



HINTERGRUNDPAPIER

Erstellt in Arbeitsgruppe 2 (Diagnose) des NAMSE

AG-Leitung: PD Dr. Cornelia Zeidler

ENTWICKLUNG VON LEITLINIEN FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN

Autoren: Prof. Ursula Plöckinger, Dr. Andreas Reimann und Prof. Georg Hoffmann

Präambel:

Das vorliegende Papier spiegelt die Diskussionen in der Arbeitsgruppe wieder. Alle hier aufgeführten Maßnahmenvorschläge sind unter diesem Vorbehalt zu sehen und hatten vorläufigen Charakter. Die endgültigen, im Konsens formulierten Maßnahmenvorschläge finden Sie im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (www.namse.de).

Grundlagen

Die Definition seltener Erkrankungen beruht auf einer Prävalenz von nicht mehr als fünf pro 10.000 Einwohner (EU). Zwischen 5.000 bis 8.000 Krankheiten werden als selten eingestuft. Damit ist von rund 4 Mio. Menschen in Deutschland bzw. 27 bis 36 Mio. Menschen in der EU auszugehen, die an einer seltenen Krankheit leiden.

Im Rahmen des nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen – NAMSE – wird der Bereich Leitlinien thematisiert mit dem Ziel eine Qualitätsverbesserung der Diagnostik und Therapie zu erreichen.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde ein Rapid Report an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) mit Schreiben vom 16.08.2010 in Auftrag gegeben. Hierin sollte geklärt werden, welche Evidenz für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen wird. Der Rapid Report V10-01 vom 23.03.2011 kommt zu folgenden Ergebnissen:

„Der Umgang mit Evidenz zu seltenen Krankheiten wurde bisher in Manualen zur Leitlinien- oder HTA-Erstellung sowie in den Leitlinien kaum thematisiert. Es finden sich nur wenige isolierte Hinweise zum methodischen Vorgehen. Aus diesen können jedoch keine einheitlichen methodischen Vorgaben zur Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten abgeleitet werden. Es lassen sich hierbei aus den Dokumenten auch keine Informationen ableiten, die eine grundsätzlich andere Vorgehensweise und Evidenzbasis für die Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten nahelegen.“

Da damit ein Goldstandard für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen fehlt, sollte auf vorbestehende Strukturen zurückgegriffen werden und diese „pragmatisch“ für die Leitlinienerstellung seltener Krankheiten umgesetzt werden.

1. Strukturelle Grundlagen

In Deutschland steht für Leitlinienentwicklungen die AWMF, ein Zusammenschluss der Fachgesellschaften, sowie das AWMF-IMWi, das Institut für Medizinisches Wissensmanagement, als wesentliche Strukturen zur Verfügung. Das AWMF-IMWi verfügt über Arbeitsgruppen zur Weiterentwicklung des AWMF-Regelwerks und der Leitlinienmethodik sowie zur methodischen Unterstützung von Leitliniengruppen. Die Problematik der Leitlinienerstellung bei seltenen Erkrankungen sollte an diese Institutionen herangetragen werden, um möglichst im Rahmen des AWMF Strukturen zu schaffen, die die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen zulassen. Es erscheint nicht sinnvoll, für seltene Erkrankungen eine eigene Leitlinienorganisation aufzubauen. Frau Prof. Dr. med. Ina B. Kopp, Leiterin

des Instituts für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität Marburg hat ihre Kooperationsbereitschaft signalisiert.

Partner der AWMF bei der Erstellung von Leitlinien sind in der Regel die wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Sie orientieren sich bei der Erstellung von Leitlinien an den Vorgaben der AWMF. Diese Struktur kann für die Erstellung von Leitlinien für seltenen Erkrankungen problematisch sein, da

- die Erstellung von Leitlinien mit dem resultierenden Kosten-Zeitaufwand bei den Fachgesellschaften zu Priorisierungen führt, die häufige Krankheitsentitäten gegenüber seltenen Krankheiten bevorzugen,
- Spezifisches Wissen/Erfahrung für bestimmte seltene Krankheiten, insbesondere derer mit hohem interdisziplinären Aufwand, häufig keine klare Zuordnung zu den jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben.

Folgende Lösungsmöglichkeiten dieser strukturellen Probleme sind zu diskutieren:

1. die **Priorisierung** von zu erstellenden Leitlinien durch eine übergeordnete Struktur (NAMSE oder BMG) anhand von
 - **Prävalenz**
Man kann sich ein Raster vorstellen mit Gruppierung in „Selten“, „Sehr selten“, und „Vereinzelte Fälle“. In der letzten Gruppe scheinen allgemeine Leitlinien weder sinnvoll, noch möglich. Die Betreuung von Patienten kann bei vereinzelten Fällen an Hand individuell erarbeiteter Workflows, in Absprache mit den, für dieses Krankheitsbild spezialisierten Referenzzentren erfolgen. Überlagert wird dieses Raster durch die Behandelbarkeit der Erkrankung. In der Regel liegt für behandelbare Erkrankungen (unabhängig von der Häufigkeit der Krankheit) deutlich mehr wissenschaftliches Studienmaterial vor. In diesem Fall können dann, trotz extremer Seltenheit, die Evidenzkriterien erfüllt werden.
 - **Gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten** und
 - **vorhandenem „Know how“ für spez. Krankheiten**
2. Die **Benennung der verantwortlichen Fachgesellschaften** für die interdisziplinäre Erstellung der jeweiligen Leitlinien durch eine übergeordnete Struktur (z. B. NAMSE oder BMG). Grundvoraussetzung ist, dass innerhalb der Fachgesellschaft die Erstellung von Leitlinien klar strukturiert ist (siehe z.B. A. Osterspey Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Clin Res Cardiol 95:692–695 (2006).
3. **Finanzierung:** Wie bereits erwähnt, ist die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen für die jeweiligen Fachgesellschaften im Vergleich zu hochprävalenten Erkrankungen nicht

vorrangig. Die Übernahme der Kosten durch die politischen Träger (NAMSE, BMG) wäre eine Option, die auch den politischen Willen zur Verbesserung der Situation verdeutlichen würde.

2. Die Bedeutung der Evidenz bei der Entwicklung von Leitlinien für seltenen Erkrankungen

Entsprechend den Vorgaben des AWMF basieren Leitlinien-Empfehlungen auf der besten verfügbaren Evidenz. Das Fehlen von Daten der höchsten Evidenzklasse schließt somit eine Leitlinien Entwicklung nicht aus. Ergänzend gilt:

- Die Seltenheit einer Erkrankung schließt nicht per definitionem aus, dass klinische Studien nach GCP-Kriterien, randomisiert und doppelblind durchgeführt werden können. Einschränkungen müssen im Wesentlichen an der Zahl der Teilnehmer gemacht werden. Es ist vorstellbar, dass Richtlinien für klinische Studien bei seltenen Erkrankungen entwickelt werden, die mit entsprechenden statistischen Verfahren auch eine signifikante und korrekte Auswertung der Inhalte bei geringen Teilnehmerzahlen ermöglichen. Diesbezügliche sollten Anstrengungen unternommen werden, entsprechende Kriterien zu erstellen und diese mit den Zulassungsbehörden abzusprechen.
- Neben klassischen randomisierten prospektiven Studien können bei seltenen Erkrankungen auch Registerdaten die Entwicklung von Leitlinien unterstützen. Die Entwicklung und Durchführung krankheits-spezifischer Register ist somit auch unter diesem Aspekt anzustreben.

Die im Rahmen der Leitlinienerstellung aufgefallenen Wissensdefizite sollten als Ergebnis der Leitlinienerstellung publiziert werden. Sie können dann als Empfehlung/Orientierung für die Notwendigkeit und zielgerichtete Förderung weiterer wissenschaftlicher Aufarbeitung dienen.

3. Verbreitung der Leitlinien für seltene Erkrankungen

Um die Wahrnehmung seltener Erkrankungen zu erleichtern (wer nicht an seltene Erkrankungen denkt, wird auch keine Leitlinie hierfür benötigen) sollte überlegt werden, inwieweit Teilaspekte der Diagnose und/oder Therapie einer seltenen Erkrankung auch im Rahmen einer existierenden oder neu zu erstellenden Leitlinie für Volkskrankheiten behandelt werden können. Es wird daher empfohlen bei der Über- bzw. Neuarbeitung von Leitlinien grundsätzlich zu prüfen, ob seltene Ausprägungen bzw. Subtypen der Erkrankung oder pathophysiologisch/symptomatisch verwandte seltene Krankheitsentitäten in der Leitlinie mit erfasst werden können. Es ist anzustreben, dass die AWMF als Leitlinienorganisation diese Forderung in die Anforderung an Leitlinien aufnimmt.

Handlungsempfehlung, Maßnahmen

Die erforderlichen Richtlinien für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen durch NAMSE sollten somit im Wesentlichen

1. das AWMF in die Erstellung der Leitlinien einbinden
2. die Interdisziplinäre Kooperation der „krankheitsspezifischen“ Fachgesellschaften zur Erstellung für Leitlinien bei seltenen Erkrankungen fördern
3. eine Priorisierung der seltenen Erkrankungen für die Erstellung von Leitlinien vornehmen
4. Finanzierungsmöglichkeiten klären/anbieten
5. entsprechend der grundsätzlichen Forderung die Leitlinien-Empfehlungen anhand der besten verfügbaren Evidenz im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung formulieren
6. an die Seltenheit der Erkrankung angepasste methodische Möglichkeiten ausschöpfen (Siehe Punkt III)
7. die im Prozess der Leitlinienerstellung auffallenden wissenschaftlichen Defizite darlegen und als zu fördernde Maßnahmen empfehlen
8. Bei der Entwicklung von Leitlinien hochprävalenter Krankheiten soll regelhaft ein Prüfpunkt Seltene Erkrankung eingefügt werden, in dem durch die Fachgesellschaften aufgelistet wird, welche SE differentialdiagnostisch bei schwierigen Verläufen in Erwägung gezogen werden sollten.

Stufenplan des Rapid Report V10-01 des IQWiG vom 23.03.2011

Der Rapid Report V10-01 des IQWiG vom 23.03.2011 schlägt einen Stufenplan für die Entwicklung von Leitlinien bei seltenen Erkrankungen vor:

Es ist wird ein formalisiertes Konsensusverfahren zur Leitlinienerstellung vorgesehen.

1. Entwicklung von Leitlinien für eine begrenzte Anzahl an seltenen Erkrankungen
 - Identifikation und Aufbereitung der vorhandenen Evidenz
 - Einbezug nationaler Expertise
 - Formulierung von (Konsens-) Empfehlungen (z.B. Zusammenstellung und Standardisierung von Diagnose und Therapieschemata)
2. Dokumentation methodischer Probleme und Lösungen bei der Leitlinienerstellung
3. Darstellung offener Fragen/Evidenzlücken, Forschungsfragen und Initiierung von Registern/Studien zur Evidenzgenerierung
4. Konzipierung der Leitlinien so dass sie einem kontinuierlichen Aktualisierungsprozess unterliegen (z. B. im Sinne einer „living guideline“) und so einen fortlaufenden Erfahrungsaustausch der Experten, bzw. neue Forschungsergebnisse abbilden.

Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass viele seltene Krankheiten eine Prävalenz haben, die klinische Studien, auch RCT, durchaus ermöglicht. Hier sollte auch Länderübergreifend geplant werden, Kompromisse in der Studienplanung z. B. in Bezug auf Endpunkte oder Signifikanzgrenzen oder die Erfassung in Registern werden vorgeschlagen. Die Seltenheit einer Erkrankung beeinträchtigt nicht die Wahl eines geeigneten (randomisierten) Designs, sondern allenfalls die Power bzw. Präzision der entsprechenden Studie.