

Leitlinien – immer nur auf dem
Stand des gegenwärtigen Irrtums!

Evidenzen und ihre Auswirkungen auf die Praxis

A. Batra – 10. WAT-Frühjahrstagung
Frankfurt, 25.03.2009

Wozu Leitlinien?

- vielfältige, kaum zu überblickende Behandlungsangebote
- Techniken unterschiedlichster Genese, Fundierung, Vorgehensweise, Effektivität und Evidenzbasierung
- Angehörige von Gesundheitsberufen mit suchtttherapeutischer Ausbildung sowie Personen außerhalb der zugelassenen Heilberufe

Welche Grundlage haben Leitlinien?

Einbeziehung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse, dazu gehören gesichertes Wissen aus den Grundlagenfächern, systematisch gesammeltes Wissen aus Anwendungserfahrung und Wissen aus den Ergebnissen fachgerecht durchgeführter klinischer Studien.

Wie entstehen Leitlinien?

- kompetente Praktiker –
Fachwissen
- Wissenschaftler –
wissenschaftliche
Neuentwicklungen
- Methodiker – neutrale
sachgerechte
Erarbeitung
- Patienten
- Multidisziplinarität

Wie entstehen Leitlinien?

Themenspezifische Kleingruppen
Erarbeitung gemeinsamer
Stellungnahmen.
Abstimmung in Plenum
Unabhängige Moderatoren

● Delphi-1

Trennung der Gruppe,
unabhängiger, geschulter Moderator
Ausarbeitung von Einzelstatements
Registrierung aller Beiträge im
Diskussion unklarer Punkte
Bereinigung der Stellungnahmen
Diskussion
Abstimmung

Schriftliche,
anonymisierte Einholung
der Meinungen
Zusammenfassung
Meldung an Gruppe
Numerische Einschätzungen
Statistische Auswertung
Befragung bis zum Konsens

Fallen im Leitlinienprozess

- Selektion von Teilnehmern
- Selektive Präsentation von Information
- Majoritäts- oder Minoritätseinfluss
- „Group think“
- „Soziales Faulenzen“
- Unstrukturiertes Brainstorming

Publizierte Leitlinien

- Agency for Health Care Policy and Research. Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline. JAMA 1996
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. Am J Psychiatry 1996
- Swedish Guidelines 1998, UK Guidelines 2000
- US Guidelines 2000, 2008 www.surgeongeneral.gov
- European Recommendations 2001
- WHO Expert Consensus on Nicotine Replacement 2001
- Deutschsprachige Leitlinien:
 - Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Therapieempfehlungen Tabakabhängigkeit, 2001 www.akdae.de
 - AWMF-Leitlinien zur Behandlung des Rauchens, 2004 www.leitlinien.net
 - Deutsche COPD-S3-Leitlinie, Andreas et al., Pneumologie 2008

Quellen

(Studien und Metaanalysen)

**Medline, Pubmed,
Psychlit, Psycinfo**

Cochrane Database

(Cochrane Study
Group)

(Cochrane
Reviews)

The Cochrane
Library, Oxford: Update

Software.

Evidenzstärken

- Ia: Vorliegen einer Metaanalyse oder von mindestens 2 kontrollierten, randomisierten Studien
- Ib: mindestens 1 kontrollierte, randomisierte Studie (RCT)
- IIa: mindestens 1 gut angelegte, kontrollierte Studie (Fallkontroll- oder Kohortenstudie)
- IIb: Therapieverlaufsstudie, quasi experimentell, gut angelegt
- III: gut angelegte, deskriptive Studie (Vergleichsstudie, Korrelationsstudie)
- IV: Review ohne quantitative Datenanalyse

Empfehlungsgrade

- A: Mehrere methodisch einwandfreie, randomisierte, übereinstimmende klinische Studien
- B: Eingeschränkte Datenlage, inkonsistente Befunde, Nebenfragestellungen
- C: relevanter Sachverhalt, Konsens des Leitlinienpanels

Leitlinienklassen

- **S 1-Leitlinien:** von Experten erstellte und von den Fachgesellschaften verabschiedete Handlungsempfehlungen
- **S 2K-Leitlinien:** systematisches Konsensus-Verfahren von repräsentativen Experten erarbeitet, ohne systematische Evidenzbasierung
- **S 2E-Leitlinien:** systematische Auswertung der externen Evidenz anhand wissenschaftlicher Studien
- **S 3-Leitlinien:** systematische Evidenzbasierung mit repräsentativ zusammengesetzten Konsensusentscheidungen

Wer verwaltet die Leitlinien?



<http://www.leitlinien.net>

Gesamtzahl aktueller Leitlinien (03/2009):

(gemeinsame LL mehrerer Fachgesellschaften werden nur 1 mal gezählt)

S1	S2	S3
476	111	60

Ergebnis des Leitlinienprozesses

Clinical Practice Guideline

Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update



Sind Äpfel besser als Birnen?

Wichtig: Es erfolgt ein **zielorientierter** Vergleich von

- Interventionsformen zur Motivation
- Medikamenten zur Behandlung des Entzugssyndroms
- „Psychotherapie“ zur Behandlung der Verhaltensgewohnheit

Der Vergleich von Nikotinplaster mit Motivation und von Psychotherapie mit Bupropion macht keinen Sinn!

Evidenz der ärztlichen Anweisung

Therapieform	Studienarme	OR	Abstinenzquote
Keine Anweisung	9	1,0	7,9
Ärztl. Anweisung	10	1,3 (1,1-1,6)	10,2 (8,5-12,0)

Jeder Arzt sollte seinen rauchenden Patienten dringend raten, den Tabakkonsum aufzugeben (Evidenz A)

Evidenz der Verhaltenstherapeut. Kurzinterventionen

Therapieform	Studien- arme	OR	Abstinenz- quote
Kein Kontakt	30	1,0	10,9
Minimaler Kontakt (<3min)	19	1,3 (1,01-1,6)	13,4 (10,9-16,1)
Mässiger Kontakt (3-10min)	16	1,6 (1,2-2,0)	16,0 (12,8-19,2)
Intensiver Kontakt (>10min)	55	2,3 (2,0-2,7)	22,1 (19,4-24,7)

Effektivität verschiedener verhaltenstherapeutischer Techniken

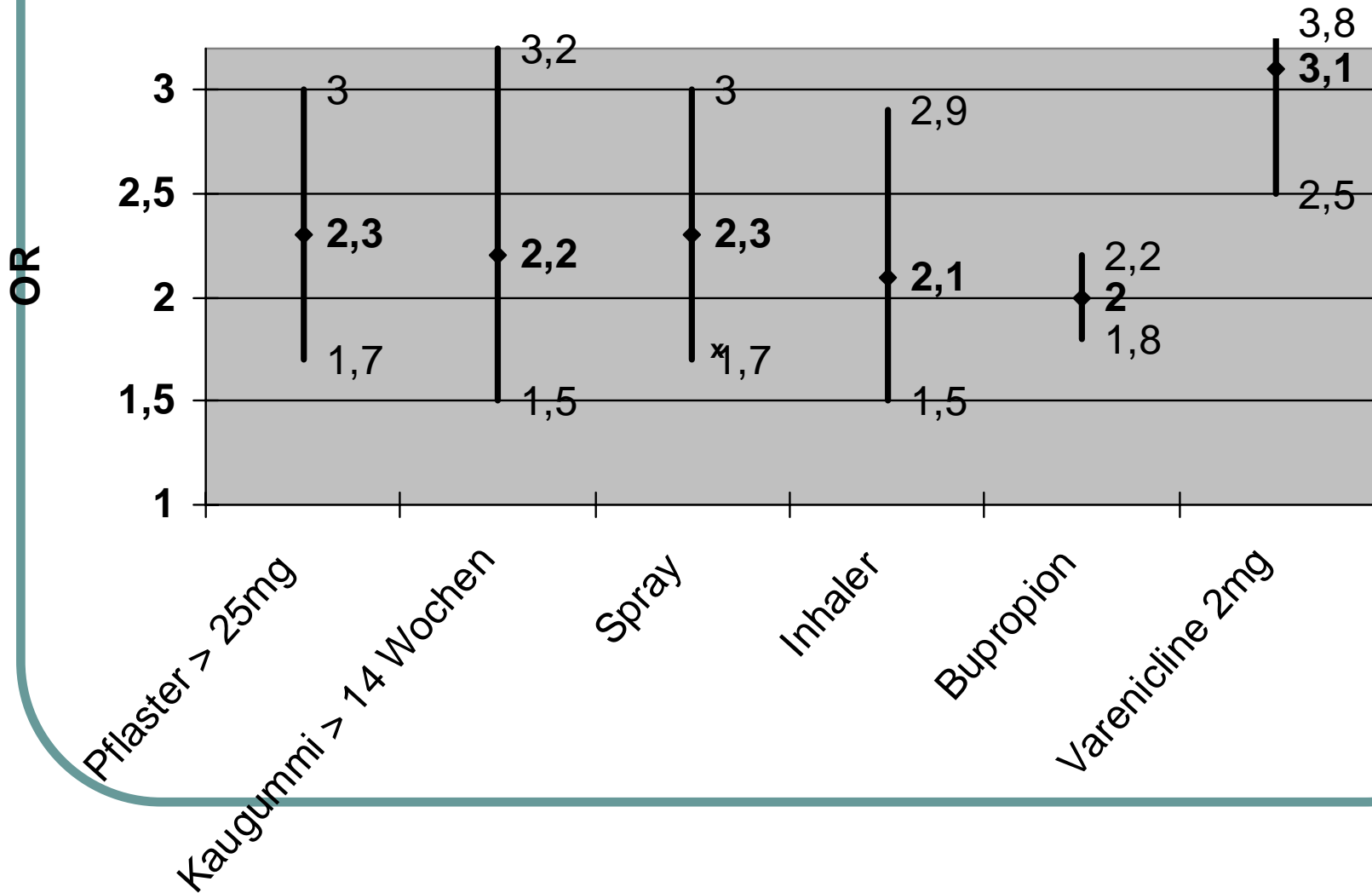
Kontaktzeit	Studien- arme	OR	Abstinenz- quote
Keine	35	1,0	11,2
Entspannung	31	1,0 (0,7-1,3)	10,8 (7,9-13,8)
Soziale Unterstützung	19	1,5 (1,1-2,1)	16,2 (11,8-20,6)
Problem- lösung	104	1,5 (1,3-1,8)	16,2 (14,0-18,5)
Rapid smoking	19	2,0 (1,1-3,5)	19,9 (11,2-29,0)

US guidelines 2000, ab 2008 keine Empfehlung für rapid smoking¹⁷

Table 6.26. Meta-analysis (2008): Effectiveness and abstinence rates for various medications and medication combinations compared to placebo at 6-months postquit (n = 83 studies)^a

Medication	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	80	1.0	13.8
Monotherapies			
Varenicline (2 mg/day)	5	3.1 (2.5–3.8)	33.2 (28.9–37.8)
Nicotine Nasal Spray	4	2.3 (1.7–3.0)	26.7 (21.5–32.7)
High-Dose Nicotine Patch (> 25 mg) (These included both standard or long-term duration)	4	2.3 (1.7–3.0)	26.5 (21.3–32.5)
Long-Term Nicotine Gum (> 14 weeks)	6	2.2 (1.5–3.2)	26.1 (19.7–33.6)
Varenicline (1 mg/day)	3	2.1 (1.5–3.0)	25.4 (19.6–32.2)
Nicotine Inhaler	6	2.1 (1.5–2.9)	24.8 (19.1–31.6)
Clonidine	3	2.1 (1.2–3.7)	25.0 (15.7–37.3)
Bupropion SR	26	2.0 (1.8–2.2)	24.2 (22.2–26.4)
Nicotine Patch (6–14 weeks)	32	1.9 (1.7–2.2)	23.4 (21.3–25.8)
Long-Term Nicotine Patch (> 14 weeks)	10	1.9 (1.7–2.3)	23.7 (21.0–26.6)
Nortriptyline	5	1.8 (1.3–2.6)	22.5 (16.8–29.4)
Nicotine Gum (6–14 weeks)	15	1.5 (1.2–1.7)	19.0 (16.5–21.9)

Evidenz der Effektivität (US Guidelines 2008)



Combination therapies			
Patch (long-term; > 14 weeks) + <i>ad lib</i> NRT (gum or spray)	3	3.6 (2.5–5.2)	36.5 (28.6–45.3)
Patch + Bupropion SR	3	2.5 (1.9–3.4)	28.9 (23.5–35.1)
Patch + Nortriptyline	2	2.3 (1.3–4.2)	27.3 (17.2–40.4)
Patch + Inhaler	2	2.2 (1.3– 3.6)	25.8 (17.4–36.5)
Patch + Second generation antidepressants (paroxetine, venlafaxine)	3	2.0 (1.2–3.4)	24.3 (16.1–35.0)
Medications not shown to be effective			
Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs)	3	1.0 (0.7–1.4)	13.7 (10.2–18.0)
Naltrexone	2	0.5 (0.2–1.2)	7.3 (3.1–16.2)

US Guidelines 2008

Table 6.28. Meta-analysis (2008): Effectiveness of and abstinence rates of medications relative to the nicotine patch (n = 83 studies)^a

Medication	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C. I.)
Nicotine Patch (reference group)	32	1.0
Monotherapies		
Varenicline (2 mg/day)	5	1.6 (1.3–2.0)
Nicotine Nasal Spray	4	1.2 (0.9–1.6)
High-Dose Nicotine Patch (> 25 mg; standard or long-term)	4	1.2 (0.9–1.6)

Combination therapies		
Patch (long-term; > 14 weeks) + NRT (gum or spray)	3	1.9 (1.3–2.7)
Patch + Bupropion SR	3	1.3 (1.0–1.8)

Effektivität der Kombination Medikation und „Counseling“

	Number of arms	OR	Estimated abstinence (95% C.I.)
Medication alone	8	1,0	21,7
Medication and Counseling	39	1,4 (1,2-1,6)	27,6 (25,0-30,3)

US Guidelines 2008

Effektivität der Kombination Medikation und „Counseling“

	Number of arms	OR	Estimated abstinence (95% C.I.)
Counseling alone	11	1,0	14,6
Medication and Counseling	13	1,7 (1,3-2,1)	22,1 (18,1-26,8)

US Guidelines 2008

Guideline recommendations

Clinical Practice Guideline

Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update

■ **Ten Key Guideline Recommendations**

7. Counseling and medication are effective when used by themselves for treating tobacco dependence. The combination of counseling and medication, however, is more effective than either alone. Thus, clinicians should encourage all individuals making a quit attempt to use both counseling and medication.

The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis*

Jean-François Etter¹, Mafalda Burri¹ & John Stapleton²

Institute of Social and Preventive Medicine, University of Geneva, Switzerland¹ and Institute of Psychiatry, King's College London, UK²

Addiction, 2007, 102:815-822

- Fragestellung: kommen Studien, die durch die pharmazeutische Industrie gesponsert werden, zu besseren Ergebnissen zugunsten des untersuchten Produkts?

Studien aus Cochrane Database

- 90 Studien mit entweder
- Nikotinkaugummi (N=52) oder Nikotinpflaster (N=38).
- 18 238 Verum- und 16 235 Placebobehandlungen
- Industriesponsoring
 - N=49
 - 18 Kaugummi, 31 Pflaster

Industriebias

Table 1 Characteristics of nicotine gum and nicotine patch trials by source of funding.

<i>Trial characteristic</i>	<i>All studies n (%)</i>	<i>(1) Industry-funded n (%)</i>	<i>(2) Non-industry n (%)</i>	<i>(1) Versus (2) comparison statistic</i>
Treatment				
Nicotine patch	38 (42.2)	31 (63.3)	7 (17.1)	$\chi^2_{(1)} = 19.5, P < 0.001$
Higher-intensity support	54 (60.0)	30 (61.2)	24 (58.5)	$\chi^2_{(1)} = 0.07, P = 0.796$
Outcome				
12-month follow-up	60 (66.7)	30 (61.2)	30 (73.2)	$\chi^2_{(1)} = 1.43, P = 0.231$
Biochemical verification	74 (82.2)	42 (85.7)	32 (78.0)	$\chi^2_{(1)} = 0.90, P = 0.343$
Sustained abstinence	59 (65.6)	35 (71.4)	24 (58.5)	$\chi^2_{(1)} = 1.64, P = 0.200$
Demographics				
Conducted after 1980s	58 (64.4)	36 (73.5)	22 (53.7)	$\chi^2_{(1)} = 3.82, P = 0.051$
Conducted in North America	44 (48.9)	23 (46.9)	21 (51.2)	$\chi^2_{(1)} = 0.164, P = 0.686$
Size and precision				
Sample size, mean (SD)	383 (516)	479 (647)	268 (254)	$t_{(1.88)} = 1.8, P = 0.08^1$
Sample size, median	207	218	191	$Z = 1.36, P = 0.18^2$
Trials with $n > 1000$ (%)	8 (8.9%)	7 (14.3%)	1 (2.4%)	$\chi^2 = 3.9, P = 0.05$
Precision*, mean (SD)	2.69 (1.27)	2.86 (1.45)	2.48 (0.99)	$t_{(1.88)} = 1.17, P = 0.24^1$

*1/(standard error of log OR). ¹Based on log-transformed data; ²Mann-Whitney *U*-test.

Verteilungsbias

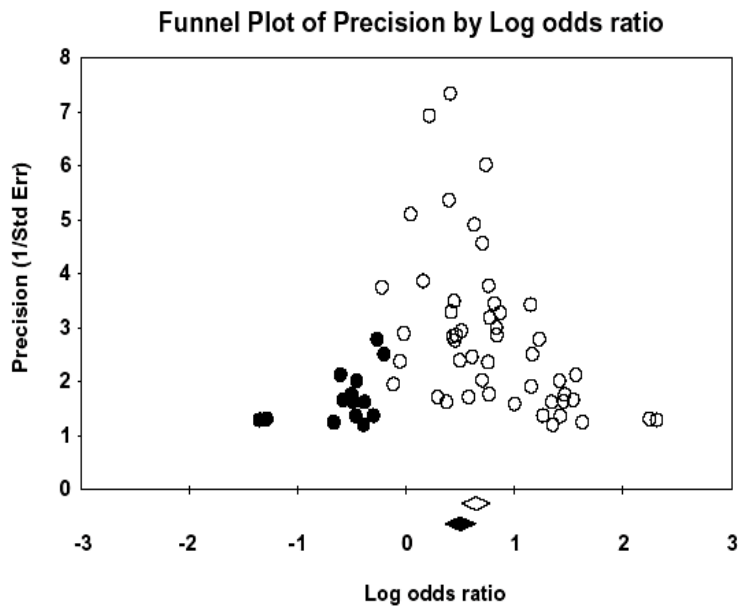


Figure 1 Funnel plot of pharmaceutical company-supported trials ($k=49$). Open circles give values for individual trials. Open diamond

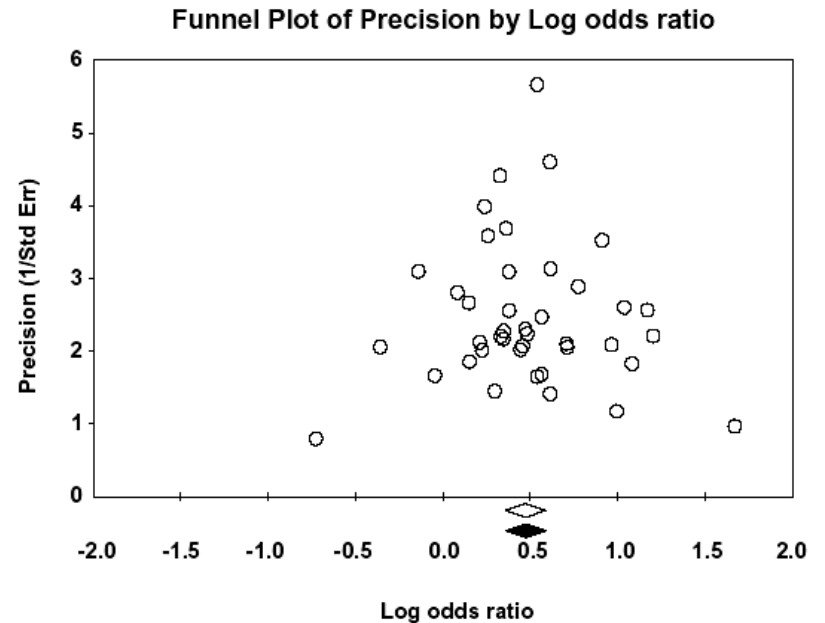


Figure 2 Funnel plot of trials without pharmaceutical company support ($k=41$). Open circles give values for individual trials. Open

Table 2 NRT effect by source of funding.

<i>Measure</i>	<i>All studies</i>	<i>(1) Industry-funded</i>	<i>(2) Non-industry</i>	<i>(1) Versus (2) comparison statistic</i>
Both NRT products				
<i>P < 0.05 number (%)</i>	34 (37.8)	25 (51.0)	9 (22.0)	$\chi^2_{(1)} = 8.27, P = 0.004$
<i>Pooled OR (95% CI)</i>	1.73 (1.59–1.89) ¹	1.90 (1.67–2.16)	1.61 (1.43–1.80)	$\chi^2_{(1)} = 3.58, P = 0.058$
<i>Pooled OR (95% CI)²</i>	1.62 (1.49–1.77) ¹	1.64 (1.43–1.89)	1.61 (1.43–1.80)	$\chi^2_{(1)} = 0.007, P = 1$
Nicotine patch				
<i>P < 0.05 number (%)</i>	18 (47.4)	17 (54.8)	1 (14.3)	$\chi^2_{(1)} = 4.15, P = 0.042$
<i>Pooled OR (95% CI)</i>	1.84 (1.60–2.11) ¹	1.92 (1.65–2.23)	1.51 (1.10–2.09)	$\chi^2_{(1)} = 1.50, P = 0.221$
<i>Pooled OR (95% CI)²</i>	1.65 (1.42–1.91) ¹	1.68 (1.42–1.99)	1.51 (1.10–2.09)	$\chi^2_{(1)} = 0.330, P = 0.584$
Nicotine gum				
<i>P < 0.05 number (%)</i>	16 (30.8)	8 (44.4)	8 (23.5)	$\chi^2_{(1)} = 2.36, P = 0.124$
<i>Pooled OR (95% CI)</i>	1.67 (1.50–1.86) ¹	1.86 (1.47–2.35)	1.62 (1.43–1.83)	$\chi^2_{(1)} = 1.003, P = 0.317$
<i>Pooled OR (95% CI)²</i>	1.63 (1.46–1.81) ¹	1.64 (1.30–2.08)	1.62 (1.43–1.83)	$\chi^2_{(1)} = 0.102, P = 0.700$

¹Mixed-effects estimate. Random-effects weights for heterogeneous group 1, fixed-effects weights for homogeneous group 2. ²After imputation adjustment for possible publication bias.

Bessere Ergebnisse bei

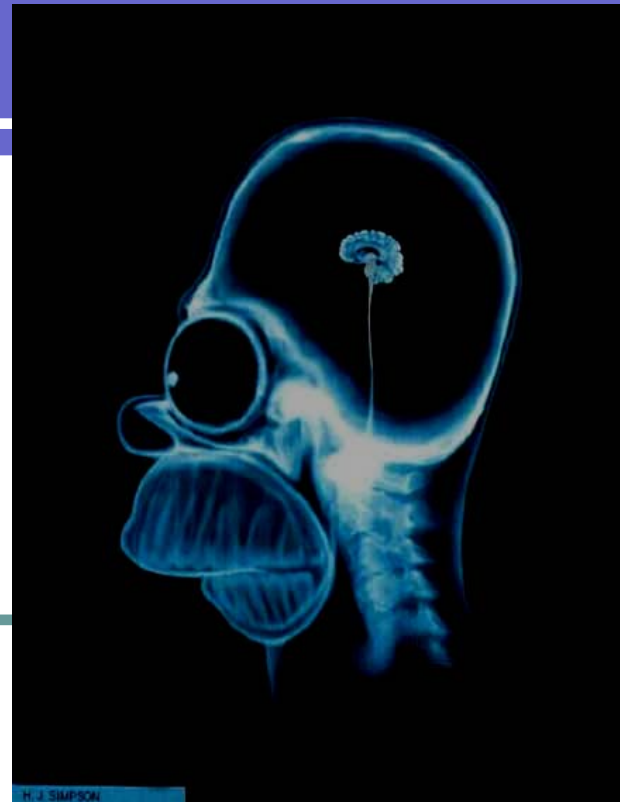
- Größeren Fallzahlen (unabhängig, $p < 0,01$)
 - - kleinere, klinisch weniger relevante Unterschiede werden signifikant
 - + sicherere Aussage
- Industriesponsoring
 - - Selektive Publikation
 - + bessere Methodik, sorgfältigere Durchführung, mehr Power

... und ihre Auswirkungen auf die Praxis?

- Leitlinien müssen in Qualitätsmanagementprogramme einfließen (Ollenschläger et al. 2007)
- Hilfreich und wirksam nur bei
 - Synchronisation
 - Aktualität
 - Konkretheit in Hilfestellung
 - Leichter Verfügbarkeit / Zugänglichkeit
 - Hohem Bekanntheitsgrad

Keine Leitlinie ersetzt das
eigene Denken!

Vielen Dank!



H. J. SIMPSON