

(Un-) Sinn von EBM und Leitlinien in der Geriatrie

Aktuelle Geriatrie Bayreuth
22. Fortbildungstagung 15.11.2008

M. Gogol

Klinik für Geriatrie

KRANKENHAUS  LINDENBRUNN

Coppenbrügge

Evidenz-basierte Medizin

It's about integrating
individual clinical expertise
and
the best external evidence

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS – Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2

Leitlinien

- Zusammenfassung und systematische Bewertung der „Evidenz“ und die Formulierung von Empfehlungen zu einer bestimmten Fragestellung (und) in einem bestimmten Kontext



- „Handlungsanweisung“

Evidenz

- Interne Validität
- Externe Validität
- Studien ohne ausreichende interne Validität erlauben nicht die Generierung von externer Validität
- Gleichwohl ist das Vorhandensein von interner Validität nicht gleichzusetzen damit, dass auch externe Validität besteht

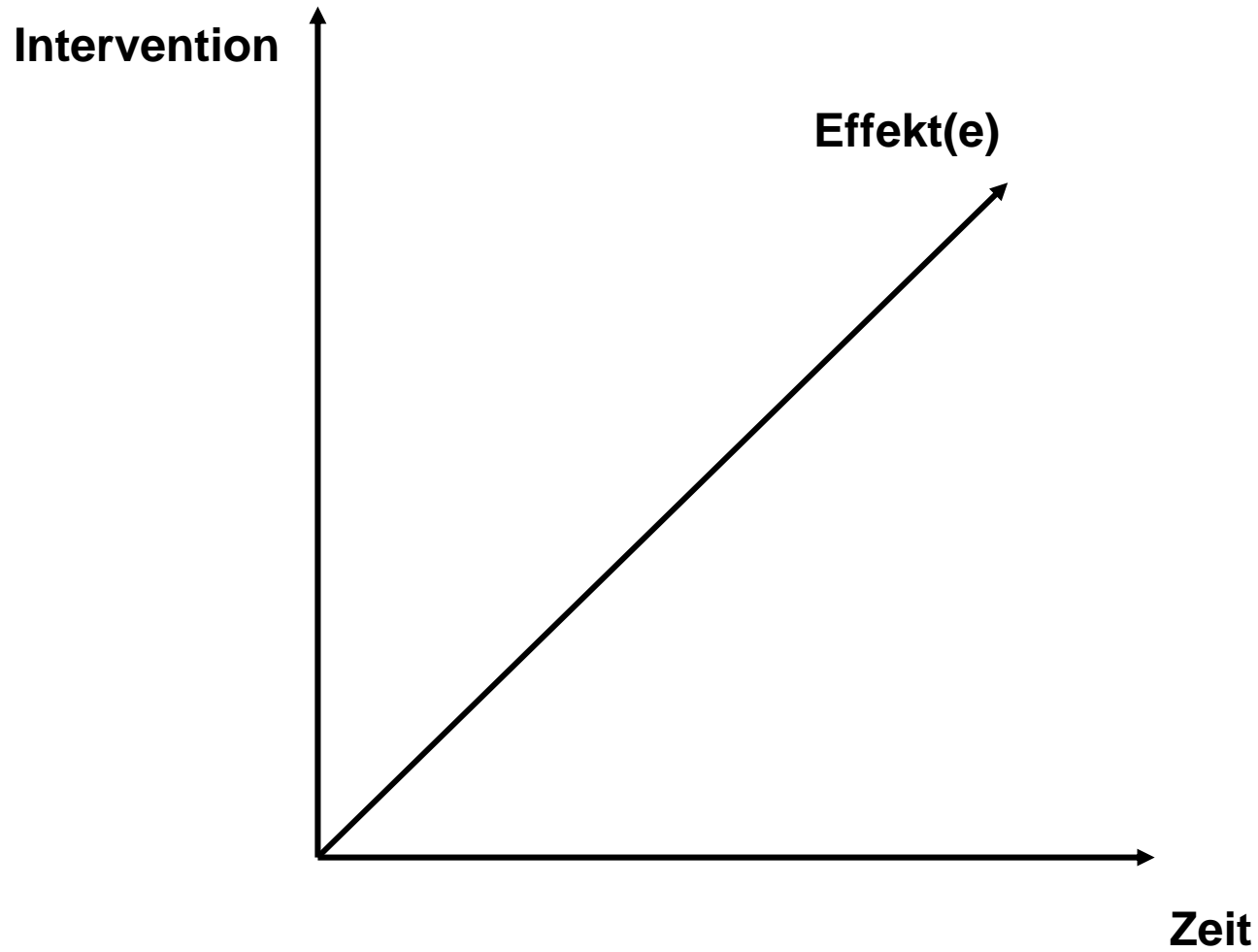
Limitationen

- Ausgewählte Patienten
- Ausgewählte Geschlechter
- Ausgewählte Altersgruppen
- Ausgewähltes Studiendesign
- Besonderheiten der Studiendurchführung und Analyse (for-profit-Unternehmen ?, Design zus.mit Sponsor ?)
- Berücksichtigung relevanter Faktoren (confounding, bias)

Problematik Geriatrie

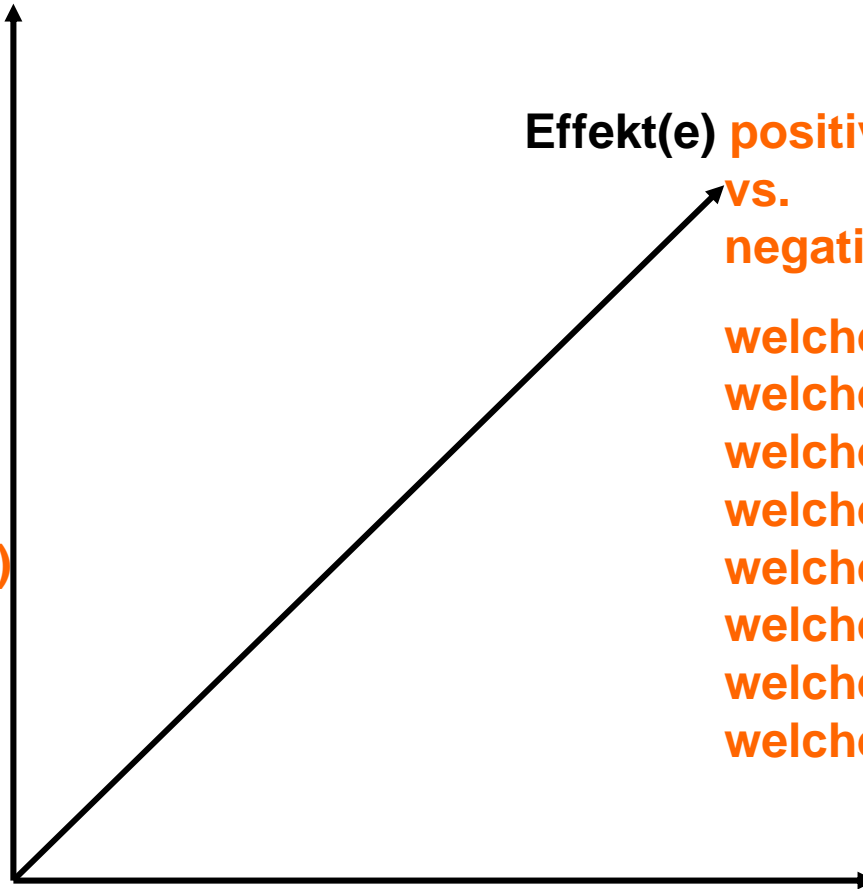
- Alte Menschen häufig – **und häufig unbegründet** – ausgeschlossen
- Problem RCT : hohe drop out –Rate
- Problem Observationsstudien : wesentliche Faktoren nicht erfasst

Beispiel



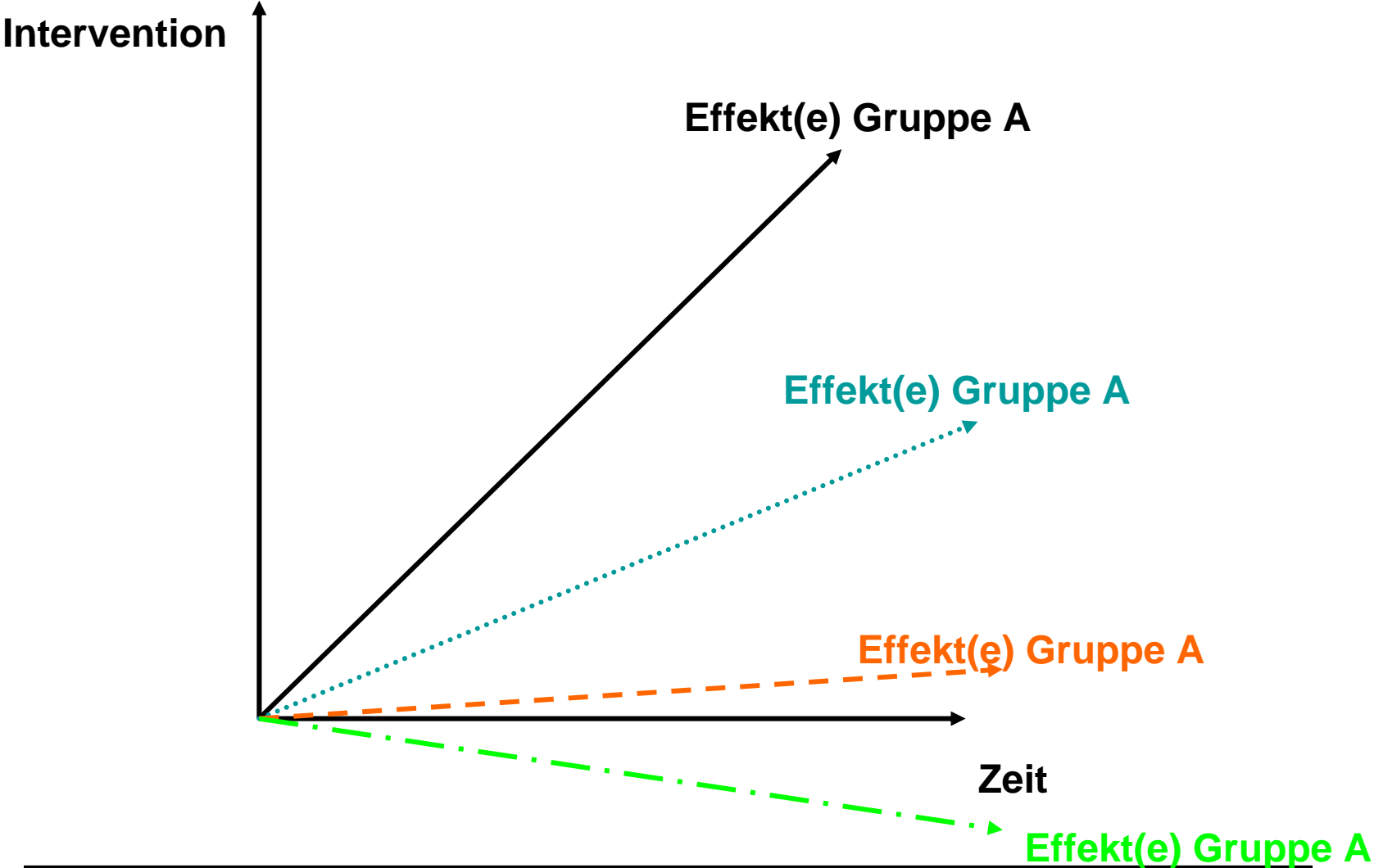
Beispiel

Intervention
(Art,
Nutzen,
Risiko,
Kosten,
Kosten / Zeit,
Wunsch d.
Patienten,
Wunsch d.
Angehörigen)



Zeit
(Jahre, Monate, Tage ?)

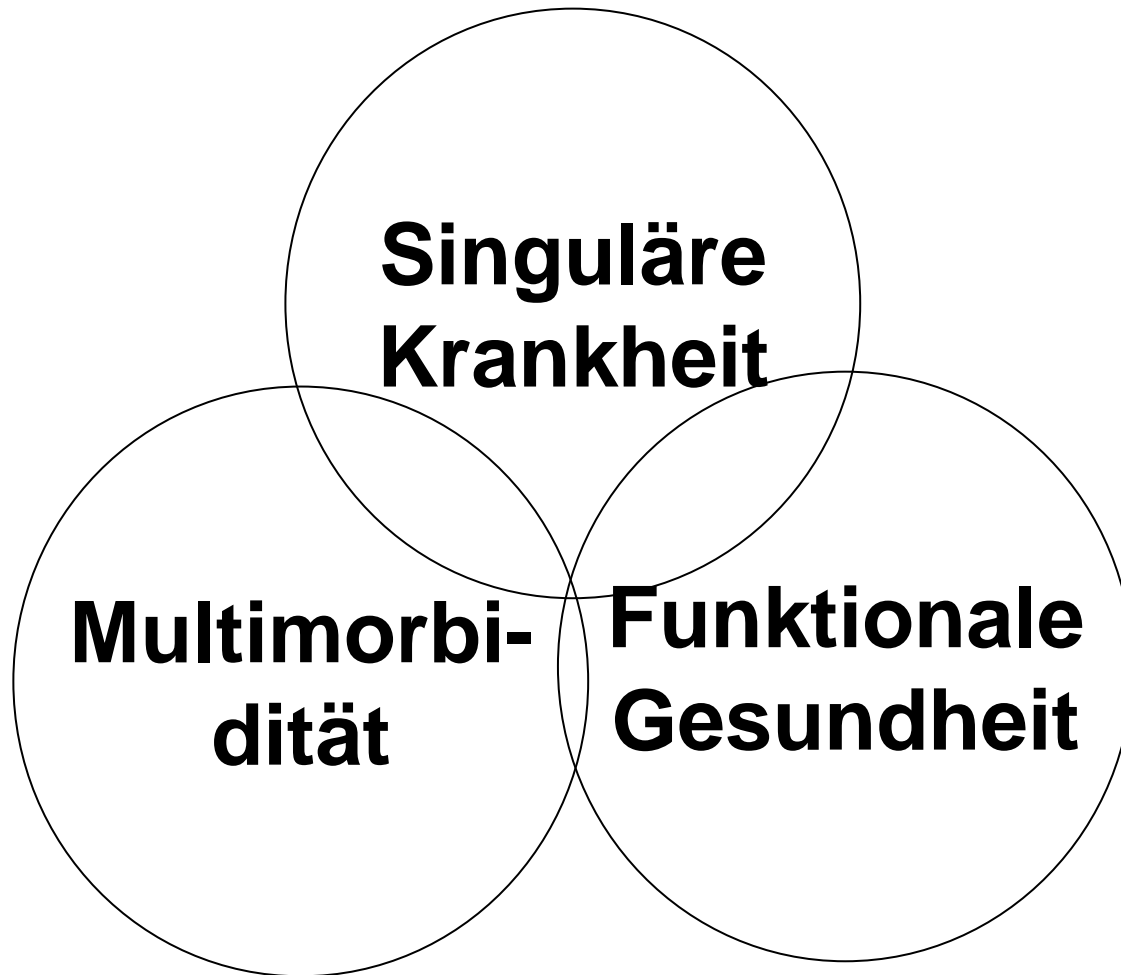
Beispiel

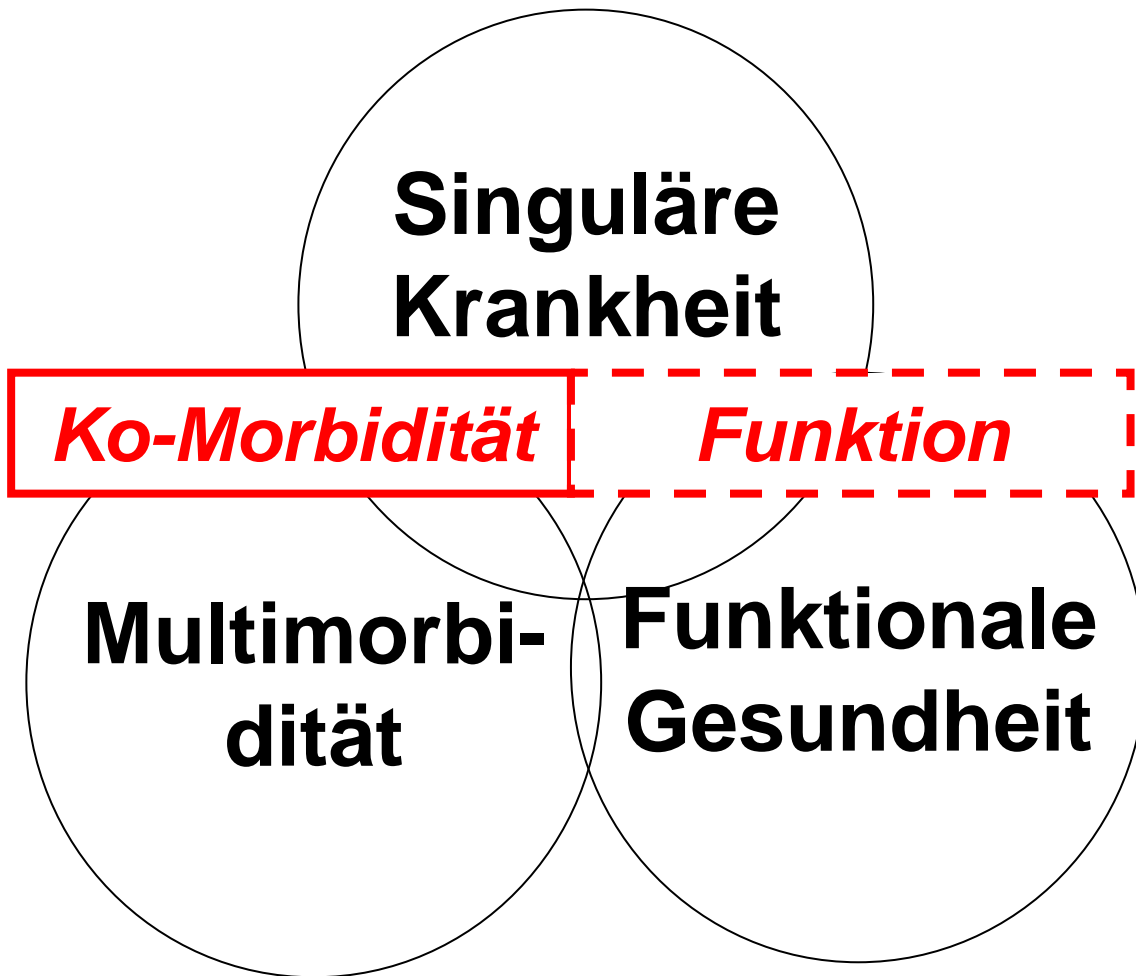


Geriatrischer Alltag

- Alter von < 65 a bis > 100 a
- Beide Geschlechter
- Alle (in Deutschland lebenden) Ethnien
- Alle Ko-Morbiditäten von „gesund“ bis schwerstkrank / palliativ / terminal
- Alle funktionelle Fähigkeiten von 0 bis „Best ager“
- Ohne Einschränkung von Umgebungsfaktoren
- Ohne soziale Einschränkungen
- Ohne Einschränkungen religiös-philosophischer Natur

In welchem Kontext ?





Beispiel 1

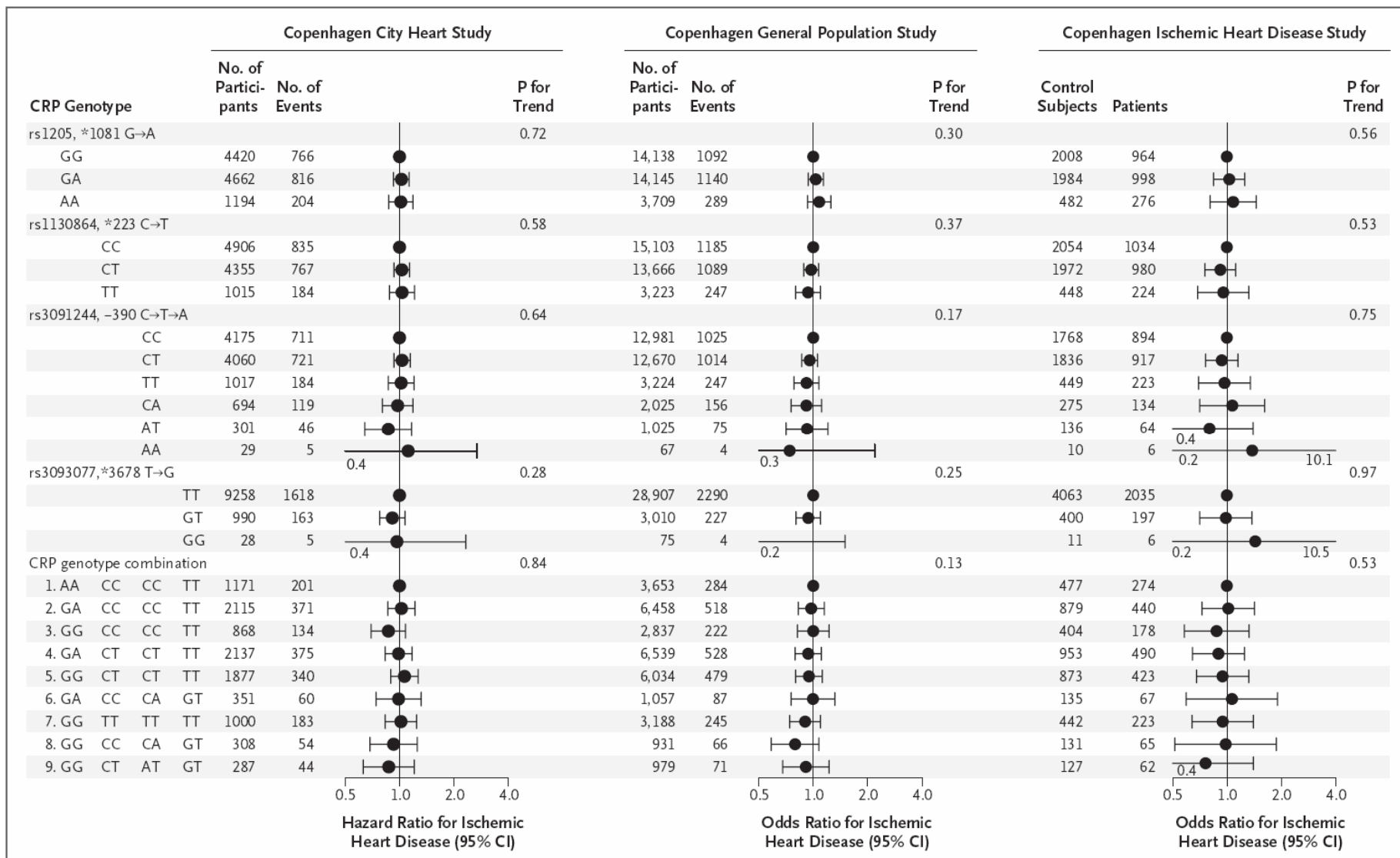
Zacho J et al. Genetically elevated c-reactive protein and ischemic vascular disease. N Engl J Med 2008;359:1897-908 (06.11.2008)

Ca. 40.000 Personen aus 3(4) Kohorten* *C. City Heart St., C. General Population St., C. Ischemic Heart Disease St., C. Carotid Stroke St.*

Mit cv-Erkrankungen bzw. sich entwickelnden
Erkrankungen i.d. Kohorten

hs-CRP, genotyping für 4 CRP- und 2 Apolipoprotein
E-Varianten

These: Polymorphismus → erhöhtem CRP → + 32 %
KHK und + 25 % Stroke



Beispiel 2

Pischon T et al. General and abdominal obesity and risk of death in europe. N Engl J Med 2008;359:2105-20 (13.11.2008)

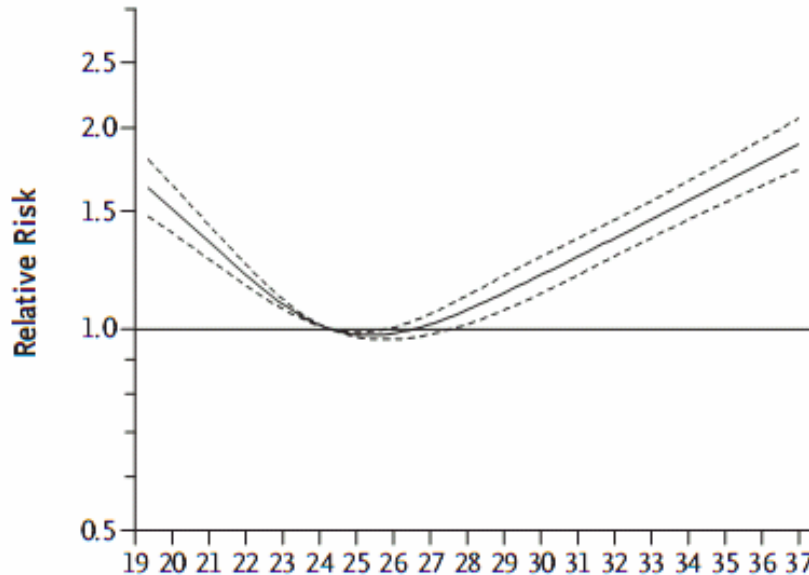
EPIC Studie (23 Zentren in 10 EU-Staaten)

518.978 Patienten, 25-70 a, Einschluss 1992-2000

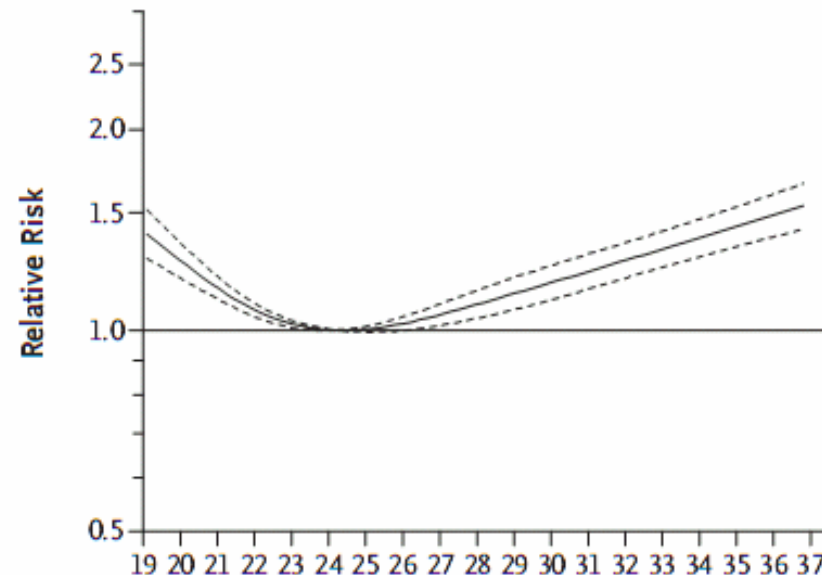
Ausschluss: Daten inkomplett, Krebs, StrokeHeart disease

359.387 Pat. analysiert, Follow-up 9,7 a, verstorb. 14.723

Men



Women



BMI

BMI

Beispiel 3

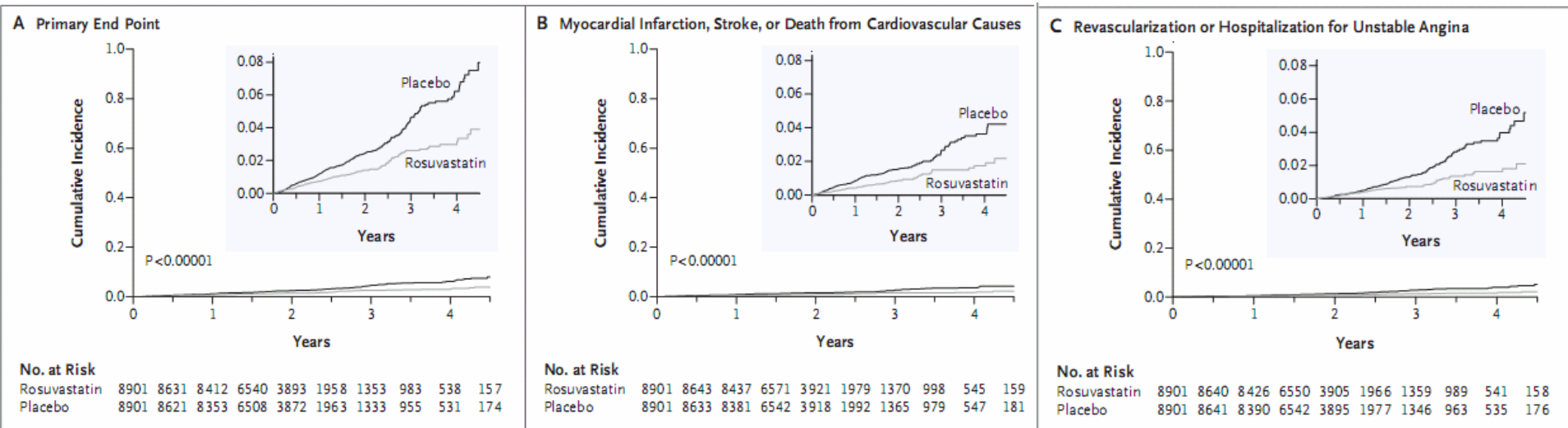
Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207 (20.11.2008)

17.802 gesunde M + F, mittl. Alter 66 a, mittl. Follow-up 1,9 a
 LDL-Chol < 130 mg% und CRP > 2,0 mg

Rosuvastatin 20 mg oder Placebo tgl.

Ros.-Gruppe: LDL ↓, HDL =, CRP ↓, Trigl. (↓)

Cardio-vaskuläre Endpunkte signifikant besser i.d. Ros.-Gruppe verglichen mit Placebo



?

- Diätetische Faktoren ?
- Körperliche Aktivität ?
- Sonstige Aktivität ? (leisure)

- Sozial-ökonomischer Status ?
- Soziale Ko-Faktoren ?
- Bildungsstatus ?
- Sonstige ökologische Faktoren ?

Beispiel KHK

Eingangskriterium: keine KHK

Outcome-Kriterium: Tod / T.ursache

Kardio-
MRT

Coronar-
Angiogr.
+
Laevok.

Spiral-
CT
(EBCT)
(MSCT)
(DSCT)

PET
Myok.-
Szinti

Echo
Stress-
Echo

LZ-
EKG
+
ST-A

EKG
Bel.-
EKG

A+K

Tod
auf-
gef.

Tod
in
Anw.
von
Laien

Tod
in
Anw.
von
Profi
NA A

Tod
ge-
moni-
tort,
aber
nicht
beob.

Tod
ge-
moni-
tort
und
beob.
NA A

O
b
d
u
k
t
i
o
n

Anam-
nese

+ Klinik

+

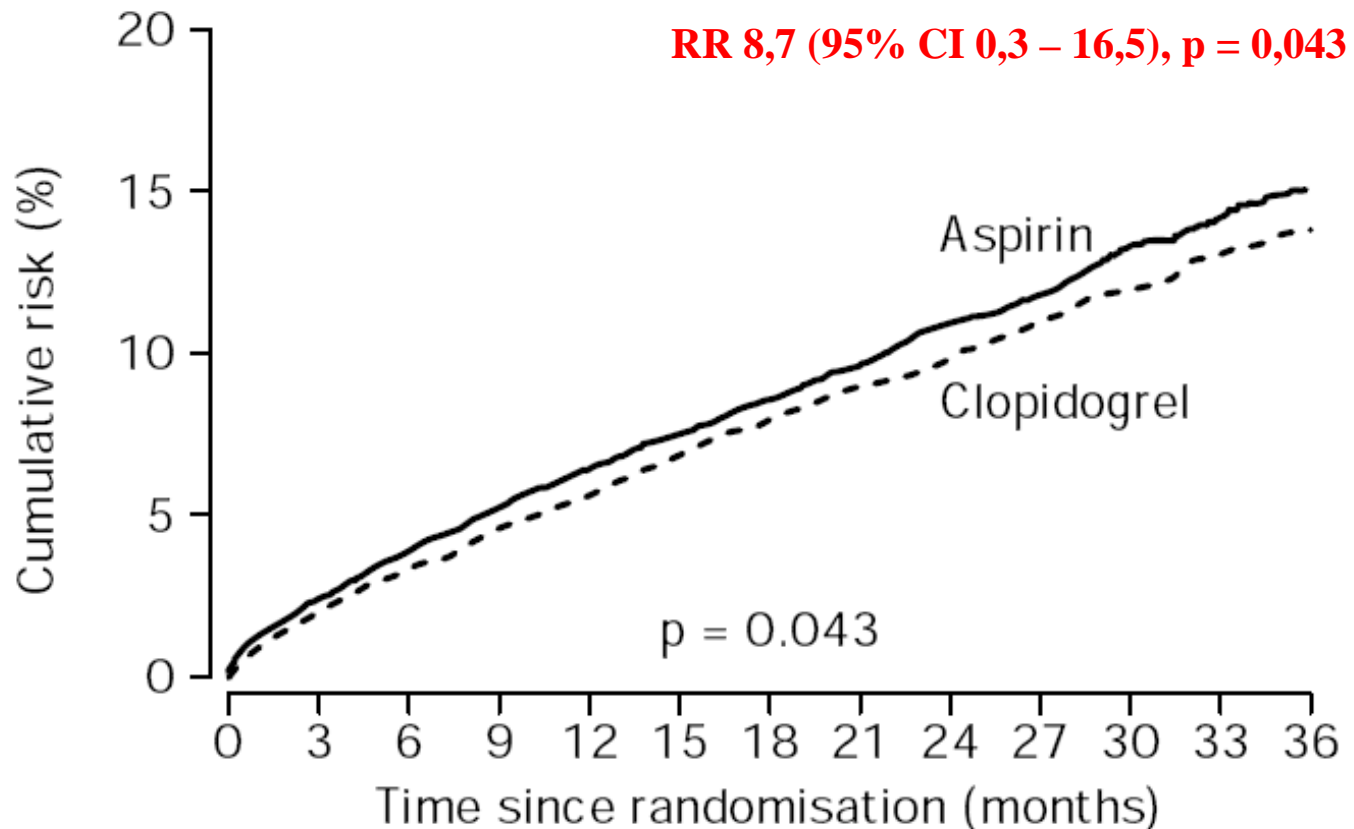
Befunde

} = Maß X für diagnost. Sicherheit

EBCT = Elektronenstrahl-CT
MSCT = Mehrschicht-Spiral-CT
DSCT = Dual-Source-CT

NA = Nicht-Arzt
A = Arzt
A+K = Anamnese + Klinik

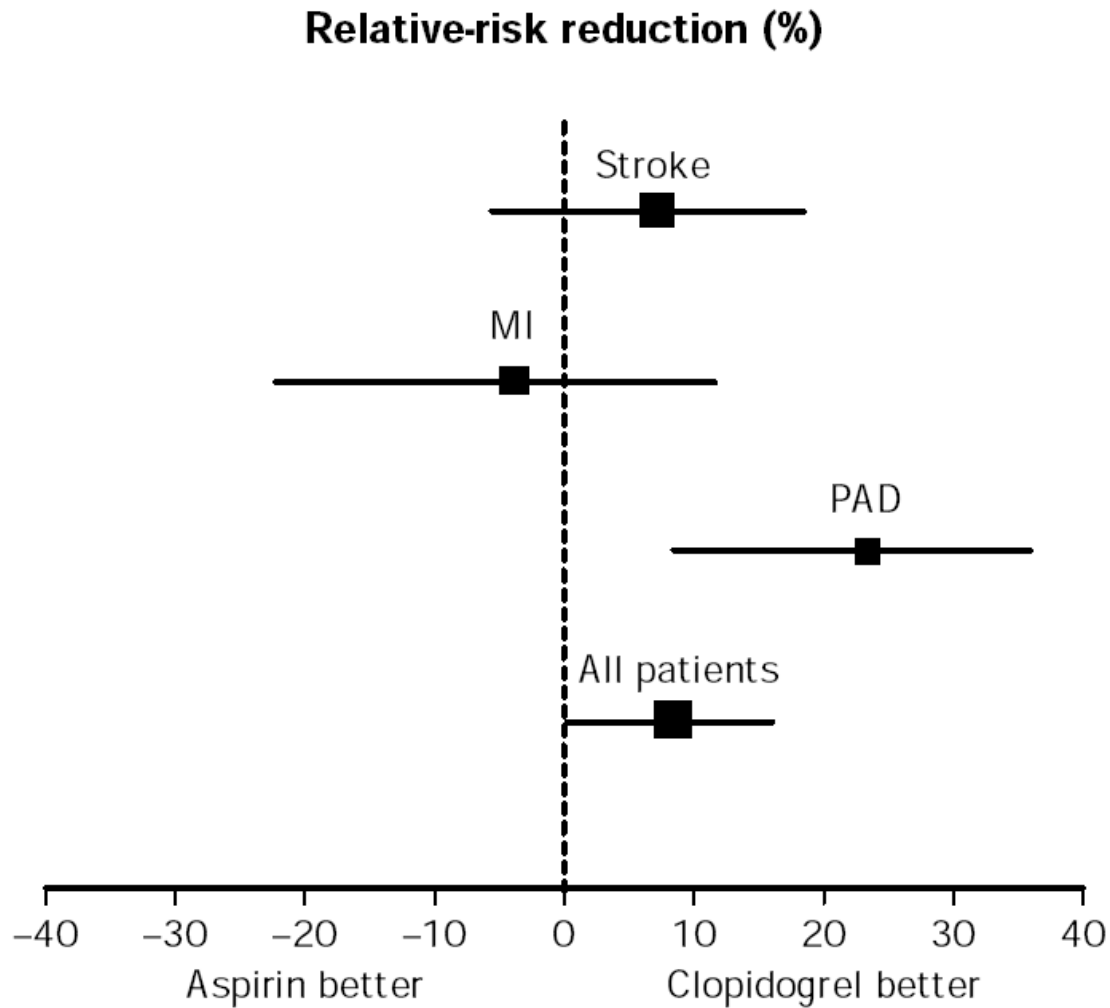
Sekundärprävention I



Patients	A: 9586	9190	8087	6139	3979	2143	542
at risk	C: 9599	9247	8131	6160	4053	2170	539

CAPRIE steering committee – Lancet 1996;348:1329-39

Sekundärprävention II



CAPRIE steering committee – Lancet 1996;348:1329-39

Sekundärprävention III

Subgroup and treatment group	Individual first-outcome events				Other vascular death	Total	Event rate per year	Relative-risk reduction (95% CI)	p
	Stroke		MI						
	Non-fatal	Fatal	Non-fatal	Fatal					
Stroke									
Clopidogrel (nyrs=6054*)	298	17	33	11	74	433	7.15%	7.3% (-5.7 to 18.7)	0.26
Aspirin (nyrs=5979)	322	16	37	14	72	461	7.71%		
MI									
Clopidogrel (nyrs=5787)	37	5	143	20	86	291	5.03%	-3.7% (-22.1 to 12.0)	0.66
Aspirin (nyrs=5843)	34	8	152	22	67	283	4.84%		
PAD									
Clopidogrel (nyrs=5795)	70	11	50	18	66	215	3.71%	23*8% (8.9 to 36.2)	0.0028
Aspirin (nyrs=5797)	74	8	81	27	87	277	4.86%		
All patients									
Clopidogrel (nyrs=17636)	405	33	226	49	226	939	5.32%	8.7% (0.3 to 16.5)	0.043
Aspirin (nyrs=17519)	430	32	270	63	226	1021	5.83%		

*Patient years at risk. MI=myocardial infarction; PAD=peripheral arterial disease.

CAPRIE steering committee – Lancet 1996;348:1329-39

CAPRIE – PAD-Kriterien

- **Einschlußkriterien**

- Claudicatio intermittens

und

- $ABI < 0,85$

Oder

- Anamnese Claudicatio intermittens

Mit

- Beinamputation

- Angioplastie

- Chirurgischer Gefäßrekonstruktion

- **Outcome-Kriterium PAD**

- Bein-Amputation oberhalb des Sprunggelenkes

Leitlinien

- Wenn Leitlinien Korridore oder Flure sind, die uns den Weg weisen
- Dann
- Ist Geriatrie ein breiter schwankender – aber nicht irrender – Weg

Leitlinien

- Leitlinien z.T. widersprüchlich
- Leitlinien z.T. bezüglich der Evidenzbewertung zu Grunde liegender Forschung kritisch zu bewerten (interne Validität)
- Externe Einflußnahme z.T. zu vermuten
- Bedeutung der LL-Anwendung häufig unklar (externe Validität)

- Häufiges Defizit: Extrapolation klinischer Daten auf nicht untersuchte Populationen

Stellenwert der Spirometrie

- Bei Patienten mit chronischen Husten und Auswurf sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden, auch dann, wenn sie keine Atemnot verspüren

Vogelmeier C et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) – Pneumologie 2007;61:e1-e40

- Do not screen adults for COPD using spirometry

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement – Ann Intern Med 2008;148:529-34

Lin K et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;148:535-43

Conflicting evidence

- Long acting β agonist are the first choice add-on therapy to inhaled corticosteroids
- Combination therapy should be prescribed in a single inhaler

Mclvor RA, Chapman KR. The coming of age of asthma guidelines. Lancet 2008;372:1021-2

- No advantage said NICE and IQWiG

*NICE technology appraisal guidance 138 (März 2008)
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40100>*

*IQWiG A05-13 (Juni 2007)
<http://www.iqwig.de/index.416.en.html>*

Spirometrie

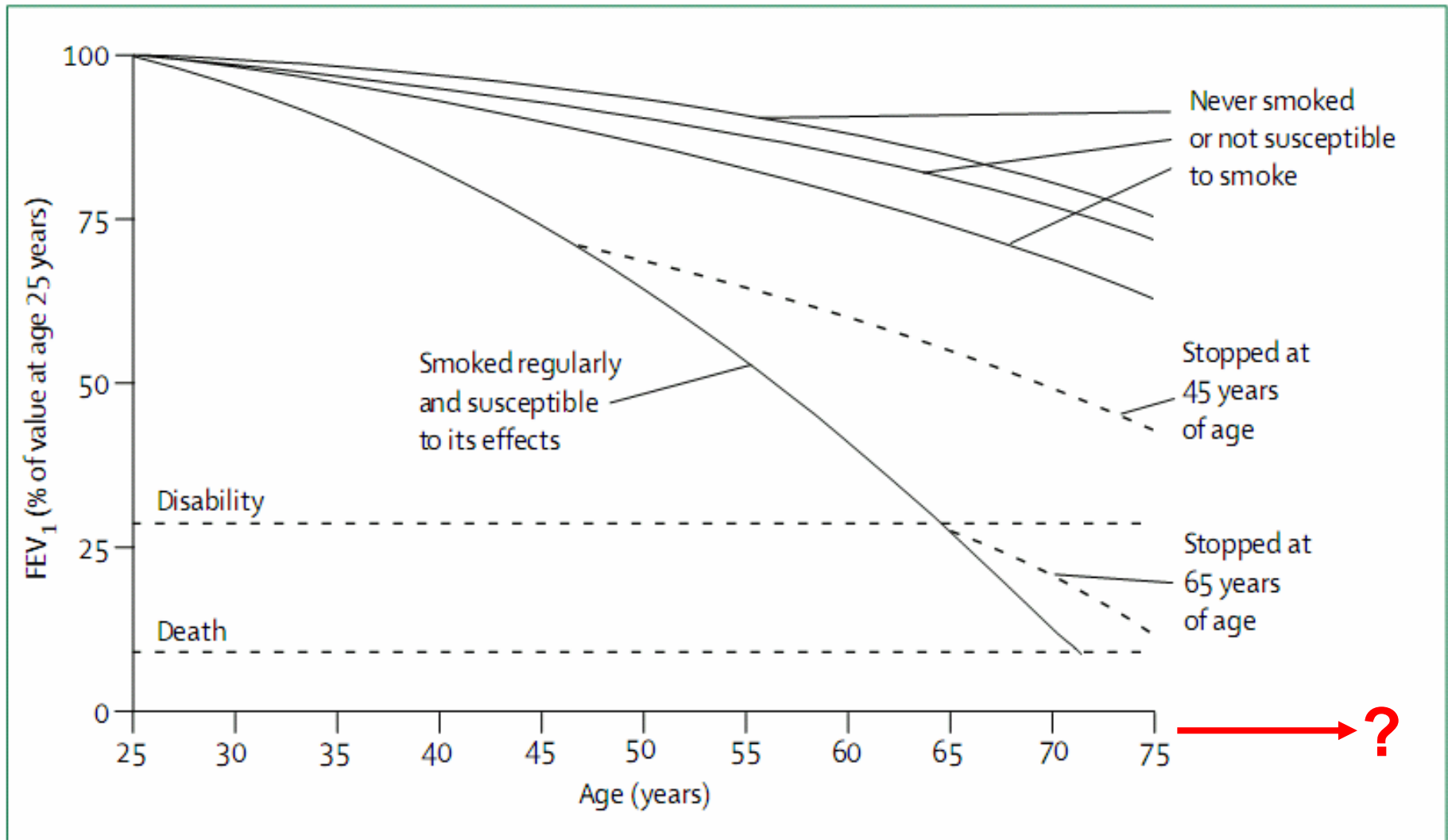
TABLE 2. SPIROMETRIC CLASSIFICATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SEVERITY BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV₁

Stage I: mild	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ ≥ 80% predicted
Stage II: moderate	FEV ₁ /FVC < 0.70 50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
Stage III: severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
Stage IV: very severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ < 30% predicted or FEV ₁ < 50% predicted plus chronic respiratory failure*

* Respiratory failure: arterial partial pressure of oxygen (Pa_{O₂}) < 8.0 kPa (60 mm Hg) with or without arterial partial pressure of CO₂ (Pa_{CO₂}) > 6.7 kPa (50 mm Hg) while breathing air at sea level.

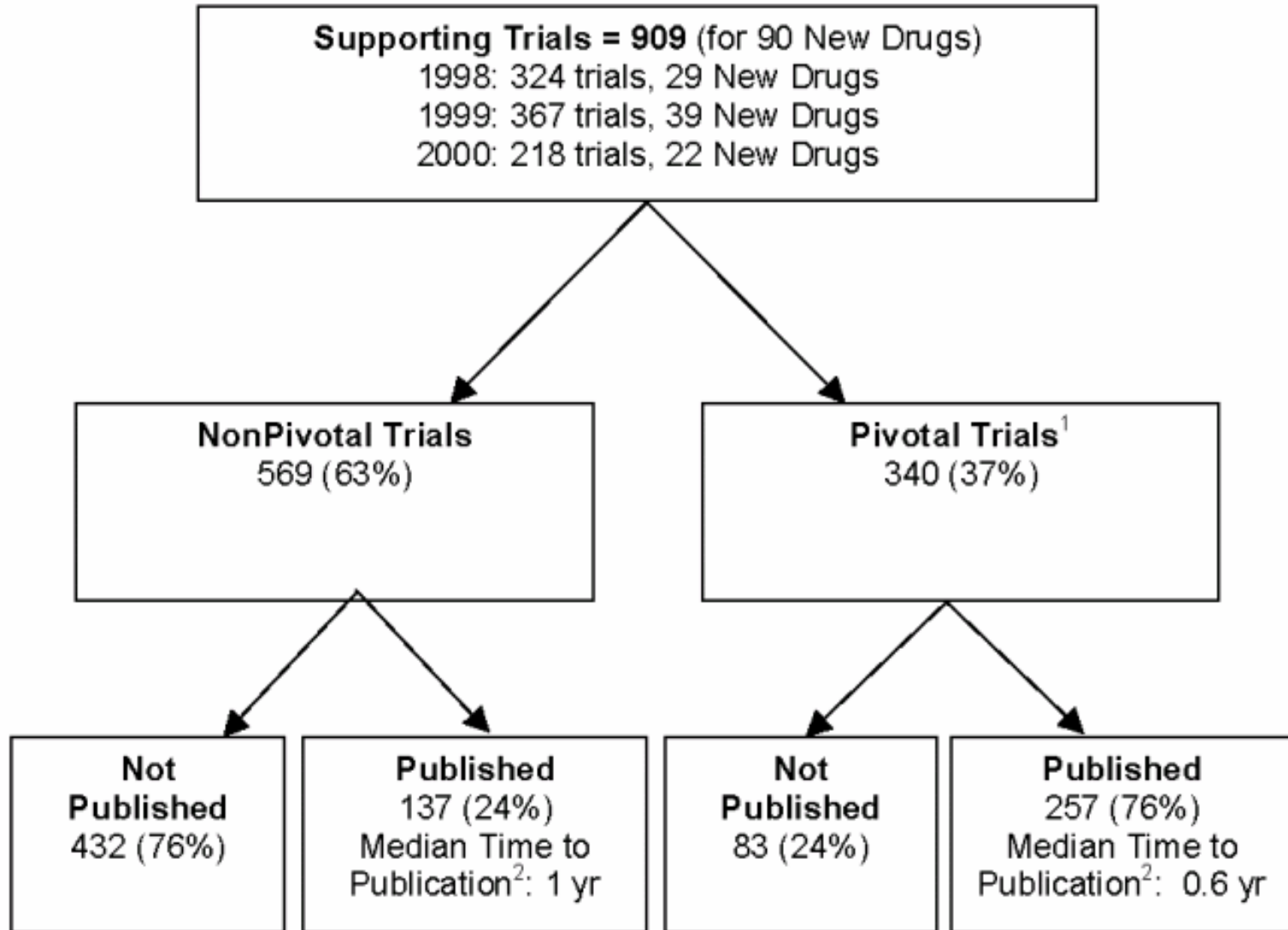
Rabe KF et al. GOLD Executive Summary AJRCCM 2007;176:532-55

Time course of lung function



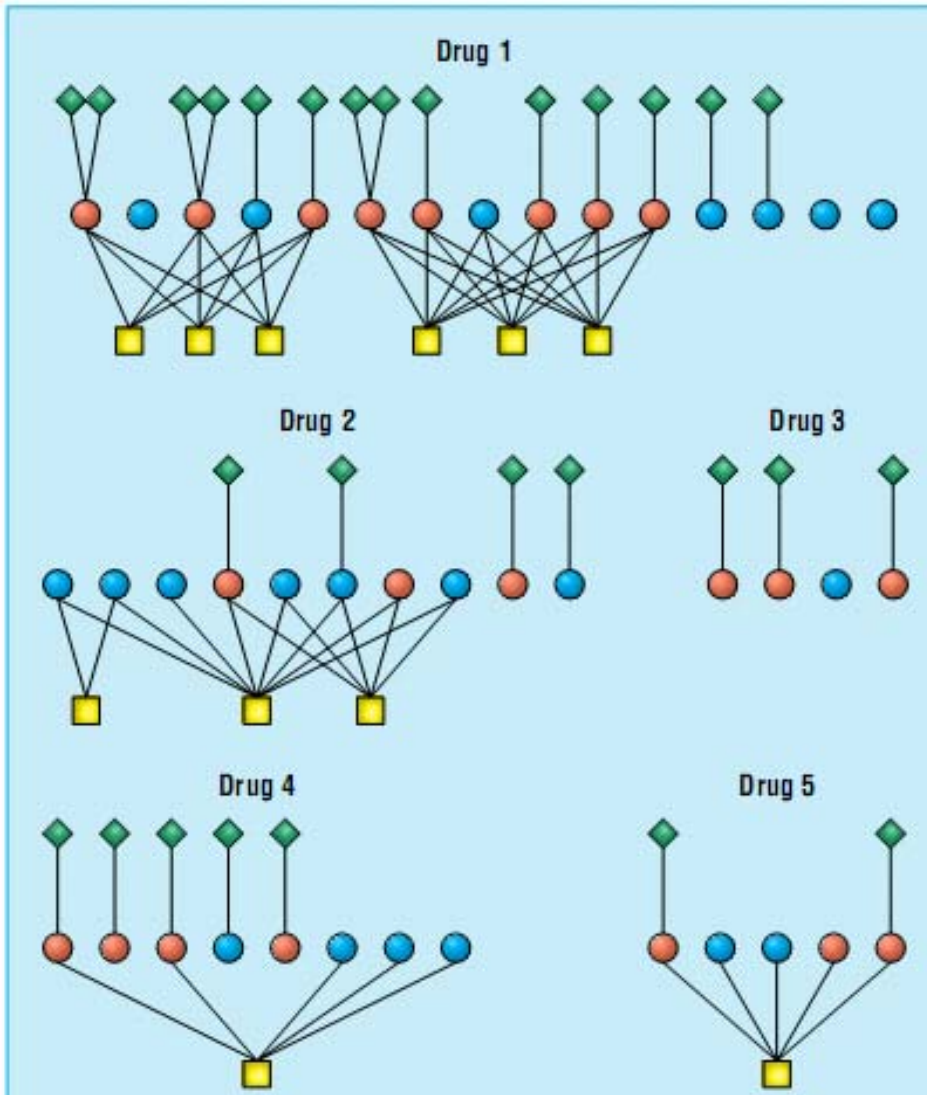
Pauwels RA, Lancet 2004;364:613-20

Bias 1



Lee K et al. – PLoS Medicine 2008;5:e191

Bias 2



- ◆ Stand alone publication
- Submitted study, primary result shows significant effect
- Submitted study, primary result shows non-significant effect
- Pooled publication

Melander H et al. – BMJ 2003;326:1171

Bias 3

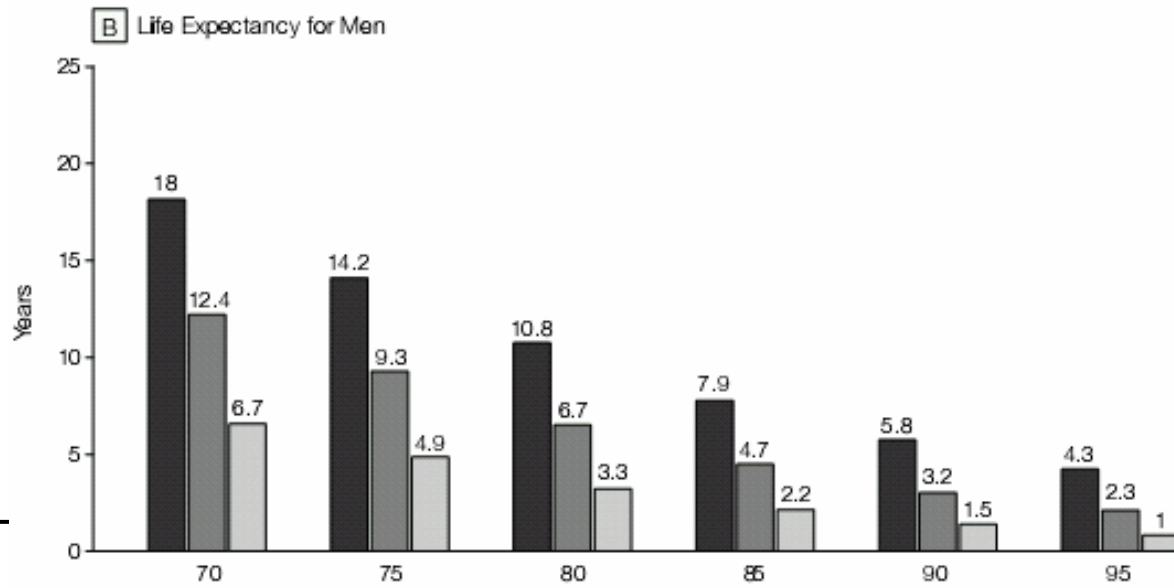
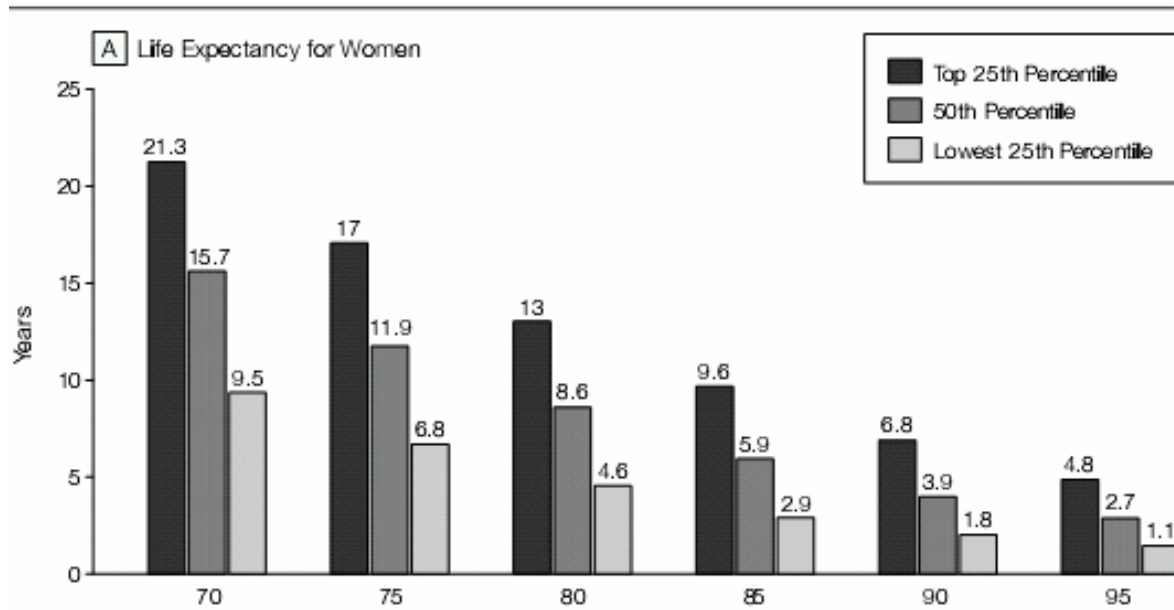
Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias

Kerry Dwan^{1*}, Douglas G. Altman², Juan A. Arnaiz³, Jill Bloom⁴, An-Wen Chan⁵, Eugenia Cronin⁶, Evelyne Decullier⁷, Philippa J. Easterbrook⁸, Erik Von Elm^{9,10}, Carrol Gamble¹, Davina Gherzi¹¹, John P. A. Ioannidis^{12,13}, John Simes¹⁴, Paula R. Williamson¹

PLoS ONE 2008;3:e3081

Life expectancy US 1997

Upper, middle and lower quartiles



**JAMA 2001;
285:2750-6**

Konsequenz

Research by age-groups:

- < 65 a
- 65 – 74 a
- 75 – 84 a
- > 85 a oder zumindest < > 75 a

Aber

- 85 – 94 a
- > 95 a ?

Alexander KP et al. Acute care in the elderly, Part I. Circulation 2007;2549-69

Zusammenfassung

- Wo EBM drauf steht, ist häufig keine – oder nur wenig – EBM drin
- Auch in der Geriatrie sind die Limitationen der Forschung vielfältig
- Die Einzelfallbetrachtung bleibt der Schlüssel zur erfolgreichen Behandlung
- Die Extrapolation von Ergebnissen ist möglich, aber sorgfältig abzuwägen