

# ILDS-/EDF-Leitlinie zur Behandlung aktinischer Keratosen GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“ bewertet die internationale Leitlinie kritisch

Bericht von Dr. Joachim Kresken, Viersen

Unter dem Titel „Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis“ gaben die „International League of Dermatological Societies“ (ILDS) und das „European Dermatology Forum“ (EDF) im Juli 2015 eine neue internationale Leitlinie zur Therapie der aktinischen Keratose heraus [1]. Sie wurde von der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“, einer Expertengruppe der Gesellschaft für Dermopharmazie, die sich seit Jahren auf dem Gebiet der Prävention und Therapie von hellem Hautkrebs engagiert, einer kritischen Bewertung unterzogen. Dabei kam die Task Force zu dem Schluss, dass die Leitlinie zwar einige Stärken, aber auch erhebliche Schwächen aufweist und dem Anspruch an eine S3-Leitlinie nicht gerecht wird. Die Task Force empfiehlt deshalb, die Leitlinie nicht unkritisch auf bestehende nationale Leitlinien zu übertragen, sondern sie lediglich als Basis für neue nationale Leitlinienvorhaben heranzuziehen.

Bei einem Seminar der GD Task Force zum Thema „Neues zur Therapie von hellem Hautkrebs“ im Rahmen der 20. GD-Jahrestagung vom 14. bis 16. März 2016 in Berlin machte der Sprecher der Task Force, Professor Dr. Thomas L. Diepgen, Heidelberg, deutlich, was bei Leitlinien zu aktinischen Keratosen zu beachten ist. Dabei sprach er sowohl allgemeine Aspekte zu medizinischen Leitlinien als auch die Stärken und Schwächen der vorliegenden ILDS-/EDF-Leitlinie an.

und ärztlicher Erfahrung abzustellen, der zur Erreichung des Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat. Maßgeblich sind insoweit regelmäßig Leitlinien, die von wissenschaftlichen Fachgesellschaften vorgegeben werden.“

## Leitlinien müssen bestimmte Vorgaben erfüllen

Leitlinien beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnis-

sen und in der Praxis bewährten Verfahren. Sie sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. In Deutschland werden sie entsprechend dem Votum des „Medizinischen Sachverständigenrats im Gesundheitswesen“ im Wesentlichen durch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften erstellt, die in der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) organisiert sind.

## Medizinische Leitlinien gewinnen an Bedeutung

Diepgen machte deutlich, dass medizinische Leitlinien eine immer größer werdende Rolle bei der Behandlung von Patienten spielen. In Deutschland haben sie mit dem im Februar 2013 in Kraft getretenen Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz) entscheidend an Bedeutung gewonnen.

In der Gesetzesbegründung wird auch auf Leitlinien verwiesen [2]: „Für Ärzte ist im Regelfall auf den jeweiligen Stand naturwissenschaftlicher Erkenntnis



Der Dermatologe Professor Dr. Thomas L. Diepgen, Heidelberg, ist Sprecher der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“. In einem Vortrag im Rahmen der 20. GD-Jahrestagung erläuterte er, was bei Leitlinien zu aktinischen Keratosen zu beachten ist.



Von der AWMF wird eine Hierarchie von medizinischen Leitlinien vorgegeben (siehe Abbildung). Danach werden Handlungsempfehlungen von Expertengruppen (S1-Leitlinien), konsensbasierte Leitlinien (S2k-Leitlinien), evidenzbasierte Leitlinien (S2e-Leitlinien) sowie evidenz- und konsensbasierte Leitlinien (S3-Leitlinien) unterschieden.

<b>S3</b>	<b>Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	↑ S Y S T E M A T I K
<b>S2e</b>	<b>Evidenzbasierte Leitlinie</b>	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	
<b>S2k</b>	<b>Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, strukturierte Konsensfindung	
<b>S1</b>	<b>Handlungsempfehlungen von Expertengruppen</b>	Konsensfindung in einem informellen Verfahren	
Abbildung: Hierarchie von medizinischen Leitlinien entsprechend der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)			

Die für die Erarbeitung einer Leitlinie verantwortliche Arbeitsgruppe soll ausgewogen zusammengestellt sein, um Probleme des ärztlichen Handelns in der Praxis umfassend zu identifizieren und mögliche Verzerrungen zu vermeiden. Dies geschieht häufig durch die Einbeziehung unterschiedlicher Fachgesellschaften (Interdisziplinarität) und von Patientenvertretern oder Selbsthilfegruppen.

Abhängigkeiten und Interessenskonflikte, etwa durch eine Zusammenarbeit der Autoren mit Industrieunternehmen im Rahmen von Studien und Beratertätigkeiten, sind offenzulegen. Das Gleiche gilt bei Finanzierung von Studien durch Unternehmen der Gesundheitswirtschaft oder durch Versicherungen.

Zur aktinischen Keratose (AK) liegt in Deutschland derzeit eine von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) herausgegebene S1-Leitlinie vor, an deren Erarbeitung die GD Task Force beteiligt war [3]. Obwohl diese Leitlinie in Erwartung der internationalen ILDS-/EDF-Leit-

linie inhaltlich seit 2011 nicht mehr aktualisiert wurde, hat das Leitliniensekretariat ihre Gültigkeit im Januar 2016 bis Dezember 2016 verlängern lassen.

**Die ILDS-/EDF-Leitlinie weist methodische Schwächen auf**

Als primäres Ziel der ILDS-/EDF-Leitlinie wird angegeben, Therapieempfehlungen für verschiedene Subgruppen von AK-Patienten zu geben. Darüber hinaus will die Leitlinie dazu beitragen, das aktuelle Wissen zur AK in die Praxis zu übertragen. Zielgruppe der Leitlinie sind alle Ärzte, die in die Diagnostik und Therapie von AK-Patienten involviert sind, vor allem Dermatologen, Histopathologen und Allgemeinmediziner.

Das erwähnte Vorhaben der Leitlinie stuft die GD Task Force als sehr verdienstvoll ein. Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die Leitlinie neben einigen weiteren Stärken eine Reihe von Schwächen aufweist und dem Anspruch an eine S3-Leitlinie nicht gerecht wird (siehe Tabelle auf Seite 8).

Evidenzbasis der ILDS-/EDF-Leitlinie ist ein systematisches Cochrane-Review aus dem Jahre 2012. Da dieser lediglich die bis

zum 25. Januar 2013 erschienene Literatur einbezieht, fanden später publizierte Studien keine Berücksichtigung. Dies schränkt die Evidenzbasis erheblich ein, eine Aktualisierung der Literatur ist dringend erforderlich. Hinzu kommt, dass viele der zitierten Studien erhebliche methodische Mängel aufweisen und daher vorsichtig zu interpretieren sind.

Unabhängig davon können viele relevante Fragen nicht aus der Evidenzbeurteilung des Cochrane-Reviews beantwortet werden. Stattdessen werden als konsensbasiert gekennzeichnete Empfehlungen auf der Basis von Expertenmeinungen gegeben, die analog den evidenzbasierten Empfehlungen diskutiert, graduell bewertet und einem formalen Konsensprozess unterzogen werden.

Dieses Vorgehen setzt jedoch ein repräsentatives Expertengremium voraus. So werden normalerweise bei Leitlinienvorhaben die betroffenen Fachgesellschaften angeschrieben und um Entsendung eines Delegierten gebeten. Außerdem werden eine Patientenvertretung und ein unabhängiger, nicht zum Autorenteam gehörender Moderator involviert. All dies war bei der ILDS-/EDF-Leitlinie offensichtlich nicht der Fall.



## Die Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen fehlt

Eine weitere Schwäche der Leitlinie ist, dass kein objektiver Konsensprozess durchgeführt wurde. Eigentlich sollten alle Empfehlungen in einem formalen Konsensprozess unter Einbeziehung eines unabhängigen Moderators diskutiert und anschließend in einem Abstimmungsprozess (Nominal Group Technique) konsentiert werden. Dabei können divergierende Meinungen geäußert werden, Minderheitsvoten sind möglich.

Wichtig bei konsensbasierten Empfehlungen ist es auch, die Stärke des Konsenses zu beurteilen. Üblicherweise gelten 75 bis 95 Prozent Übereinstimmung als Konsens, während eine Übereinstimmung von über 95 Prozent als starker Konsens gewertet wird. Dagegen werden in der ILDS-/EDF-Leitlinie Übereinstimmungswerte von größer/gleich 50, größer/gleich 75 und größer/gleich 90 Prozent angegeben.

Dabei fällt auf, dass viele Empfehlungen nur auf einem Konsens von größer/gleich 75 Prozent und manche sogar nur auf einem Konsens von größer/gleich 50 Prozent beruhen. Dies zeigt, wie heterogen teilweise die Expertenmeinung ist und dass die Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung fehlt.

Positiv hervorzuheben ist jedoch die vorgeschlagene Klassifikation von vier Patientengruppen für die Behandlung. Dabei werden, basierend auf einem Konsens von größer/gleich 90 Prozent, folgende Patientengruppen unterschieden:

1. Patienten mit einzelnen AK-Läsionen
2. Patienten mit multiplen AK-Läsionen, wobei als „multiple Läsionen“ mindestens sechs unterscheidbare aktinische Keratosen in ei-

## Tabelle: Stärken und Schwächen der ILDS-/EDF-Leitlinie zur aktinischen Keratose

### Stärken

- Basiert auf systematischer Literaturrecherche
- Gute Zusammenstellung der RCT-Studien
- Internationaler Konsens über Behandlungsnotwendigkeit
- Sinnvolle Klassifizierung der verschiedenen Behandlungsgruppen
- Gute Basis für nationale Leitlinien

### Schwächen

- Veraltete Literaturrecherche
- Keine repräsentative Zusammensetzung der Expertengruppe
- Beeinflusst von wirtschaftlichen Interessen
- Kein von der Autorengruppe unabhängiger Moderator
- Oft kein starker Konsens
- Keine Hinweise auf zulassungsüberschreitende Therapieempfehlungen (Off-Label-Use)

3. Patienten mit Feldkanzerisierung
4. Patienten mit gleichzeitiger Immunsuppression

### Es werden zusätzliche nationale Leitlinien benötigt

Ein allgemeines Problem von internationalen Leitlinien ist, dass landesspezifische Unterschiede in der Zulassung von Arzneimitteln und in der Vergütung ärztlicher Leistungen vorliegen können. Werden zulassungsüberschreitende Therapieempfehlungen (Off-Label-Use) gegeben, sollte dies durch entsprechende Hinweise ersichtlich sein. Solche Hinweise fehlen in der ILDS-/EDF-Leitlinie, obwohl sie sowohl für Ärzte als auch für Patienten eine wichtige Information darstellen.

Um landesspezifische Besonderheiten besser berücksichtigen zu können, empfehlen die Autoren, die vorliegende internationale Leitlinie in entsprechende nationale Leitlinien umzusetzen. Nach Auffassung der GD Task Force sollten die Inhalte der Leitlinie jedoch nicht unkritisch auf bestehende nationale Leitlinien übertragen werden, sondern lediglich als Basis für neue nationale Leitlinienvorhaben dienen.

Erfreulicherweise haben die DDG und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) im Januar 2016 unter dem Titel „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ eine neue deutsche S3-Leitlinie bei der AWMF angemeldet. Dafür wurde in einem repräsentativen Prozess über die betroffenen Fachgesellschaften inzwischen eine Expertengruppe berufen, die ihre Arbeit bereits aufgenommen hat.

### Literatur

- [1] Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM et al: Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29 (2015) 2069-2079
- [2] Weimer T: Das Patientenrechtgesetz – Die Bedeutung für den Mediziner. *Der Nuklearmediziner* 36 (2013) 195-296
- [3] Stockfleth E, Terhorst D, Hauschild A et al: Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0411\\_S1\\_Aktinische\\_Keratose\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0411_S1_Aktinische_Keratose_2012-verlaengert.pdf) □

