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Leitlinienkonferenzen</li> <li>▶ Lokale Konsensusverfahren</li> <li>▶ Information durch bekannte Meinungsführer</li> <li>▶ Erfahrungsaustausch mit lokalen Experten</li> <li>▶ Nachfrage seitens der Patienten</li> <li>▶ Qualitätszirkel</li> <li>▶ Praxishilfen (Kurzfassungen, Checklisten, Doku-Hilfen)</li> <li>▶ Fokusgruppen</li> <li>▶ Konsil</li> </ul>
Finanzielle	<p><b>A. Leistungserbringer-/Institutionen-orientiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Honorierungssystem (Einzelleistung, Budget, Gehalt)</li> <li>▶ Bonusleistungen</li> <li>▶ Vergütungsabschläge</li> <li>▶ Leistungsausschlüsse (Arzneimittellisten usw.)</li> </ul> <p><b>B. Patientenorientiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Prämienhöhe, Kostenbeteiligung</li> <li>▶ Bonusleistungen</li> <li>▶ Leistungsabschläge, Strafzahlungen</li> </ul>
Organisatorische	<p><b>A. Strukturorientiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Form, Ort, Institution, Ausstattung der Leistungserbringung</li> <li>▶ Telemedizin</li> <li>▶ Bericht- und Informationssysteme</li> <li>▶ Ziele, Umfang, Ablauf der Dienstleistungen</li> <li>▶ Existenz, Organisation von Qualitätsmanagementprogrammen</li> </ul> <p><b>B. Leistungserbringerorientiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Revision von Rolle, Qualifikation der Leistungserbringer</li> <li>▶ Multidisziplinäre Teams</li> <li>▶ Individuelle Beratung im Sinne von „Case Management“</li> <li>▶ Konsumentenorientierte Dienstleistungen</li> </ul> <p><b>C. Patientenorientiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Individuelle Aktivitäten: Entscheidungshilfen für Patienten</li> <li>▶ Gruppenaktivitäten: Patientenbeiräte, Fokusgruppen</li> </ul>
Regulative	<p>Vorgaben für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Verantwortlichkeit der Leistungserbringer</li> <li>▶ Umgang mit Patientenbeschwerden</li> <li>▶ Lizenzierung, Akkreditierung, Zertifizierung</li> </ul>

\* Ollenschläger G et al.: Internist 2001; 42:473-83

# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *Verbreitung/praktische Umsetzung\**

- Transfer von TE/LL in individuelles Handeln bzw. Verhalten von Ärzten, anderen Gesundheitsberufen, Patienten, usw.
- notwendige Maßnahmen: edukative, finanzielle, organisatorische und/oder regulatorische Strukturen
- **AkdÄ-Aktivitäten hinsichtlich Verbreitung und Implementierung:**
  - **Beilage der Therapieempfehlungen in Arzneiverordnung in der Praxis**
  - **Kurzfassung der TE („Auf einen Blick“)**
  - **Reihe *Pocket-TE* der AkdÄ**
  - **Buch: TE – Evidenzbasierte Therapieleitlinien (2. Auflage, 2004, N=19)**
  - **Information für Patienten und Angehörige**
  - **Therapie-Symposien**
  - **SAMF (KV Niedersachsen)**
- Leitlinien (TE) ⇒ Qualitätsverbesserung der Gesundheitsversorgung?
- Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland?

## Therapieempfehlungen

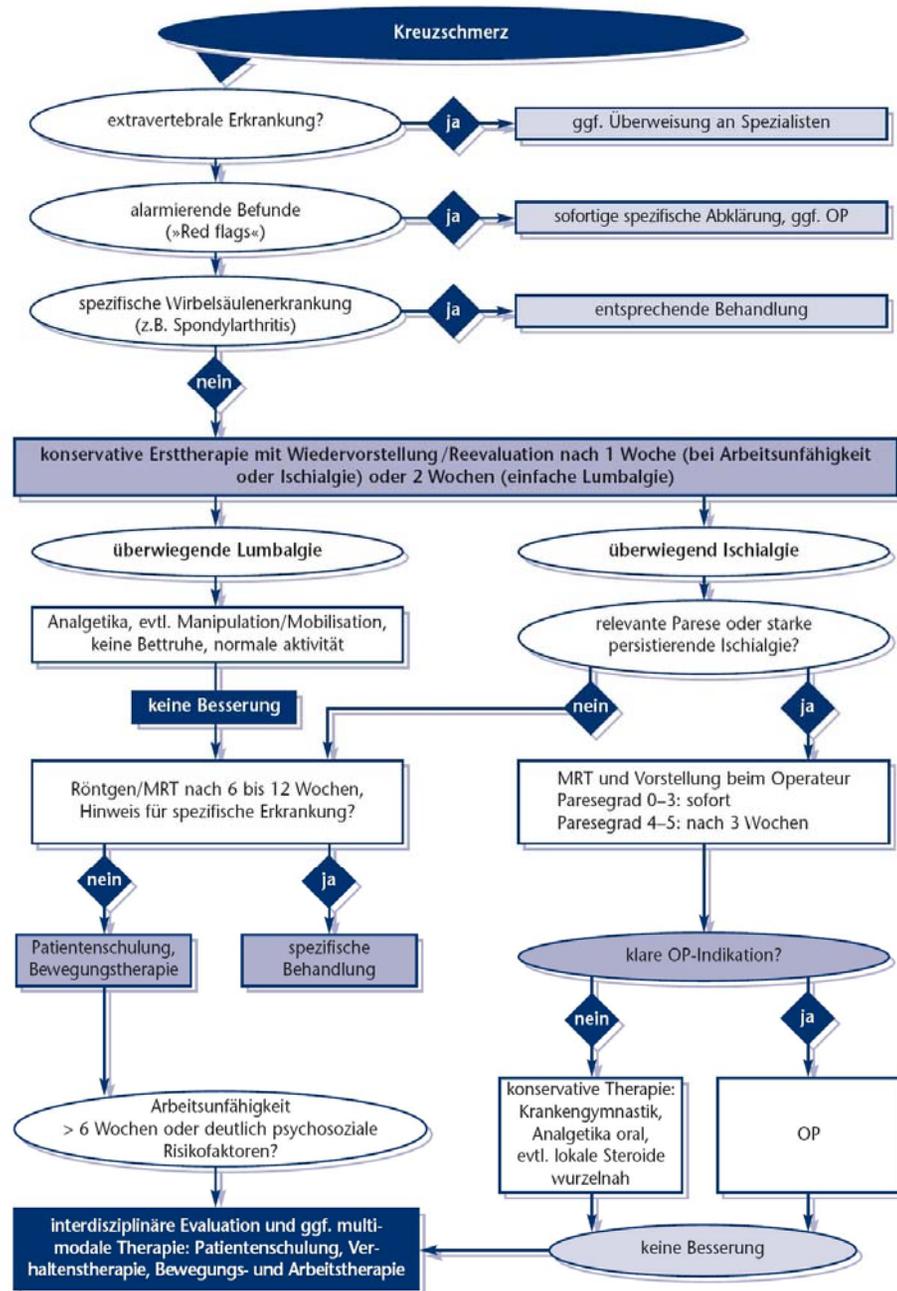
# Evidenzbasierte Therapieleitlinien

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

- Akute Atemwegsinfektionen **neu**
- Angst- und Zwangsstörungen **neu**
- Arterielle Hypertonie **neu**
- Asthma bronchiale
- Chronische Herzinsuffizienz
- Degenerative Gelenkerkrankungen
- Demenz
- Diabetes mellitus **neu**
- Fettstoffwechselstörungen
- Funktionelle Dyspepsie
- Hormontherapie im Klimakterium **neu**
- Kreuzschmerzen
- Kopf- und Gesichtsschmerzen
- Koronare Herzkrankheit **neu**
- Osteoporose **neu**
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) **neu**
- Schlaganfall
- Tabakabhängigkeit
- Tumorschmerzen



*aus:*  
**TE zur Therapie  
 von Kreuzschmerzen,  
 3. Auflage 2007.**





gemeinsam mit der  
Ärzttekammer Hamburg und der  
Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

## Therapie- Symposium 2007

Mittwoch, den 21.11.2007  
in Hamburg  
15.00–18.30 Uhr

Wissenschaftliche Leitung  
Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig  
Prof. Dr. med. R. Lasek  
Prof. Dr. med. H. Berthold

### Therapie-Symposium der AkdÄ in Kooperation mit der Ärzttekammer Hamburg und der KV Hamburg

<b>Termin:</b>	Mittwoch, den 21. November 2007 15.00–18.30 Uhr
<b>Tagungsort:</b>	Ärzttekammer Hamburg im Saal des Ärztehauses Humboldtstraße 56 22083 Hamburg
<b>Teilnahmegebühr:</b>	Kostenlos Als Fortbildungsveranstaltung anerkannt (mit 4 Punkten zertifiziert)
<b>Wissenschaftliche Leitung:</b>	Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig Prof. Dr. med. R. Lasek Prof. Dr. med. H. Berthold
<b>Auskunft und Organisation:</b>	Prof. Dr. med. H. Berthold Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555  Ärzttekammer Hamburg Fortbildungsakademie Lerchenfeld 14, 22801 Hamburg Tel.: 040 22802-510, Fax: 040 227-28822

### Verzeichnis der Referenten

<b>Prof. Dr. med. Jan Hildebrandt</b> Facharzt für Anästhesiologie, Göttingen Mitglied der AkdÄ
<b>Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Steinmeyer</b> Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker f. Arzneimittelinformation, Gießen Mitglied der AkdÄ
<b>Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe</b> Facharzt für Pharmakologie, Heidelberg Mitglied der AkdÄ
<b>Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig</b> Vorsitzender der AkdÄ, Berlin
<b>Prof. Dr. med. Rainer Lasek</b> AkdÄ, Berlin
<b>Prof. Dr. med. Heiner Berthold</b> Geschäftsführer der AkdÄ, Berlin
<b>Dr. med. Frank Ulrich Montgomery</b> Präsident der Ärztekammer Hamburg
<b>Walter Plassmann</b> Stellvertretender Vorsitzender, KV Hamburg

### Wissenschaftliches Programm

	<b>Therapieempfehlungen der AkdÄ</b>
Moderation:	R. Lasek
15.00–15.15 Uhr	<b>Begrüßung</b> F. U. Montgomery W. Plassmann
15.15–15.30 Uhr	<b>Einleitung</b> W.-D. Ludwig
15.30–16.15 Uhr*	<b>Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie von Kreuzschmerzen</b> J. Hildebrandt
16.15–17.00 Uhr*	<b>Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen</b> J. Steinmeyer
17.00–17.30 Uhr	<b>Pause</b>
	<b>Neue Arzneimittel</b>
Moderation:	W.-D. Ludwig
17.30–18.15 Uhr*	<b>Neue Arzneimittel – ein Überblick</b> U. Schwabe

\* inkl. 15 Minuten Diskussionszeit



Reihe  
*Pocket-TE*  
der AkdÄ

# Empfehlungen zur Therapie der Demenz

Therapieempfehlungen  
der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
3. Auflage

Lehmanns Media LOB.de

Band 3



# Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine Information für  
Patienten und Angehörige

  
Techniker Krankenkasse



# Osteoporose

Eine Information für  
Patienten und Angehörige

**TK**  
Techniker Krankenkasse

# Therapieempfehlungen der AkdÄ: *Verbreitung/praktische Umsetzung\**

- Transfer von TE/LL in individuelles Handeln bzw. Verhalten von Ärzten, anderen Gesundheitsberufen, Patienten, usw.
- notwendige Maßnahmen: edukative, finanzielle, organisatorische und/oder regulatorische Strukturen
- AkdÄ-Aktivitäten hinsichtlich Verbreitung und Implementierung:
  - Beilage der Therapieempfehlungen in Arzneverordnung in der Praxis
  - Kurzfassung der TE („Auf einen Blick“)
  - Reihe *Pocket-TE* der AkdÄ
  - Buch: TE – Evidenzbasierte Therapieleitlinien (2. Auflage, 2004, N=19)
  - Information für Patienten und Angehörige
  - Therapie-Symposien
  - SAMF (KV Niedersachsen)
- **Leitlinien (TE) ⇒ Qualitätsverbesserung der Gesundheitsversorgung?**
- **Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland? (finanzieller Mehrbedarf für 7 ausgewählte Indikationen ≈ 2,7 Mrd. € KBV Mehrbedarf von ≈ 6,2 Mrd. € für 17 Indikationen)**



## Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies

JM Grimshaw,<sup>1\*</sup> RE Thomas,<sup>1</sup> G MacLennan,<sup>1</sup> C Fraser,<sup>1</sup> CR Ramsay,<sup>1</sup> L Vale,<sup>1,2</sup> P Whitty,<sup>3</sup> MP Eccles,<sup>4</sup> L Matowe,<sup>1†</sup> L Shirran,<sup>1</sup> M Wensing,<sup>5</sup> R Dijkstra<sup>5</sup> and C Donaldson<sup>6‡</sup>

<sup>1</sup> Health Services Research Unit, University of Aberdeen, UK

<sup>2</sup> Health Economics Research Unit, University of Aberdeen, UK

<sup>3</sup> Department of Epidemiology and Public Health, University of Newcastle upon Tyne, UK

<sup>4</sup> Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne, UK

<sup>5</sup> Centre for Quality of Care Research, University of Nijmegen, The Netherlands

<sup>6</sup> Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Canada

\* Corresponding author. Current affiliation: Clinical Epidemiology Programme, Ottawa Health Research Institute and Center for Best Practices, Institute of Population Health, University of Ottawa, Canada

† Current affiliation: Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Kuwait University, Kuwait

‡ Current affiliation: Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne, UK

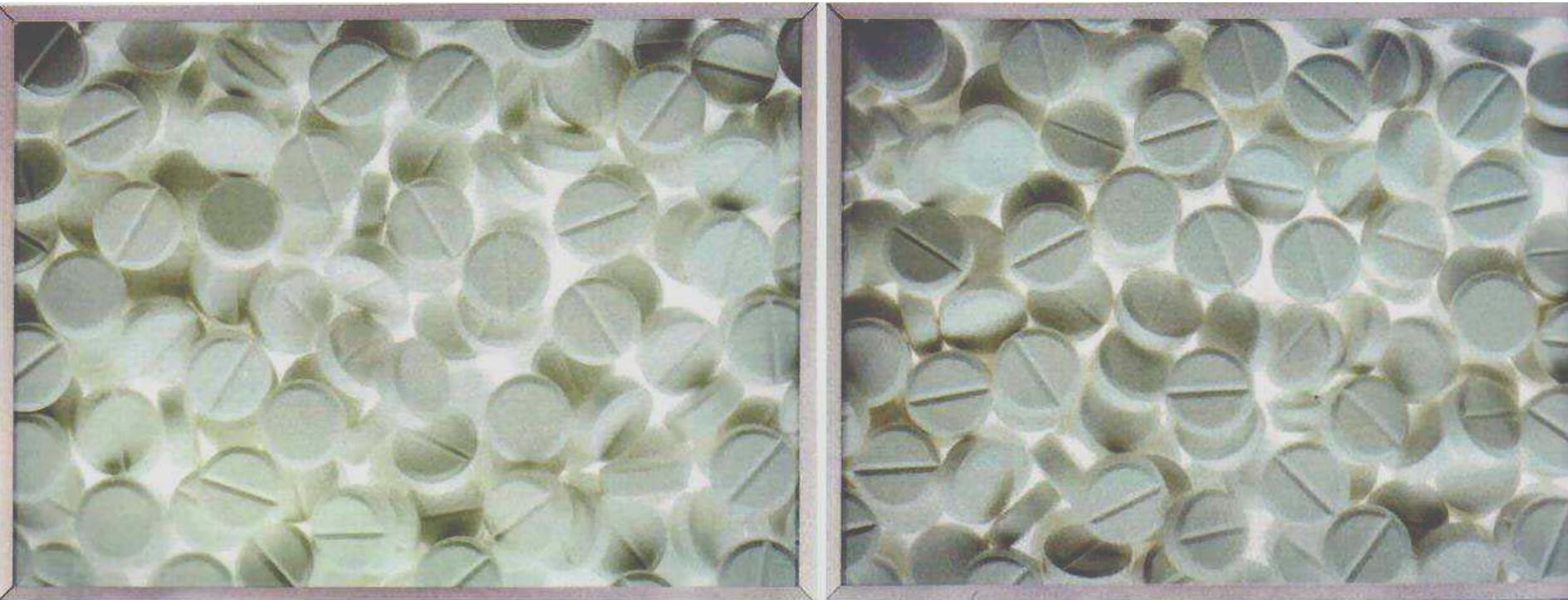
general, the respondents thought that only dissemination of educational materials and short (lunchtime) educational meetings were generally feasible within current resources.

→ **Conclusions:** There is an imperfect evidence base to support decisions about which guideline dissemination and implementation strategies are likely to be efficient under different circumstances. Decision makers need to use considerable judgement about how best to use the limited resources they have for clinical governance and related activities to maximise population benefits. They need to consider the

potential clinical areas for clinical effectiveness activities, the likely benefits and costs required to introduce guidelines and the likely benefits and costs as a result of any changes in provider behaviour.

Further research is required to: develop and validate a coherent theoretical framework of health professional and organisational behaviour and behaviour change to inform better the choice of interventions in research and service settings, and to estimate the efficiency of dissemination and implementation strategies in the presence of different barriers and effect modifiers.

# Resümee/Perspektiven



*Damien Hirst: Pain Killers 1998/2004*



*„je größer allerdings die Leitlinienflut, desto unwahrscheinlicher wird ihre überprüfte Übereinstimmung mit dem medizinischen Standard, desto größer die Gefahr des Leitlinienwirrwarrs“  
(Hart D, 2000) und desto unwahrscheinlicher die adäquate Berücksichtigung in der Praxis*



# Grading quality of evidence and strength of recommendations

GRADE Working Group

*BMJ 2004; 328:1490*

## Summary points

Organisations have used various systems to grade the quality of evidence and strength of recommendations

Differences and shortcomings in these grading systems can be confusing and impede effective communication

A systematic and explicit approach to making judgments about the quality of evidence and the strength of recommendations is presented

The approach takes into account study design, study quality, consistency and directness in judging the quality of evidence for each important outcome

The balance between benefits and harms, quality of evidence, applicability, and the certainty of the baseline risk are all considered in judgments about the strength of recommendations



*„When the risk of an adverse effect is critical for a judgement, and evidence regarding that risk is weaker than evidence of benefit, ignoring uncertainty about the risk of harm is problematic“.*

***GRADE Working Group, BMJ 2004; 328***



*„Die hoch entwickelte Medizin ist nicht nur in ihren esoterischen Grenzbereichen, sondern in ihrer alltäglichen Praxis, etwa im Umgang mit multimorbiden chronisch kranken Patienten, gezwungen reale Ungewissheit in konkretes Handeln umzuwandeln .... In diesem Sinne kann EBM auch als kultureller Mythos einer Wissensgesellschaft verstanden werden, mit dessen Hilfe Ärzte aus dem Chaos der Fakten eine für Patienten und Politik verständliche Welt der Ordnung hervorzaubern“.*

**W. Vogd: Professionalisierungsschub oder Auflösung ärztlicher Autonomie**

**Zeitschrift für Soziologie 2002; 31: 294-315**

# Wissenschaft als Beruf



**„Persönlichkeit auf  
wissenschaftlichem  
Gebiet hat nur der, der  
rein der Sache dient.  
Und nicht nur auf  
wissenschaftlichem  
Gebiet ist es so.“**

**Max Weber  
(1919)**