

Evidenzbasierte Medizin

Ein Überblick

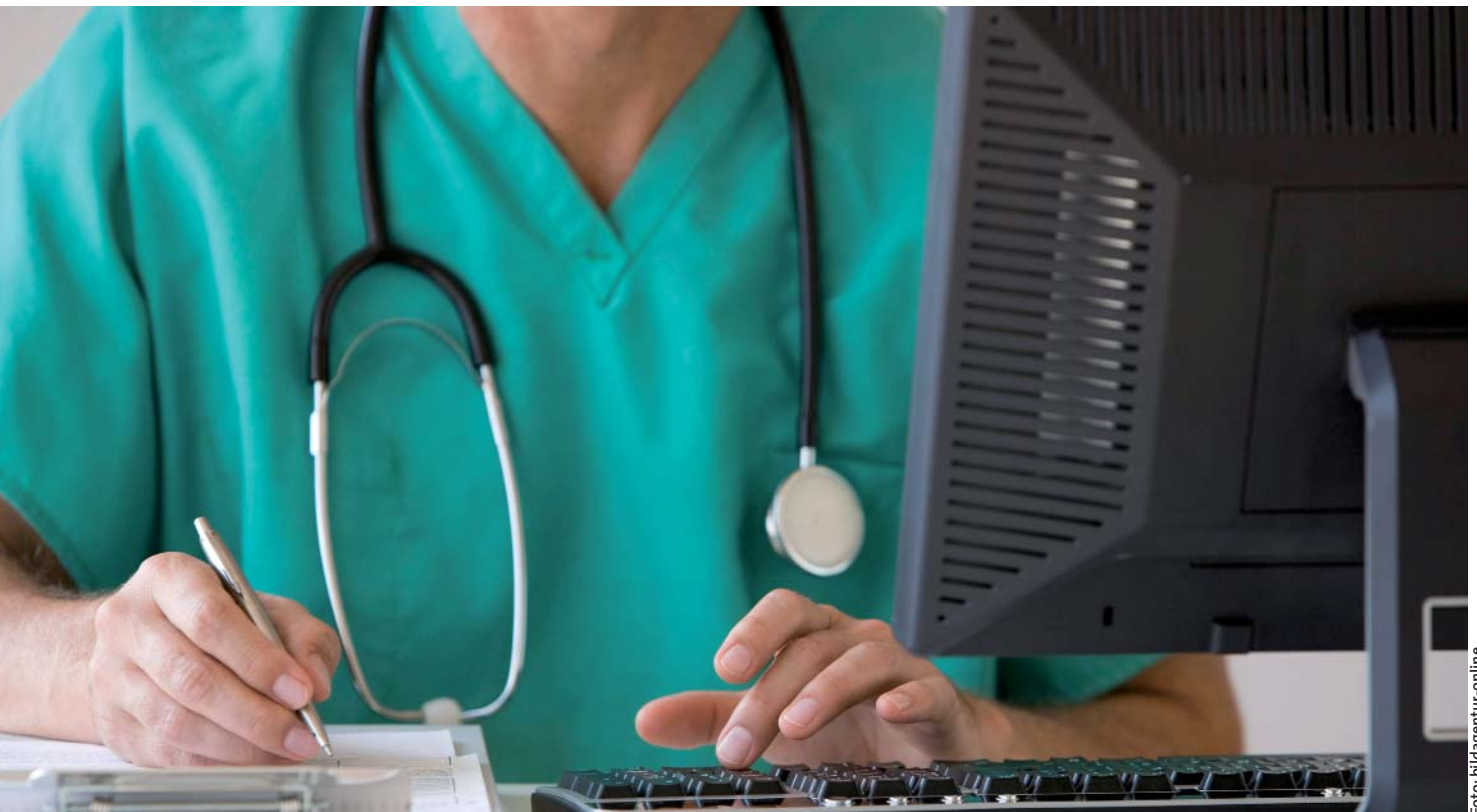


Foto: bildagentur-online

David Klemperer

Der Grundstein der evidenzbasierten Medizin ist der wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung. Auf dieser Basis sollen Arzt und Patient gemeinsam eine möglichst fundierte Entscheidung treffen können. David Klemperer gibt einen Überblick über die evidenzbasierte Medizin und die Kritikpunkte an ihr.

Behandlungen darauf prüfen, was sie dem Patienten bringen, mit dem Patienten klären, ob für ihn das, was eine Behandlung verspricht, erstrebenswert ist, und dann entscheiden – das ist evidenzbasierte Medizin. Das klingt trivial, ist es aber nicht. Nicht trivial sind die Methoden, mit denen Behandlungen auf ihre Wirkungen geprüft werden. Das Konzept der evidenzbasierten Medizin wurde Anfang der 1990er Jahre von einer kanadischen Arbeitsgruppe entwickelt, um Behandlungsentscheidungen auf eine wissenschaftliche Grundlage zu stellen (siehe Info-Kasten umseitig). Eigentlich sollte es doch klar sein: Will ich wissen, ob von zwei Dingen eines besser ist, muss ich vergleichen. So auch in der Medizin, in der es häufig um Fragen geht wie:

Wirkt Therapie A gegen Krankheit X? Verläuft Krankheit X mit Therapie A günstiger als ohne? Wirkt Therapie B besser als Therapie A gegen Krankheit X? Ohne Vergleich sind die Fragen nicht zu beantworten. Doch wie ist der Vergleich durchzuführen?

Die Schwierigkeiten der Einzelfallbeobachtung

Hier muss man eines wissen: Der Verlauf der meisten Krankheiten ist hochgradig variabel und auch von den klügsten und erfahrensten ÄrztInnen nicht vorhersehbar. Egal ob es um Symptome wie Migränekopfschmerz oder die Prognose bezüglich der verbleibenden Lebenszeit bei schwerer Krankheit geht – präzise Vorhersagen sind nicht möglich. Ob die akute Migräneattacke noch zwei oder 20 Stunden anhält, ob die nächste Attacke in acht Tagen oder in acht Wochen folgt, ob der vor Schwäche bereits bettlägerige Patient mit metastasiertem Lungenkrebs noch zwei Stunden, zwei Tage oder zwei Wochen lebt, kann niemand sicher vorhersagen. Deswegen ist der intraindividuelle Vergleich – der Zustand des Patienten vor und nach einer Behandlung – als Methode zur Prüfung der Wirksamkeit einer Therapie weitgehend unbrauchbar. Auszunehmen sind Therapieverfahren mit „dramatischen“ Effekten, von denen es leider nur sehr wenige gibt – ein Patient im diabetischen Koma kann mit Insulin gerettet werden, ohne Insulin ist der baldige Tod sicher.

Historisch gesehen war die Beobachtung von Einzelfällen einmal die anerkannte Methode der Wirksamkeitsbeurteilung. Um zu erkennen, wie untauglich dieses Instrument ist, muss man nicht einmal den Aderlass als Beispiel strapazieren, mit dem gutgläubige Ärzte über einen Zeitraum von mehr als 2.000 Jahren eine gar nicht zu ermessende Zahl von gutgläubigen PatientInnen ins Jenseits befördert haben. Ein Blick in die erste Auflage des amerikanischen Merck Manual von 1899 dürfte ausreichen. Das Merck Manual verstand sich als eine Handreichung für praktizierende Ärzte, wo sie nachschlagen konnten, welche Therapie bei welcher Krankheit zu empfehlen sei. Quelle der Informationen waren die „aktuellsten autoritativen Quellen“ („Compiled from the Most Recent Authoritative Sources“), also die anerkannten Experten der jewei-

ligen Fächer. Diese sprachen beispielsweise beim Diabetes mellitus aufgrund ihrer Davor-danach-Beobachtungen Empfehlungen für 68 Substanzen aus, die von Acetanilid über Methylenblau und Brechnuss bis zum Zinkvalerianat reichten. Aus heutiger Sicht war kaum eine der Empfehlungen nützlich, viele harmlos, manche gefährlich – Acetanilid ist heutzutage als Gefahrstoff zu kennzeichnen und zu entsorgen.

Systematischer Vergleich von Gruppen

Wegen der Untauglichkeit der Beobachtung eines oder mehrerer Individuen ist man zum systematischen Vergleich von Gruppen von Probanden übergegangen. Um zu prüfen, ob Migränemedikament A besser wirkt als Migränemedikament B, werden Probanden mit der Diagnose Migräne gesucht und in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Methode, nach der aufgeteilt wird, ist von ausschlaggebender Bedeutung. Der Vergleich der Leistungsfähigkeit, auch der von Therapieverfahren, erfordert faire „Wettkampfbedingungen“. Der Wettlauf eines 20-Jährigen gegen einen 80-Jährigen ist unfair. Erhält einer von zwei 100-Meter-Läufern vorab zehn Meter Vorsprung, ist das auch unfair.

Das gilt genauso für Therapieverfahren. Die Probanden müssen auf eine Weise in zwei Gruppen aufgeteilt werden, die sicherstellt, dass keine der Gruppen einen Vorteil bezüglich des angestrebten Behandlungsziels hat. Genesen jüngere PatientInnen schneller als ältere, muss die Altersverteilung in beiden Gruppen gleich sein, ist die Prognose bei Frauen besser als bei Männern, muss der Anteil der Geschlechter in beiden Gruppen gleich sein. Überhaupt sollten sich die Gruppen, die miteinander bezüglich der Behandlungsergebnisse verglichen werden, in der Zusammensetzung nicht unterscheiden – der Fairness halber, oder mit anderen Worten: um sicher zu gehen, dass die Ergebnisse auf nichts Anderes zurückzuführen sind als auf die jeweilige Behandlung. Die einzige Methode, mit der die Gleichartigkeit der Gruppen hergestellt werden kann, ist die Zuordnung der TeilnehmerInnen nach dem Zufallsverfahren. Das Los bewirkt das höchstmögliche Maß an gleicher Verteilung aller Merkmale auf die Gruppen.

Auch die Behandlung muss fair sein. Beim Vergleich zweier Schmerzmittel müssen beide so dosiert werden, dass sie ihre optimale Wirkung entfalten; wird eine Substanz unterdosiert, ist das unfair. Teil des Behandlungseffektes ist der Placeboeffekt. Es ist mittlerweile bekannt, dass sich die Rahmenbedingungen einer Behandlung im Guten wie im Schlechten auf biologische, kognitive und emotionale Behandlungsergebnisse auswirken können, im Wesentlichen vermittelt über die Erwartungshaltung des Patienten. Daher ist es ein Gebot der Fairness, dass die Probanden nicht wis-

„Die evidenzbasierte Medizin soll den PatientInnen eine bessere Entscheidung ermöglichen.“

sen, welche der zu vergleichenden Behandlungen sie erhalten – soweit das technisch machbar ist. Die hier geschilderte Methode des Vergleichs entspricht der randomisierten kontrollierten Studie („Randomized Controlled Trial“ – RCT). Im Konzept der evidenzbasierten Medizin hat die randomisierte kontrollierte Studie eine hohe Bedeutung, weil sie für die Frage des Vergleichs zweier Therapieverfahren als die am besten geeignete erachtet wird. Darin besteht in Fachkreisen weitestgehend Einigkeit, denn keine andere Studienform kann in vergleichbarem Maß die Fairness des Vergleichs sicherstellen.

Kritik an der evidenzbasierten Medizin

Das Konzept der evidenzbasierten Medizin wurde von Anfang an und wird bis in die Gegenwart hinein kritisiert, insbesondere von Gegnern, die das Konzept fälschlicherweise mit der Studienform der randomisierten kontrollierten Studie gleichsetzen. Dazu ist anzumerken, dass die evidenzbasierte Medizin ein Konzept ist, das über den Weg der Steigerung der Verlässlichkeit von Informationen über zu erwartende patientenrelevante Behandlungsergebnisse den Patienten bessere Entscheidungen ermöglichen soll. Hier gilt selbstverständlich, dass es stets von der zu klärenden Frage abhängt, welche Untersuchungsmethode die beste ist. Um zu erfahren,

aus welchen Gründen Patienten mit Bluthochdruck ihre Medikamente eigenständig absetzen, müssen diese befragt werden, zum Beispiel mit der qualitativen Methode des strukturierten Interviews. Für die subjektive Bewertung der Evidenz hilft es dem Patienten zu wissen, welche Erfahrungen andere PatientInnen in einer vergleichbaren Entscheidungssituation gemacht haben (Ein hervorragendes Beispiel dafür ist die Datenbank persönlicher Erfahrungen von Gesundheit und Krankheit www.dipex.org).

Enttäuschung als Ausgangspunkt der Kritik

Meines Erachtens liegt der Ausgangspunkt der Kritik an der evidenzbasierten Medizin in der Mehrzahl in der Enttäuschung über die Ergebnisse. Wenn eine Behandlungsmethode in mehrfachen, methodisch einwandfreien, fairen Vergleichen keine stärkeren oder anderen Wirkungen zeigt als ein Placebo, muss man nüchtern oder gegebenenfalls ernüchtert feststellen, dass die Methode nicht anders und nicht stärker wirkt als das Placebo. Dies zu akzeptieren fällt verständlicherweise denen schwer, die sich solch einer Therapiemethode verschrieben haben und möglicherweise auch noch Anerkennung und Einkommen daraus ziehen. In der misslichen Lage bleibt dann nur, die „guten Erfah-

rungen“ zu beschwören und zu übersehen, dass diese mit einem fairen Vergleich nichts zu tun haben.

„Externe“ und „interne Validität“

Die Kritikpunkte sind aber natürlich unabhängig von der – hier nur vermuteten – Motivation der KritikerInnen zu prüfen. So wird vorgebracht, dass sich Therapiewissen, das in der Vergangenheit an PatientInnengruppen erworben wurde, nicht ohne Weiteres auf den jetzt hilfesuchenden, stets einzigartigen Patienten übertragen lässt. Dies ist die Frage nach der „externen Validität“, in der es darum geht, welche Merkmale der Studiendurchführung beziehungsweise welche Merkmale des Patienten erwarten lassen, dass bei ihm andere Ergebnisse zu erwarten sind als bei den StudienpatientInnen. Hat der faire Vergleich keine Effektivität eines blutdrucksenkenden Medikaments bei 50 bis 70-jährigen Frauen erwiesen, gibt es keinen vernünftigen Grund anzunehmen, dass der Effekt bei 30 bis 40-jährigen Männern besser sein wird. Sollte das Medikament bei den 50 bis 70-jährigen Frauen gewirkt haben, stellt sich die Frage, ob es 30 bis 40-jährigen Männern genauso, weniger, gar nicht oder besser hilft. Für die Klärung dieser Frage fehlt es bislang weitgehend an Kriterien, und zwar auch den KritikerInnen der evidenzbasierten Medizin. In jedem Fall gilt aber,

dass bei fehlender „interner Validität“ einer Studie – wenn also der Vergleich nicht fair ist – sich die Frage nach „externer Validität“ erübrigt.

Vorwurf der Alltagsferne

Eine weitere Kritik lautet, dass die Bedingungen, unter denen randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, künstlich seien, also nicht den Alltagsbedingungen der PatientInnen entsprächen und somit keine oder nur eingeschränkte Gültigkeit hätten. Bisweilen wird ergänzend geäußert, dass Studien mit einem anderen Design (zum Beispiel Beobachtungsstudien), die näher am Lebensalltag der PatientInnen ansetzen, eine höhere Beweiskraft als randomisierte kontrollierte Studien besitzen, auch wenn sie einen fairen Vergleich nicht sicherstellen können. Dem ist entgegenzuhalten, dass der Lebensalltag der PatientInnen dermaßen vielfältig ist, dass keine Studie „den“ Lebensalltag abbilden kann. Darüber hinaus ist die Vorstellung, dass ein weniger fairer Vergleich verlässlichere Ergebnisse erbringt als ein fairer, schwer nachzuvollziehen.

Die Unabhängigkeit der Studien ist von zentraler Bedeutung

Der Stellenwert der randomisierten kontrollierten Studie – das sollte inzwischen deutlich geworden sein – liegt darin, dass sie über einen fairen Ver-

Geschichte der evidenzbasierten Medizin

Evidenzbasierte Medizin (EbM, aus dem Englischen „evidence-based medicine“, „auf Beweismaterial gestützte Heilkunde“) ist jede Form von medizinischer Behandlung, bei der patientenorientierte Entscheidungen ausdrücklich auf der Grundlage von nachgewiesener Wirksamkeit getroffen werden. Der Wirksamkeitsnachweis erfolgt dabei durch statistische Verfahren. Die EbM steht damit im Gegensatz zu Behandlungsformen, bei denen kein solcher Wirksamkeitsnachweis vorliegt.

Der Begriff wurde Anfang der 90er Jahre von Gordon Guyatt aus der Gruppe um David Sackett an der McMaster University, Hamilton, Kanada, geprägt. Im deutschen Sprachraum wurde über das Konzept erstmals 1995 publiziert.

Die Idee der evidenzbasierten Medizin lässt sich auf das in der zweiten Hälfte des

18. Jahrhunderts von britischen Ärzten entwickelte Konzept der „medical arithmetic“ zurückführen. Erstmals findet sich die Bezeichnung in dem 1793 publizierten Artikel „An Attempt to Improve the Evidence of Medicine“ des schottischen Arztes George Fordyce.

In Großbritannien wurde eine der ersten kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Schon 1753 veröffentlichte James Lind die Ergebnisse seines Versuchs, Skorbut mit Orangen und Zitronen zu behandeln. Im deutschsprachigen Bereich führte der in Wien tätige, ungarische Arzt Ignaz Semmelweis (1818–1865) erstmals die „systematische klinische Beobachtung“ in die medizinische Forschung ein (1848).

Das 1972 erschienene Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“ von Archie Cochrane,

einem britischen Epidemiologen, markiert den Beginn der aktuellen internationalen Bemühungen um EbM. Seine weiteren Arbeiten führten zu einer zunehmenden Akzeptanz von klinischer Epidemiologie und kontrollierten Studien. Cochranes Bemühungen wurden dadurch gewürdigt, dass ein internationales Netzwerk zur Wirksamkeitsbewertung in der Medizin – die Cochrane Collaboration – nach ihm benannt wurde.

Die Verbreitung der EbM ist im deutschsprachigen Bereich maßgeblich durch die Institutionalisierung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e.V.) befördert worden. Ziele dieser Fachgesellschaft sind die Weiterentwicklung und Verbreitung von Theorie und Praxis der evidenzbasierten Medizin. ■

Quelle: Wikipedia

gleich zuverlässige Informationen über Behandlungsergebnisse erzielt. Dies bedeutet nicht, dass jede randomisierte kontrollierte Studie verlässlich ist. Im Idealfall besteht wissenschaftliches Arbeiten im leidenschaftlichen Streben nach Wahrheit bei gleichzeitiger Leidenschaftslosigkeit des Untersuchers bezüglich der Ergebnisse. Diese Voraussetzung ist gestört, wenn dem Forscher und/oder dem Auftraggeber die Ergebnisse seiner Forschung nicht egal sein können, zum Beispiel wegen möglicher finanzieller Konsequenzen. Als sich 2008 die Veröffentlichung einer für die Blutfett senkende Substanz Ezitimib negativen Studie nicht mehr zurückhalten ließ, sank der Börsenwert der Firmen, die Ezitimib herstellten, innerhalb weniger Stunden um 22 Milliarden Dollar.

Solche Verluste zu verhindern, ist der Industrie aber auch schon mehrfach gelungen, durch Zurückhalten von unerwünschten Untersuchungsergebnissen oder durch die Manipulation des Studiendesigns zur Fabrikation erwünschter Ergebnisse. Die Firma Merck hat beispielsweise im Jahre 1996 entschieden – man kann fast sagen im Sinne der primären Prävention –, die Hinweise ihrer WissenschaftlerInnen auf potenzielle Herz-Kreislauf-Risiken der Substanz Rofecoxib zu ignorieren. Die Frage nach Herzinfarkt und Schlaganfall wurde in den insgesamt neun Zulassungsstudien schlicht nicht gestellt. Die Substanz befand sich als Schmerzmittel Vioxx® von 1999 bis 2004 auf dem Markt und wurde allein in den USA etwa 25 Millionen PatientInnen verschrieben. In einer Studie an Alzheimer-PatientInnen war die Zahl der Herz-Kreislauf-Todesfälle un-

ter Vioxx® so stark erhöht, dass die Gefährlichkeit nicht mehr zu leugnen war. Zunehmende Aufmerksamkeit erhält auch der Sachverhalt, dass die Beurteilung der Wirksamkeit in Medikamentenstudien häufig anhand von Parametern erfolgt, die für den Patienten keine Bedeutung haben. Für ihn sind ausschließlich Ergebnisse relevant, die mit Lebensqualität und Lebensdauer in Verbindung stehen. Eine Veränderung von Laborparametern wie Cholesterin oder Blutzucker ist also nur dann relevant, wenn der Patient dadurch besser und/oder länger lebt. Dieser direkte Zusammenhang ist längst nicht immer gegeben, wie Studien in jüngster Zeit wieder offenbart haben. Da es in der evidenzbasierten Medizin um verlässliches Wissen über patientenrelevante Aspekte von Behandlung geht, ist es ihr ein zentrales Anliegen, die Aufmerksamkeit für diese – und weitere – Probleme zu erhöhen.

Die Bewertung der Evidenz ist ein eigenständiger Bereich

Unberechtigte Kritik erfährt das Konzept der evidenzbasierten Medizin noch in anderer Hinsicht. Gremien im Gesundheitswesen, die Entscheidungen über den Ein- oder Ausschluss von Leistungen treffen oder Empfehlungen in Form von Leitlinien herausgeben, arbeiten heutzutage zumeist auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Diese liefert lediglich die Sachinformationen (die Evidenz), auf die sich die Entscheidungen beziehen. Die Entscheidungen selbst erfolgen durch die Bewertung der Evidenz. Die Bewertung der Evidenz und das Ermessen in der Entscheidung ha-

ben mit evidenzbasierter Medizin gar nichts zu tun.

Evidenzbasierte Medizin als selbstverständliche Grundlage

Wie wird sich die evidenzbasierte Medizin weiter entwickeln? Das Konzept wurde aus der Notwendigkeit heraus entwickelt, die im Alltag praktizierte Medizin stärker an validen, wissenschaftlichen Methoden zu orientieren. Es ging hauptsächlich darum, naiven Vorstellungen entgegenzutreten, die sich auf die Methodik bezogen, mit der die Wirksamkeit von Therapie erfasst werden kann. Auch wenn diese naiven Vorstellungen noch nicht aus allen Köpfen verschwunden sind, wird heutzutage kaum noch jemand wagen zu sagen, dass sich seine Entscheidung auf die Meinung von ExpertInnen gründet und nicht auf Evidenz. Wie es weiter geht? Möglicherweise entspricht der Begriff „Evidenzbasierte Medizin“ einer vorübergehenden Notwendigkeit. Das Konzept steht nicht mehr und nicht weniger für eine wissenschaftliche Denk- und Vorgehensweise zur Gewinnung verlässlichen Wissens beziehungsweise der besten Evidenz. Bestmögliche Wissenschaftlichkeit sollte eine selbstverständliche Grundlage der Medizin sein. Sobald dies allgemein erkannt und gelebt wird, benötigen wir den Begriff „Evidenzbasierte Medizin“ nicht mehr. ■

David Klemperer

geb. 1953, ist Internist, Sozialmediziner, Arzt für öffentliches Gesundheitswesen und arbeitet als Hochschullehrer an der FH Regensburg, Fachbereich Sozialwesen. david.klemperer@soz.fh-regensburg.de