

Individuelle Therapie und evidenzbasierte Medizin in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Widerspruch?

U. Köhler

Die evidenzbasierte Medizin (EbM) stellt eine bewusste Synthese bester interner Evidenz (Erfahrung) mit bester externer Evidenz (Literatur) zur Lösungsfindung eines definierten Problems dar. Mit über 50 Leitlinien und Behandlungsstandards zu verschiedenen Themen hat die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in den zurückliegenden Jahren Maßstäbe innerhalb der medizinischen Fachgesellschaften gesetzt. Beispielhaft betrifft dies die gynäkologische Onkologie und hierbei die maßgebliche Mitwirkung bei der Erstellung und Aktualisierung der S3-Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung sowie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Aktuell wurde die Leitlinie zur Hormontherapie, eines der am häufigsten und kontrovers diskutierten Themen in der Frauenheilkunde der vergangenen Jahre, erstellt.

1995 wurde die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) vom Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen mit der Erstellung und Koordinierung von Leitlinien mit dem Ziel einer Qualitätsverbesserung beauftragt. Zweifelsfrei waren ein zunehmender Kostendruck und die wachsende öffentliche Wahrnehmung der Prozesse im Gesundheitswesen dafür maßgeblich.

Die Wertigkeit von Leitlinien wurde von der AMWF in einem dreistufigen Konzept definiert:

- S₁-Leitlinie: informeller Konsens einer Expertengruppe
- S₂-Leitlinie, S2k (konsensbasiert) oder S2e (evidenzbasiert): Leitlinien der Stufe 1 werden einem formalen Konsensusverfahren unterzogen
- S₃-Leitlinie: Erweiterung der Stufe 2 um Aspekte der evidenzbasierten Medizin und Outcome-Analyse.

Leitlinien geben Handlungsempfehlungen mit dem Ziel einer bestmöglichen Versorgung, die sich am medizinischen Fortschritt orientieren und alle fünf Jahre aktualisiert werden. Leitlinien haben deshalb weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkungen im Gegensatz zu Richtlinien, die rechtsverbindlich bestimmte Prozeduren, zum Beispiel den Umgang mit bestimmten Medizinprodukten, regeln [Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. 2008].

Die Mehrzahl der verfügbaren Leitlinien befindet sich auf der Stufe 1. Für die Onkologie existieren neben den aufgeführten S3-Leitlinien für das Mammakarzinom weitere für das kolorektale Karzinom und das exokrine Pankreaskarzinom.

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden darüber hinaus eine Vielzahl von „Leitlinien“ von verschiedenen Berufsverbänden, Fachgesellschaften und auch einzelnen Kliniken erstellt. Im Ergebnis dieser Entwicklungen wurde 1999 das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren etabliert, um einer unkontrollierten Zunahme der Empfehlungen und einer mangelnden Transparenz, Wirtschaftlichkeit und Wissenschaftlichkeit entgegen zu wirken.

Das im Jahre 2003 gegründete Nationale Programm für Versorgungsleitlinien soll inhaltliche Grundlagen für strukturierte Behandlungsprogramme mit der Sicherstellung der Versorgungsqualität und der bestmöglichen medizinischen Behandlung schaffen. In einzelnen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Leitlinien zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung, positiven Behandlungsergebnissen und auf dem Gebiet der Onkologie zu einer Senkung der Mortalität beitragen können [Vowinkel T und Senninger N 2008].

Demgegenüber argumentieren „Leitlinien-Skeptiker“ mit einer Einschränkung der Therapiefreiheit, einer Behinderung des medizinischen Fortschritts, der Überreglementierung, einer möglichen Beeinträchtigung

des Arzt-/Patientenverhältnisses und der Gefahr der weiteren Verrechtlichung der Medizin sowie einer besonderen Beförderung defensiver Vorgehensweisen [Haller U 1999]. Vor dem Hintergrund dieser verschiedenen Sichtweisen sollten die zum Teil kontroversen und emotionalen Diskussionen der Vergangenheit in Bezug auf die Implementierung der evidenzbasierten Medizin einer sachlichen Betrachtungsweise weichen. Nachfolgend werden für die Frauenheilkunde und Geburtshilfe exemplarisch am Beispiel des Mammakarzinoms und der Kaiserschnitt-Entbindung die Implementierung einer evidenzbasierten Medizin in die klinische Praxis dargestellt.

Stellenwert von Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Gegenwärtig erkranken in der Bundesrepublik Deutschland ca. 60 000 Frauen jedes Jahr neu an Brustkrebs. Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und für 27 % aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 62 Jahren und das Risiko für eine Frau, im Verlaufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 12 %. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2005 17455 Frauen an der Erkrankung. Damit liegt das Mammakarzinom in Bezug auf die Sterblichkeit vor dem kolorektalen und dem Bronchial-Karzinom mit einem Anteil von 17,8 %, bezogen auf alle Malignomkrankungen bei Frauen, an erster Stelle. Jeder zweite Todesfall bei Frauen im Alter zwischen 35 und 60 Jahren ist gegenwärtig krebsbedingt. Die Fünfjahres-Überlebensrate beträgt insgesamt 76 % und das tumorabhängige Überleben liegt in den ersten fünf Jahren bei 83 % [GeKiD 2006; Statistisches Bundesamt 2006]. Allein aus diesen epidemiologischen Daten wird die gesundheitspolitische Bedeutung dieser Erkrankung ersichtlich.

Mit einem umfangreichen Qualitätssicherungsprogramm setzt sich die Deutsche Krebsgesellschaft seit vielen Jahren dafür ein, die Versorgung

krebskranker Patienten und Patientinnen bundesweit zu verbessern. In dem seit 1995 bestehenden Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) werden die dafür notwendigen Maßnahmen koordiniert. Die Erstellung von Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen spielt dabei eine entscheidende Rolle. Die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiekonzepte im Kontext mit dem Einsatz bewährter Methoden tragen dazu bei, die Heilungschancen für immer mehr Patientinnen mit bösartigen Neubildungen zu verbessern. In den vergangenen Jahren haben sich die Anforderungen an die Erstellung von Leitlinien verändert. In einem zunehmenden Maße werden Methoden der evidenzbasierten Medizin (EbM) genutzt und auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die aktuell vorliegende Stufe-3-Leitlinie zum Mammakarzinom ermöglicht eine flächendeckende Umsetzung einer interdisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Therapie von Brustkrebs. Die Zielstellung einer flächendeckenden Umsetzung der jetzt aktualisierten S3-Leitlinie besteht darin, die Diagnosekette und eine stadiengerechte Therapie bei der Ersterkrankung sowie auch in der Rezidivsituation oder bei einer Metastasierung zu optimieren. Damit sollen mittel- und langfristig die Sterblichkeit der Patientinnen mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Leitlinie, die gegenwärtig höchsten Qualitätsforderungen entspricht, bildet zudem eine Grundlage für die Überarbeitung des Disease-Management-Programms Brustkrebs und des Zertifizierungsverfahrens für Brustzentren der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie.

Die im Rahmen der nationalen S3-Leitlinie festgelegten Empfehlungen basieren in erster Linie auf methodisch hochwertigen Publikationen. Dabei wurden die Aussagen der aktuellen Literatur entsprechend den üblichen Kriterien der EBM durch einen Expertenkreis bewertet. Als maßgeblich wurden dabei Empfehlungen und Ergebnisse aus Sekun-

därquellen aufbereiteter Evidenz (internationale Leitlinien oder Metaanalysen) sowie aus Primärpublikationen in Form von prospektiven randomisierten klinischen Studien eingestuft, während Daten aus Beobachtungsstudien und Fallserien nur bei Bedarf berücksichtigt wurden [Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. 2008].

Um die Transparenz der Erstellung und die zugehörige Evidenz darzulegen, wurden sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrundeliegenden Literaturquellen, Levels of Evidence (LOE) und Empfehlungsgraden des jeweiligen Expertenkreises nachvollziehbar verknüpft. Die Ziele, Aufgaben und der Erstellungsprozess der Leitlinie sind darüber hinaus in einem Methodenreport detailliert beschrieben [Anhang V und VI der S3-Leitlinie].

Dabei versteht sich die S3-Leitlinie als Voraussetzung für eine individuell adaptierte und qualitätsgesicherte Diagnostik, Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom. Alle medizinischen Maßnahmen sollen nach dem individuellen Risiko der Patientin, der jeweiligen Zielstellung, der individuellen ärztlichen Einschätzung einer Nutzen-Risiko-Beurteilung sowie den jeweiligen Präferenzen der betroffenen Patientin ausgerichtet werden. Anhand der vorliegenden Leitlinie ist es auch dem mitbehandelnden, nicht auf das Mammakarzinom spezialisierten Arzt möglich, Patientinnen über das jeweilige Vorgehen, mögliche Ergebnisse und Nebenwirkungen der Behandlung zu informieren. In Flussdiagrammen sind die wesentlichen Therapieschritte pra-

xisnah dargestellt. Darüber hinaus werden Qualitätsindikatoren sowie Parameter zur Überprüfung und Anpassung der Therapie sowie die Zeitpunkte einer Evaluation aufgeführt. Mit der flächendeckenden Implementierung soll die Versorgungsqualität insgesamt verbessert werden. Gleichzeitig wird die Forderung nach einer kontinuierlichen Ermittlung der Ergebnisqualität anhand der Langzeitergebnisse erhoben. Dabei belegen das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, lokoregionäre Rezidive und Krankheitsprogressionen sowie die Zeitabschnitte zwischen diesen Ereignissen in Abhängigkeit von der Ausgangssituation und der jeweiligen Therapie die Qualität der Krankenversorgung. Diese Ergebnisse bilden die Voraussetzung für institutionelle, regionale und internationale Vergleiche. In diesem Zusammenhang wird für die Bundesrepublik Deutschland die flächendeckende Implementierung klinischer Krebsregister mit einer vollständigen Erfassung aller Tumorerkrankungen gefordert.

Für die außerordentliche Praxisrelevanz der S3-Leitlinie sollen beispielgebend die Empfehlungen in Kapitel B 4 zur operativen Therapie des invasiven Karzinoms dienen. In den Abschnitten B 4.1 sind „Generelle Empfehlungen“, unter B 4.2 Empfehlungen zur „brusterhaltenden Therapie“, B 4.3 „Mastektomie“, B 4.4 „Plastisch-rekonstruktive Eingriffe“ und B 4.5 zur „operativen Therapie der Axilla“ aufgeführt. Die im Kapitel B 4.1 aufgeführten generellen Empfehlungen zum operativen Vorgehen werden in Form von drei

Statement Allg-1

Als Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome muss der Tumor mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) exstirpiert werden.

LOE 1b, Empfehlungsgrad A (Blichert-Toft, M et al. 1998; Renton, SC et al. 1996)

Statement Allg-2

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom betragen.

GCP (NHMRC 2001; NHSBSP et al. 2003; O'Higgins, N et al. 1998; O'Higgins, N et al. 2006)

Statement Allg-3

Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 5 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom (DCIS) betragen.

GCP

Statement Allg-4

Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig.

LOE 1a (EBCTCG 1995; Fisher, B et al. 2002a; Veronesi, U et al. 2002; Wald, NJ et al. 1995; Weaver, DL et al. 2000)

Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend.

GCP

allgemeinen Statements zusammenfassend dargestellt. Diese beinhalten folgende Forderungen [Statements Allg-1 bis Allg-3].

Danach wird im Kapitel B 4.2 zur brusterhaltenden Therapie im Statement Allg-4 aufgeführt :

Als Indikationen zur brusterhaltenden Therapie werden im Regelfall lokal begrenzte, nicht invasive Karzinome (DCIS, LCIS), invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgroße zu Brustvolumen und invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen, aufgeführt. Demgegenüber werden im Kapitel 4.3 die Indikationen zur Mastektomie wie folgt benannt [Statement Allg-5].

Anhand dieser auszugsweise zitierten Leitlinien zur operativen Vorgehensweise wird die Praxisrelevanz im Kontext mit einer wissenschaftlich begründeten Therapieempfehlung und den Möglichkeiten individueller Vorgehensalternativen entsprechend den jeweiligen Patientinnenbedürfnissen erkennbar. Eine flächendeckende Umsetzung dieser Leitlinie durch alle beteiligten Fachdisziplinen ist zu fordern. Gleichzeitig werden

medizinische Indikationsstellungen für die betroffenen Patientinnen transparenter.

Evidenzbasierte Medizin in der Geburtshilfe

Im Vergleich zur gynäkologischen Onkologie erscheint die Implementierung evidenzbasierter Medizin in der klinischen Geburtshilfe wesentlich schwieriger. Diese Feststellung lässt sich wie folgt begründen:

1. Prospektiv randomisierte Studien sind häufig aus ethischen Gründen und sehr komplexen Fragestellungen in der Geburtshilfe nicht möglich, sodass wissenschaftliche Erkenntnisse in erster Linie anhand retrospektiver Datenanalysen gewonnen wurden und werden. Die Erfahrungsmedizin spielt vor allem in Bezug auf das praktische geburtshilfliche Vorgehen bis heute eine ganz wesentliche Rolle.

2. Schwangerschaft und Geburt sind natürliche Prozesse und keine Krankheiten. In der praktischen Geburtshilfe spielen Fragen des jeweils aktuellen „Lifestyle“ eine nachhaltige Rolle. Individuelle Überlegungen und Verhaltensmuster, die wiederum gesellschaftlich geprägt sind, haben einen ganz wesentlichen Stellenwert.

Dies wird unter anderem an einer zunehmenden Häufigkeit von sogenannten „Wunschkaiserschnitten“ ohne eindeutige medizinische Indikation erkennbar. Der zunehmende Wunsch nach einer nicht medizinisch indizierten primären Kaiserschnittentbindung wird häufig mit Ängsten vor unnötigen Geburtsschmerzen oder auch mit Ängsten vor einer Beckenbodeninsuffizienz nach vaginalen Entbindungen begründet. Nicht zuletzt werden Geburtshelfer heute in einzelnen Fällen mit der Forderung nach einem bestimmten Geburtstermin konfrontiert. Gerade in der Geburtshilfe wird der mögliche Widerspruch zwischen dem grundgesetzlich verbrieften Selbstbestimmungsrecht der Schwangeren und einer indikationsgerechten Vorgehensweise erkennbar.

Mittlerweile erreichen die Kaiserschnittraten an einigen Kliniken in der Bundesrepublik Deutschland 50 %. Aus den aktuellen Erhebungen wird ersichtlich, dass im vergangenen Jahr und im ersten Halbjahr 2008 rund 31 % der Kinder per Kaiserschnitt entbunden wurden. Dabei gibt es erhebliche regionale Unterschiede. Im Vergleich der einzelnen Bundesländer werden in Rheinland-Pfalz mit knapp 40 % fast doppelt so viele Kaiserschnitte wie in Sachsen mit knapp über 20 % der Entbindungen vorgenommen. Für diese Unterschiede gibt es keine nachvollziehbaren medizinischen Begründungen. Anhand einer globalen WHO-Erhebung wurde der Frage nachgegangen, wann Mutter oder Kind wirklich von einer Kaiserschnittentbindung profitieren [Villar 2007]. Von den analysierten 94 207 Geburten erfolgten 33,7 % per Kaiserschnitt. Davon waren 41,5 % elektiv, bei den übrigen fiel die Entscheidung erst nach Beginn der Wehen. Als häufigste Gründe für elektive Eingriffe wurden der Zustand nach Sectio (44 %), Beckenendlagen (12 %), Präeklampsie (13,5 %), andere Komplikationen bei den Müttern (12 %) und geplante Sterilisierungen (7,4 %) angegeben. Nach Wehenbeginn führten in 35 % der Fälle Missverhältnisse zwischen kindlichem Kopf und mütterlichem Becken zur Operation, in

Statement Allg-5

Eine modifiziert radikale Mastektomie soll bei nachstehenden Indikationen erfolgen:

- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ
- Multizentrität
- inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion
- inflammatorisches Mammakarzinom, ggf. nach Vorbehandlung
- voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei brusterhaltender Therapie
- klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie
- Wunsch der aufgeklärten Patientin

LOE 2b, Empfehlungsgrad A (Fisher, B et al. 1994; Voogd, AC et al. 2001)

32 % lagen ein Zustand nach vorheriger Kaiserschnittentbindung und in 26 % fetaler Stress vor. Im Ergebnis dieser Untersuchungen zeigte sich, dass höhere Sectioraten in der Gesamtschau nicht zwingend zu besseren Ergebnissen für Mütter und Kinder führen. Zudem sind Langzeiteffekte, wie höheres Risiko von Placenta praevia oder accreta, bei späteren Schwangerschaften zu berücksichtigen. Inwieweit sich durch eine Kaiserschnittentbindung einer spätere Inkontinenz (Beckenbodeninsuffizienz) verhindern lässt, erscheint bislang noch unklar. Im Ergebnis dieser Untersuchungen wird gefordert, die physiologische Geburt wieder verstärkt zu propagieren. Während bei einer Beckenendlage unabhängig vom Gestationsalter ein Kaiserschnitt empfohlen wird, scheint bei Schädel- lage der chirurgische Eingriff an sich nach wie vor mit erhöhten Risiken für Mutter und Kind assoziiert zu sein.

3. Da es sich bei Schwangerschaft und Geburt um natürliche Prozesse handelt, werden diese in einem marktwirtschaftlich orientierten Gesundheitssystem auch zum Zwecke des Marketings genutzt. Demnach werden auch geburtshilfliche Maßnahmen marketingwirksam propagiert, deren Nutzen bislang nicht bewiesen ist (zum Beispiel Unter-Wasser-Geburt, Akupunktur zur Geburtseinleitung). Gleichmaßen entgegen den Grundprinzipien der EbM stehen vereinzelt Forderungen nach Wiedereinführung der Hausgeburtshilfe oder auch nach einer „natürlichen Entbindung“ in der alleinigen Verantwortung der Hebamme in Geburtshäusern ohne kontinuierliche Überwachung der Geburt und der

Möglichkeit einer schnellen ärztlichen Intervention in Notsituationen. Demgegenüber erscheint es einfacher, evidenzbasierte Medizin bei krankhaften Zuständen während des Schwangerschaftsverlaufes umzusetzen. In einer Übersichtsarbeit beschreiben Hanke und Mallmann [2002] am Beispiel der Cerclage (Muttermundverschluss) und der medikamentösen Wehenhemmung (Tokolyse) bei drohenden Frühgeburten sowie dem Management der Terminüberschreitung die unterschiedliche Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in den klinischen Alltag. Sie fanden am Beispiel Cerclage, dass mittlerweile wissenschaftlich gesicherte Daten sehr guten Einzug in die klinische Praxis gefunden haben und die Indikationen sehr kritisch gestellt werden. Im Gegensatz dazu war die Anwendung der Langzeit-Tokolyse und oraler Tokolytika auch nach zahlreich vorliegenden Studien zur Nichtwirksamkeit bei zudem hoher Nebenwirkungsrate weit verbreitet. Gleichmaßen finden sich nach wie vor erhebliche Diskrepanzen in den Auffassungen zur Vorgehensweise bei Terminüberschreitungen.

Sowohl in Bezug auf das praktisch- geburtshilfliche Handeln als auch das Management pathologischer Schwangerschaftsverläufe existieren erhebliche Diskrepanzen zwischen wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischer Praxis. Dieser Widerspruch ist nur auf dem Wege des zunehmenden Erkenntnisgewinns und der schrittweisen Implementierung von Leitlinien, die Patientinnen und Geburtshelfern notwendige Freiräume für individuelles Vorgehen ermöglichen, zu lösen. Auch in der Geburtshilfe ist die Praxisrelevanz maßgeblich für die

Akzeptanz von Leitlinien. Nur auf diesem Wege erscheint eine weitere Qualitätsverbesserung in der Geburtshilfe möglich. Die ständige Überprüfung der definierten Qualitätsindikatoren an den praktisch-klinischen Erfordernissen ist dafür eine Voraussetzung.

Zusammenfassung

Auf dem Gebiet der Frauenheilkunde und Geburtshilfe hat die Diskussion zu Fragen der evidenzbasierten Medizin eine lange Tradition und einen hohen Stellenwert. Frühzeitig wurde mit der Erstellung und regelmäßigen Aktualisierung von Leitlinien für die Diagnostik und Therapie von gynäkologischen Malignomen begonnen. Dies trifft gleichermaßen für die Geburtshilfe sowie gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zu. Mit der Formulierung von Leitlinien auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin werden das Selbstbestimmungsrecht der Patientinnen im Kontext mit ärztlicher Therapiefreiheit nicht eingeschränkt. Vielmehr formulieren praxisrelevante Leitlinien den Rahmen für ärztliche Diagnose- und/oder Therapieempfehlungen anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse. Insofern sind Leitlinien auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin in Zeiten eines immer schnelleren Erkenntniszuwachses ein Instrument, die Qualität der medizinischen Versorgung flächendeckend zu verbessern und auch transparent zu machen.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. habil. Uwe Köhler
Klinikum St. Georg gGmbH
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Delitzscher Straße 141
04129 Leipzig