

# «Es ist nicht alles Gold, was glänzt!»

Wie hilft uns die «Evidence-based Medicine»?

R. Bloch

Die Medizin ist das legitime Kind zweier sehr unterschiedlicher Eltern: der zeitlosen, humanistischen «Heilkunst» und der rational, vorwärts gerichteten Wissenschaft. Medizin ohne menschliche Zuwendung ist ein Greuel und Medizin ohne Wissenschaft ist ein Betrug. Ohne die Wichtigkeit der menschlichen Beziehung zwischen Patient und Arzt in Frage stellen zu wollen, werde ich mich in meinen heutigen Ausführungen aber auf die wissenschaftliche Seite beschränken.

Um Patienten von der wissenschaftlichen Seite her zu helfen, muss der Arzt ständig Zugriff zu den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen haben.

«Evidence-based Medicine» wird definiert als:

Der Prozess der fortwährenden und systematischen Ermittlung, Beurteilung und Anwendung neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse als rationale Basis für die täglichen Entscheidungen in der medizinischen Klinik und Praxis. [1]

Es wäre unsinnig zu behaupten, dass es vor der Einführung der «EBM» in den späten achtziger Jahren keine Forschung gegeben habe, oder dass sich die ärztliche Tätigkeit nicht auf wissenschaftliche Grundlagen abgestützt habe. Worin besteht also die Neuheit der «Evidence-based Medicine»? Der entscheidende Fortschritt liegt in den drei Eigenschaftsworten

- fortwährend,
- systematisch und
- täglich.

Dies bedeutet, dass sich die wissenschaftliche Denkweise in der ärztlichen Tätigkeit von den akademischen Zentren auf Praxen, periphere Spitäler und Kliniken ausdehnt und vermehrt die einzelnen ärztlichen Entscheide bestimmt. Die EBM gibt jedem interessierten Praktiker und Kliniker empfindliche Instrumente in die Hand, um im einzelnen Fall die Zweckmässigkeit ärztlicher Massnahmen selbst rational beurteilen zu können. Diese mögliche Demokratisierung der ärztlichen Entscheidungsfindung bedeutet aber nicht, dass jeder Arzt tun und lassen kann, was er will. Vielmehr liefert die «EBM transparente und nachvollzieh-

bare Evidenzregeln, die die schöpferische Willkür des individuellen Arztes in engen Grenzen halten.

Wie in anderen Bereichen bedroht eine Demokratisierung auch in der Medizin die etablierten Hierarchien. Auch die Pharmaindustrie, die den Informationsfluss zu den Ärzten aus völlig uneigennütigen Motiven gerne in den eigenen Händen behalten würde, ist nicht begeistert. Eine – oft recht gehässige – Abwehr konnte somit nicht ausbleiben. Von ihren Feinden wird die «Evidence-based Medicine» daher oft als falsche «Heilslehre» angegriffen.

Paradoxerweise finde ich den Vergleich zwischen «Evidence-based Medicine» und Religion äusserst reizvoll und werde im weiteren versuchen, diese Analogie zu benutzen, um anhand von konkreten Beispielen aufzuzeigen, was es mit der «EBM» auf sich hat, wie sie arbeitet, wo ihre Stärken liegen, und welche potentiellen Gefahren sie in sich birgt.

Als konkretes Beispiel habe ich die medizinische Behandlung des Zigarettenrauchens gewählt. In irgendeiner Form haben die meisten von uns einen Bezug zu diesem Thema. Ausserhalb der Tabakindustrie herrscht heute weitgehende Übereinstimmung darüber, dass das Rauchen von Zigaretten kein harmloser Zeitvertreib ist, sondern eine todbringende Sucht. In unserer Gesellschaft wird Suchtverhalten als Krankheit angesehen und bedarf daher einer medizinischen Behandlung. Es liegt in der menschlichen Natur, den Teufel mit dem Beelzebub auszutreiben. Deshalb möchte ich die Nützlichkeit der «Evidence-based Medicine» anhand der «*straffreien Abgabe von Nikotin an Schwerstabhängige unter ärztlicher Aufsicht*» illustrieren. Ich hoffe, dass Sie mit dieser politisch korrekten Formulierung einverstanden sind.

Der Kodex der EBM verlangt, dass jeder Autor seine eigenen Vorurteile und allfälligen Verstrickungen offenlegt. Ich möchte mich daher als fanatischen, lebenslangen Nichtraucher und Tabakgegner bekennen. Ich bin aber kein Experte in Pharmakologie oder Suchtbehandlung. Ich habe dieses Beispiel nur aus didaktischen Gründen gewählt.

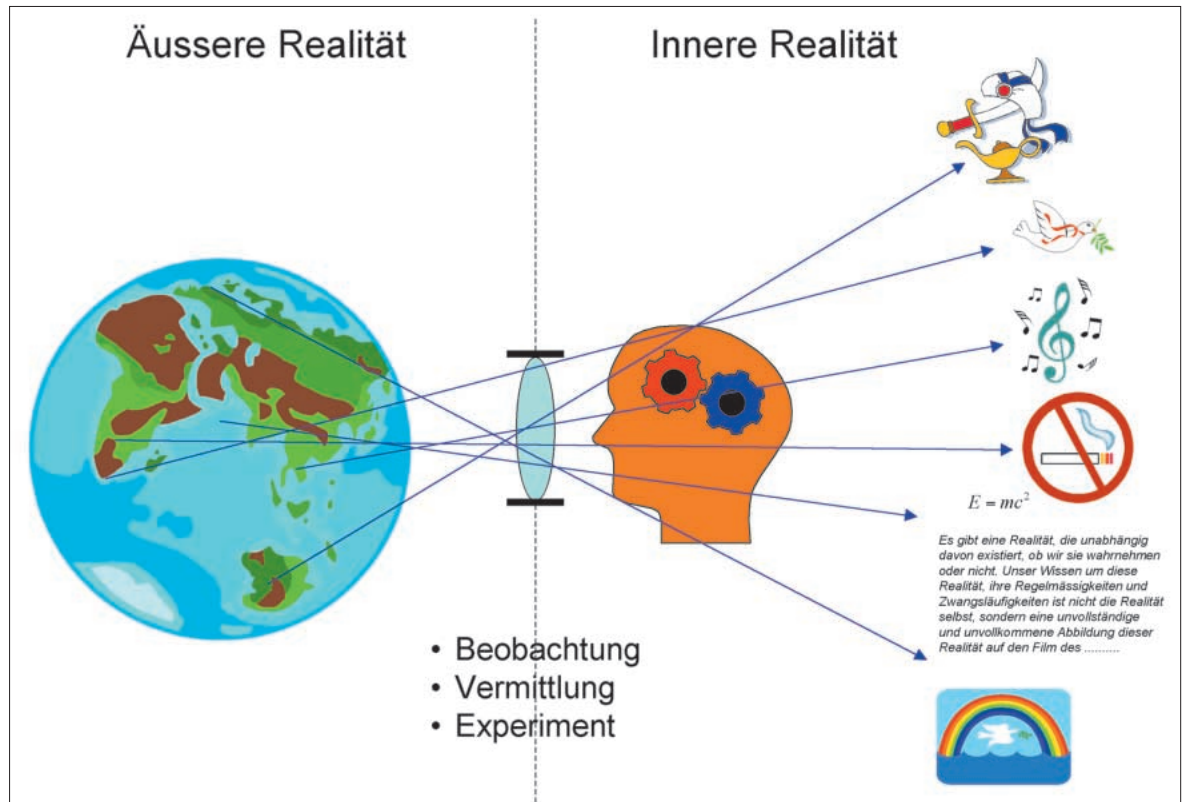
Eine Religion wird durch drei wesentliche Elemente definiert: ihre grundlegende Philosophie, ihre rituellen Praktiken und ihre geltende Hierarchie.

Das zentrale Dogma der «Evidence-based Medicine» lässt sich vom späten logischen Positivismus ableiten:

Es gibt eine Realität, die unabhängig davon existiert, ob wir sie wahrnehmen oder nicht. Unser Wissen um diese Realität, ihre Regelmässigkeiten und Zwangsläufigkeiten ist nicht die Realität selbst, sondern eine unvollständige und unvollkommene Abbildung dieser Realität auf den Film des menschlichen Verstandes und wird in einer Emulsion von ikonischen und symbolischen Enggrammen und ihrer Beziehungen festgehalten. Beobachtung und Experiment sind die Linsen – das Objektiv – dieser Projektion.

Je schärfer die Abbildung, um so genauer können wir die Konsequenzen unserer Handlungen voraussagen und um so eher bringen unsere Interventionen Nutzen anstatt Schaden.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Ralph Bloch  
IAWF  
Universität  
CH-3000 Bern



Zigarettenrauch enthält einige hundert aktive Substanzen. Am besten verstehen wir heute die pharmakologische Wirkung von Nikotin auf die Physiologie und Psyche des Menschen. Viele Körperzellen enthalten auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für körpereigene Botenstoffe. Nikotin, wegen seiner Ähnlichkeit zu gewissen dieser physiologischen Moleküle, kann deshalb, als regulierendes Signal missverstanden, in die Regelkreise des Organismus eingreifen.

Unter anderem löst Nikotin tief in einem archaischen Teil des Hirns ein Gefühl des Wohlbefindens aus. Der Mensch gewöhnt sich rasch an diesen Stimulus und empfindet das Fehlen dieses Gefühls als Missbehagen, was schnell nach einer neuen, erlösenden Dose ruft.

Vom Standpunkt der EBM aus sind diese Erkenntnisse nur insofern von Bedeutung, als dass sie bestimmte Behandlungsstrategien suggerieren. Wenn das Bedürfnis zu rauchen also einfach als Nikotinmangel verstanden werden kann, sollte eine stete therapeutische Nikotinzufuhr die Abstinenz erleichtern. Dies ist die Idee hinter dem Nikotinpflaster, das kontinuierlich kleine Mengen von Nikotin durch die Haut an den Körper abgibt. Eine zweite Schule geht davon aus, dass der Raucher das Nikotin nicht kontinuierlich, sondern situationsbezogen einnimmt. Dazu kommt noch die psychoanalytische Fixation mit der Befriedigung oraler Triebe. Eine solche Logik spricht für die Verwendung von nikotinhaltigem Kaugummi. Chronische Raucher, die den Rausch eines Lungenzugs erfahren haben, schwören auf die Bedeutung kurzer, intensiver Nikotinstösse. Sie glauben, dass

Nikotin pulsweise durch einen Nasenspray oder ein druckgetriebenes Inhaliergerät schnell in den Blutstrom eingeführt werden muss.

Anhänger dieser drei Schulen disputieren die Vorteile ihrer respektiven Methoden mit dem Eifer mittelalterlicher Scholastiker. Ein Praktiker der EBM hingegen zieht den Schluss, dass es vier verschiedene Arten der Nikotinersatztherapie gibt, und dass nur empirische Untersuchungen zeigen können, welche der vier Methoden am wirksamsten ist und unter welchen Umständen.

#### Das erste EBM-Ritual

Das erste EBM-Ritual ist die Formulierung einer klaren Fragestellung. Im vorliegenden Fall könnte diese Frage etwa so lauten:

Welche Form des Nikotinersatzes – Hautpflaster, Kaugummi, Nasenspray oder Inhaliergerät – führt am wirksamsten zur Zigarettenabstinenz, sei es kurz- oder langfristig?

Allenfalls könnte man noch die Ergänzungsfrage stellen:

Welche anderen Eigenschaften des Rauchers oder seiner Umwelt beeinflussen die relative Wirksamkeit dieser vier Behandlungsformen?

Ärzte, die diese Information für die Behandlung eines Patienten benötigen, haben meist weder die Zeit, Möglichkeiten oder Ressourcen, die entsprechenden Studien selbst durchzuführen. Vielmehr würden sie

in der medizinischen Weltliteratur nach der benötigten Information schürfen. Die Werkzeuge, die es braucht, um fündig zu werden, sind ein Teil der rituellen Praktiken der «Evidence-based Medicine».

### Das zweite EBM-Ritual

Als zweites Ritual müssen wir daher nach der experimentellen Literatur über die Behandlung von Rauchern mittels Nikotinersatz suchen. Jedes Jahr werden Hunderttausende von wissenschaftlichen Artikeln in Tausenden von medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. Offensichtlich können wir durch die zufällige Durchsicht von Inhaltsverzeichnissen Tausender von Zeitschriften über die letzten 20 Jahre nicht erwarten, die wesentlichen Artikel innert nützlicher Frist zu finden.

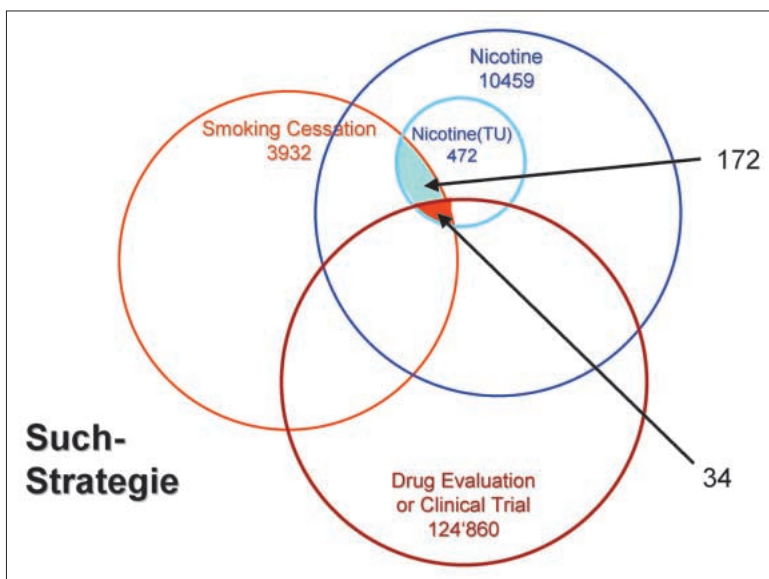
Dankbar nehmen wir die Hilfe der Amerikanischen Regierung an. Seit etwa 100 Jahren veröffentlicht die «National Library of Medicine», ein Organ des U.S. National Institute of Health, monatlich einen Index der in den wichtigen medizinischen Zeitschriften der Welt publizierten Artikel [2]. Nur grössere Spitalbibliotheken können es sich leisten, die rund dreissig Bände pro Jahr zu abonnieren. Und Tausende von Indexbänden der letzten 100 Jahre beanspruchen viele Laufmeter Tablarraum. Seit 1966 ist dieser Index Medicus auch in elektronischer Form verfügbar. Ursprünglich war dies nur über hochspezialisierte und teure Datenbanken möglich. In den letzten fünf Jahren hat die amerikanische Regierung die sogenannte «MEDLINE» Benutzern in der ganzen Welt gratis zur Verfügung gestellt. Man kann die Bedeutung dieser grosszügigen Geste kaum überschätzen. Man darf es den Amerikanern daher nicht ankreiden, dass MEDLINE nur auf Englisch zugänglich ist. MEDLINE erlaubt es, die medizinische Literatur nach bestimmten Stichworten, aber auch nach dem Namen des Autors oder der Zeitschrift zu durchsuchen.

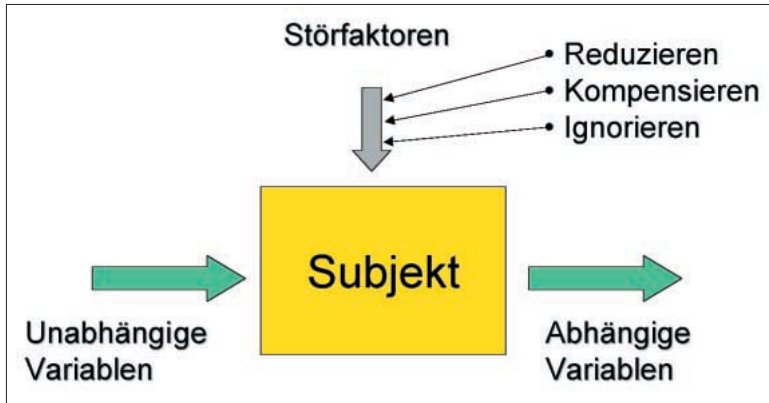
Nehmen wir also einmal den Suchbegriff «Raucherentzug» oder «Smoking Cessation» auf Englisch. 10 Sekunden später haben wir 3932 Artikel gefunden, die sich in irgendeiner Art mit diesem Thema beschäftigen. Abgesehen davon, dass wir die wenigsten dieser Artikel in unserer Bibliothek finden können, würde uns deren Lektüre einige Monate beschäftigen. Vielleicht sollten wir deshalb unter «Nikotin» (nicotine) suchen. Leider hilft dies auch nicht viel, denn diese Suche ergibt 10 459 Artikel. Wir können diese Zahl allerdings stark einschränken, wenn wir uns auf diejenige Artikel beschränken, die sich mit der «therapeutischen Verwendung» (therapeutic use) von Nikotin beschäftigen. Unter 472 individuellen Artikeln kann man sich schon eher etwas vorstellen. Wenn wir aber Rauchentzug mit der therapeutischen Verwendung von Nikotin kombinieren, haben wir die Ausbeute unserer Suche bereits auf 172 Artikel reduziert. Aber auch 172 Artikel sind noch recht schwierig zu verdauen.

Nicht alle Publikationen über ein bestimmtes Thema haben dieselbe Aussagekraft. Die 172 gefundenen Artikel können daher noch weiter gesiebt werden in bezug auf die verwendete Methodik der Studie. Zwar würde das entsprechende Filter – wenn über die ganze medizinische Literatur angewendet – etwa 125 000 Publikationen finden, aber von den 172 Artikeln, die sich mit der therapeutischen Verwendung von Nikotin zur Raucherentwöhnung beschäftigen, identifiziert das methodische Filter noch 34 Untersuchungen, die näher betrachtet werden sollten.

Ja, können Sie jetzt sagen, 34 wissenschaftliche Artikel kann man über ein Wochenende bearbeiten, vorausgesetzt, dass Kopien dieser Originalarbeiten auch gleich aufzutreiben sind. Leider würde dies aber noch nicht genügen. Etwas früher hatte ich die Analogie der Abbildung eingeführt: die wissenschaftliche Methode, die gleichsam als Linsensystem die äussere Realität auf die innere Realität unseres Verstandes projiziert. Aber nur in physikalischen Lehrbüchern sind Linsensysteme ideal. Reale Linsen führen alle Arten von Verzerrungen ein, und kleine Unvollkommenheiten des Glases können die Abbildung trüben oder verfärben. Leider ist dies auch beim wissenschaftlichen Prozess so. Die «Evidence-based Medicine» legt daher grosses Gewicht darauf, solche Verfälschungen so gut wie möglich zu identifizieren und zu kontrollieren. Diese Verfälschungen nennt man in der Fachsprache «Bias», was etwa mit «Vorurteil» übersetzt werden könnte. Das Aufspüren solcher Biasquellen ist eine eigene Wissenschaft [3]. Lassen Sie uns einige davon diskutieren:

Bis jetzt sind wir davon ausgegangen, dass uns MEDLINE eine getreue Abbildung der relevanten Literatur liefert. Wenn man aber die Liste der Zeitschriften betrachtet, auf denen MEDLINE basiert, so sieht man, dass englischsprachige Publikationen deutlich bevorzugt werden. Anderssprachige Zeitschriften werden bestenfalls dann berücksichtigt, wenn sie zumindest eine englische Zusammenfassung enthalten. Untersuchungen mit stark positiven Resultaten haben eine wesentlich grössere Chance, in





den wichtigen, zitierten Zeitschriften publiziert zu werden, als Untersuchungen, die keinen oder nur einen kleinen Effekt zeigen. Auch die wirtschaftliche Macht einer pharmazeutischen Firma, deren Interessen von einer Forschungsarbeit berührt werden, hat Einfluss darauf, wie und wo die resultierende Publikation erscheint. Es gibt aber auch noch weitere strukturelle Probleme. Die NLM kann ihre – für die Klassifizierung der Artikel verantwortlichen – Mitarbeiter nicht besonders gut bezahlen. Auch ist diese Arbeit zwar anspruchsvoll, aber nicht sehr stimulierend. Entsprechend sind diese Leute auch nicht hoch qualifiziert, was die Qualität der Klassifikation negativ beeinflusst.

Wenn man sich also auf die Durchsicht von Arbeiten beschränkt, die in MEDLINE zitiert worden sind, verpasst man nicht-englische Arbeiten, Arbeiten, die wenig Wirksamkeit zeigen und Arbeiten, die nicht den Interessen der Pharmaindustrie nützen, und ausserdem sind Fehlklassifikationen nicht selten.

### Das dritte EBM-Ritual

Das dritte EBM-Ritual bedingt daher, dass die Literatursuche über das einfache Abklappern von MEDLINE hinaus ausgeweitet wird.

Es gibt aber noch eine Reihe von anderen möglichen Biasquellen. Die häufigsten sind natürlich schlecht geplante Studien. Die Zahl möglicher Fehlerquellen ist zu gross, um sie hier aufzuzählen.

Prinzipiell geht es bei wissenschaftlichen Experimenten darum, das Verhalten von sogenannten «abhängigen Variablen» zu messen. Sie heissen so, weil sie einerseits abhängig sind von sogenannten «unabhängigen Variablen», das heisst gewollten Einwirkungen, die der Experimentator kontrolliert, und andererseits unkontrollierten Störfaktoren. Beim idealen Experiment gibt es keine Störfaktoren. In Wirklichkeit kann der Experimentator höchstens versuchen, durch seine experimentelle Anordnung die Störfaktoren zu reduzieren oder dafür zu kompensieren. Je kleiner der mögliche Einfluss von Störfaktoren auf die «abhängigen Variablen», um so besser das Experiment.

Je nach dem möglichen Einfluss von Störfaktoren verteilt die EBM Noten für die methodische Qualität wissenschaftlicher Studien. «A» ist die höchste Note und über schlechtere Noten als «D» spricht man nicht.

### Das vierte EBM-Ritual

Das vierte EBM-Ritual scheidet daher Studien aus, in denen die Störfaktoren einen zu grossen Einfluss auf die «abhängigen Variablen» haben. Bei systematischen Übersichtsstudien berücksichtigt man meistens nur Originalarbeiten mit den Noten «A» und «B».

Aber auch gut geplante Studien können täuschen. Je kleiner der Effekt einer Intervention, um so mehr Probanden braucht es, um einen Effekt nachzuweisen. Kleine Studien können deshalb oft zu falsch negativen Resultaten führen. Manchmal bemühen sich Forscher zu sehr, mögliche Störfaktoren zu vermeiden, indem sie möglichst einheitliche Probanden und Versuchsbedingungen auswählen. Zwar sind die Resultate dann sehr sauber, aber sie können nur auf Patienten und Situationen ausgeweitet werden, die den Versuchsbedingungen sehr ähnlich sind.

### Das fünfte EBM-Ritual

Das fünfte EBM-Ritual verlangt daher den Einbezug möglichst vieler Studien mit einer Vielfalt von unterschiedlichen Versuchspersonen und -bedingungen, die noch mit der Situation der ursprünglichen Fragestellung verträglich sind.

Wenn wir also bis hierher gelangt sind, und uns konsequent an die EBM-Rituale gehalten haben, verfügen wir jetzt über 31 Untersuchungen mit den Noten «A» und «B». Wir können kaum erwarten, dass alle Studien zu denselben Schlüssen kommen. Deshalb brauchen wir transparente und nachvollziehbare Methoden, um mit möglichen Widersprüchen umgehen zu können.

### Das sechste EBM-Ritual

Das sechste EBM-Ritual ist die «Metaanalyse» – sozusagen die Transfiguration der «Evidence-based Medicine». In der Metaanalyse werden die Resultate aller Studien auf einer gemeinsamen Skala abgebildet und kombiniert. Diese Skala – die «Odds Ratio» – ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und «unendlich». Der Wert «1» bedeutet, dass der therapeutische Endpunkt gleich oft in der experimentellen wie in der Vergleichsgruppe auftritt. Ein Odds-Ratio-Wert «1,0» hilft uns somit nicht, eine Entscheidung zu treffen. Ein Wert, der weit über oder unter «1,0» liegt, zeigt die Wirkungsgrösse der untersuchten Intervention an. Allerdings ergibt die statistische Berechnung der Odds Ratio keinen genauen Wert, sondern nur einen geschätzten Bereich – das sogenannte «Vertrauensintervall».

Die Verteilung der Odds Ratios der einzelnen Studien kann anschaulich graphisch dargestellt werden. Schliesslich können die verschiedenen Odds Ratios für die einzelnen Originalstudien zu einer einzigen Odds Ratio für die gesamte Übersichtsstudie kombiniert werden.

Es stellt sich aus diesen Berechnungen heraus, dass alle vier Formen des Nikotinersatzes beim Raucherentzug gleich wirksam sind. Alle vier verdoppeln die Chancen der langfristigen Abstinenz im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Zwar sind die Chancen eines erfolgreichen Entzugs auch mit Nikotinersatz nicht überwältigend. Aber dennoch ist ein Faktor «2» nicht zu verachten. Da es also keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den vier Methoden gibt, kann jeder Patient den Nikotinersatz in der Form wählen, die ihm am besten entspricht.

Unterdessen ahnen Sie vermutlich, dass die systematische EBM-Übersicht für ein einzelnes Problem eine riesige Arbeit verlangt, die niemand leichtsinnig auf sich nimmt. Tatsächlich ist es nicht viel einfacher, eine gute systematische Übersichtsarbeit durchzuführen als eine entsprechende empirische Originalarbeit. Es ist daher auch nicht sehr realistisch, alle klinischen Entscheidungen aufgrund der eigenen systematischen Synthese der einschlägigen Literatur zu treffen.

Hier kommt der dritte Bestandteil der «Evidence-based Medicine» als Religion zum Zuge – die geltende Hierarchie. Schliesslich bin ich ja nicht der einzige, der wissen will, welche Form des Nikotinersatzes den Raucherentzug am besten unterstützt. Deshalb ist es bestimmt nicht effizient, wenn jeder Arzt, der diese Information benötigt, jedesmal die ganze Arbeit wiederholt. Dafür gibt es die «Cochrane Collaboration», eine weltweite Organisation von freiwilligen Wissenschaftlern, die in kleinen Gruppen solche systematischen Übersichtsarbeiten durchführen und in einer gemeinsamen Datenbank allen Interessierten zugänglich machen [4]. Ich muss gestehen, dass auch ich die Untersuchungen über den Raucherentzug nicht im Detail selbst durchgeführt habe. Auch hier haben mich Cochrane-Arbeiten unterstützt. Die

Cochrane Collaboration arbeitet auch ständig an der Verbesserung der EBM-Methoden, verbreitet die EBM-Instrumente, publiziert eigene Zeitschriften und führt Kurse in den verschiedenen EBM-Techniken durch.

Obschon man die einzelnen Übersichtsarbeiten von der Cochrane-Datenbank abrufen kann, ist es für den einzelnen Arzt dennoch nützlich, die verschiedenen Methoden und Techniken zu kennen. Nur dann kann man wirklich beurteilen, ob die Schlussfolgerungen auch für den spezifischen Fall gelten, der diese Überlegungen ausgelöst hat.

Sehr häufig führt eine systematische Analyse der Literatur zum Schluss, dass die Datenlage nicht klar genug ist, um zu entscheiden, ob eine bestimmte Behandlung wirksam ist oder nicht. Damit ist man sozusagen an der Auflösungsgrenze der EBM angelangt. Umgekehrt kann eine systematische Literaturübersicht auch zu falschen Schlussfolgerungen gelangen, besonders, wenn implizite Biasquellen bei der Analyse nicht sichtbar werden. Man sieht sich daher oft im Spannungsfeld zwischen einem hoffnungslosen therapeutischen Nihilismus und einer masslosen Überschätzung des wissenschaftlich Möglichen gefangen.

«Evidence-based Medicine» ist kein Stein der Weisen. Sie hilft einem, um im verwirrenden Informationsstrom der modernen klinischen Forschung etwas klarer zu sehen. Sie betrachtet sich nicht als Wahrheitsbringer, sondern als Instrument, um die innere Abbildung kontinuierlich und asymptotisch der äusseren Realität anzupassen.

## Literatur

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
- 2 <http://www.nlm.nih.org>
- 3 Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis 1979; 32(1-2):51-63.
- 4 <http://www.cochrane.org>