

Übersicht

Evidence Based Medicine: Kontext und Relevanz „Evidenz-gestützter Medizin“

RASPE, H. und STANGE, E.F.¹

Institut für Sozialmedizin und ¹Medizinische Klinik I, Medizinische Universität zu Lübeck,
Lübeck, Germany

Schlüsselwort: Evidence based medicine

Kurztitel: Evidence based medicine

Abkürzung: EBM, evidence based medicine

Anschrift für die Verfasser: Prof. Dr. Eduard F. Stange, Medizinische Klinik I, Bereich
Gastroenterologie, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-
23538 Lübeck.

Tel: 0451/5006245, Fax: 0451/5003645. E-mail: stange@medinf.mu-luebeck.de

ZUSAMMENFASSUNG

„Evidence based medicine“, nur unzureichend übersetzt mit „Evidenz-gestützter Medizin“, ist derzeit kontroverser Gegenstand der Diskussion. In der vorliegenden Übersicht wird auf die verschiedenen Typen von Evidenz in der klinischen Medizin eingegangen sowie Geschichte und Kontext der Evidenz-gestützten Medizin erläutert. Diese insistiert, daß die theoretische Plausibilität eines therapeutischen Konzeptes nicht den empirischen Wirksamkeitsnachweis ersetzt. Evidence based medicine betont vor allem die Notwendigkeit die individuelle klinische Erfahrung des Arztes zu ergänzen durch gesicherte externe Evidenz. Diese kann nicht mehr nur aus dem üblichen fragmentarischen Literaturstudium gewonnen werden, sondern muß mühsam durch *systematische* Reviews zusammengetragen werden. Dafür steht exemplarisch die Cochrane Collaboration. Evidence based medicine in der konkreten Anwendung verknüpft die externe Evidenz mit dem jeweiligen Patienten über definierte, beantwortbare Fragen und gibt Kriterien für die kritische Evaluation der gefundenen Evidenz. Evidence based medicine ist nicht frei von Problemen und Widersprüchen. Vor allem muß sie sich ihren eigenen Kriterien unterziehen und für sich selbst den Wirksamkeitsnachweis erbringen.

SUMMARY

Evidence Based Medicine: Context and Relevance

Currently, evidence based medicine is subject of a controversial discussion. This review is focused on the different types of evidence in clinical medicine and elaborates the history and context of evidence based medicine. Evidence based medicine insists that the theoretical plausibility of a therapeutical concept alone does not substitute for the empirical proof of its efficacy. Evidence based medicine emphasizes the necessity to complement the individual physician's clinical experience with valid external evidence. This evidence has to be obtained by laborious *systematic* reviews rather than the traditional fragmentary study of the literature. The Cochrane Collaboration stands for this concept. The application of evidence based medicine links the individual patient's problems with external evidence by asking defined answerable questions and supplies criteria for the critical evaluation of the evidence found. Evidence based medicine, however, is not devoid of problems and contradictions. Above all, it has to be subjected to its own criteria and has to prove its efficacy.

1. „Heilkunde“ als Wissenschaft

Im Jahre 1905 schrieb der Internist Bernhard Naunyn: „Die Heilkunde wird eine Wissenschaft sein oder sie wird nicht sein! Mir ist sonnenklar, daß da, wo die Wissenschaft aufhört, nicht die Kunst anfängt, sondern rohe Empirie und das Handwerk“ (1). Die Heilkunde (Naunyn meinte damit vor allem die Therapie) läßt sich nicht auf einen Begriff von Wissenschaft zurückführen. Eine wissenschaftliche Heilkunde, wir sagen heute: eine wissenschaftlich fundierte klinische Medizin, steht auf drei Säulen. Sie ist wissenschaftlich besonders, wenn sie gleichzeitig

- naturwissenschaftlich-biologisch fundiert ist und
- sich auf klinische Beobachtungen, Feststellungen und Messungen gründet und dabei auch die (Selbst)Wahrnehmung und das (Wieder)Erkennen kultiviert und
- ihr Handeln auf Zweckmäßigkeit prüft.

Naunyn besonders am Herzen lag die erste Säule, das naturwissenschaftlich-biologische Fundament. Er sah dies im „Studium des menschlichen Organismus und seiner Lebensäußerungen nach allen Richtungen“. „Daß wir an die Seite der Naturforscher gehören, daran haben die Einsichtsvollen unter den Ärzten nie gezweifelt“. Naunyn betonte aber auch die zweite Säule einer wissenschaftlichen klinischen Medizin, die induktive klinische Forschung einschließlich der Kasuistik. Er schrieb: Veröffentliche Fälle „lehren uns die Bilder kennen, welche die Krankheiten machen, und befähigen uns, aus den bekannten Bildern die Krankheiten zu erkennen“. Beides ließ sich zusammenfassen: „So weit ist die Art, wie wir arbeiten, naturwissenschaftlich; wir beobachten und beschreiben und experimentieren“. Weniger deutlich war ihm und seinen Zeitgenossen das dritte Fundament einer wissenschaftlichen Medizin, das der evaluativen Forschung.

In jüngster Zeit hat es mehrere Aufrufe gegeben, die sich auf die Formel eines Kommentars in der Zeitschrift *Nature* (2) bringen lassen: „Making medicine more scientific“. Damit war nicht gemeint, die Grundlagenforschung zu intensivieren; - vielmehr ging es um das, was „evaluative clinical sciences“ genannt wurde. Ein anderes Schlagwort spricht von der „scientific basis of health services“ (3). Von hier

aus führt ein kurzer Weg zur „evidence-based medicine“ (EBM), der evidenz-gestützten Medizin. Eine bessere Übersetzung scheint nicht möglich, auch wenn der Begriff „evidence/Evidenz“ zu typischen Mißverständnissen Anlaß gibt.

2. Typen von Evidenz in der klinischen Medizin

Von verschiedener Seite ist vorgeschlagen worden, statt von evidenz-gestützter von „rationaler“ Medizin zu sprechen (4). Aber dieser Begriff klärt uns nicht darüber auf, welche Art von Rationalität gemeint ist: die der pathophysiologischen Begründung, die der rationalen klinischen Unterscheidungen und Klassifikationen einschließlich der psycho-logischen Einfühlung, oder soll es um die Zweckrationalität klinischen Handelns gehen? Diese Andeutungen bestärken uns noch einmal in der Einsicht, daß in der klinischen Medizin verschiedene Rationalitäten miteinander verbunden werden müssen, um sie vereint zu einer „wissenschaftlichen“ zu machen. Entsprechend können wir unterschiedliche Typen von Evidenz unterscheiden. Die folgenden Differenzierungen werden einen Teil der Verwirrung und Mißverständnisse klären können, die sich gerade im deutschen Sprachraum in der Diskussion von EBM ergeben haben.

In der *naturwissenschaftlich-biologischen Grundlagenforschung* folgt die *Evidenz* vor allem aus der theoretischen Stimmigkeit ihrer Ergebnisse. Das neue Wissen hilft uns, die Ätiologie und Pathogenese von Krankheitsprozessen, allgemeiner: die Struktur- und Funktionsprinzipien des Natürlichen zu erklären, oder wie die Forscher gerne sagen: „zu verstehen“. Evidenz folgt aus solchem Verstehen, aus dem Stiften von, der Einsicht in Zusammenhänge.

Dies geht nicht ohne vorgängige Theorien; jedoch werden sie durch die neuen Ergebnisse bekräftigt, differenziert, teils auch verändert und erweitert. Deduktion, Hypothese, Vorhersage und empirische Überprüfung wechseln einander im Forschungszyklus ab. Die theoretische Fundierung hat in der deutschen Medizin und unserer Mediziner Ausbildung immer eine besondere Rolle gespielt. Noch im Januar 1997 hielt es eine Präsidialkommission des Medizinischen Fakultäten-Tages für richtig, für das erste und zweite Studienjahr allein die „Vermittlung des medizinisch

relevanten naturwissenschaftlichen und des medizinisch-theoretischen Grundlagenwissens sowie der Grundlagen ärztlichen Handelns und Denkens“ in den Mittelpunkt zu stellen.

Anderer Art ist die *Evidenz der klinischen Beobachtung und des klinischen Blickes*: Ganz grundlegend und vortheoretisch ist unser Vermögen, krank und gesund zu unterscheiden. Dies kann z.B. jede Mutter, wenn sie ihrem Kind ansieht, daß und wie krank es ist, jeder Mensch, wenn er - in einer stammesgeschichtlich alten Fähigkeit - auf seinen Mitmenschen schaut. Das Kranke drängt sich auf, es läßt sich sozusagen als solches sehen. Diese Fähigkeit ist im Laufe der Geschichte der Medizin verfeinert worden. Einerseits haben wir gelernt, Beschwerden und Befunde als spezifische Krankheitszeichen aufzufassen und aus ihnen Krankheitsbilder zu zeichnen und gestalthaft wiederzuerkennen. Krankheit macht, wie Naunyn sagte, (wieder)erkennbare Bilder. Andererseits haben wir eine „Klinimetrie“ (5) ausdifferenziert, die es uns erlaubt, klinische Phänomene nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ zu unterscheiden, zu messen.

Schon Naunyn hatte metaphorisch von Bildern gesprochen. Unser alltägliches Verständnis von Evidenz ist von dieser Metaphorik geprägt - mit einer langen Vorgeschichte: Im Lateinischen heißt „evidens“ (nach Stowasser) „augenscheinlich, einleuchtend, klar, offensichtlich“. Es kommt von „evideri - sich sehen lassen“. Ein Synonym ist „perspicuus - durchsichtig“, ebenfalls ein „Augenbegriff“. Im Griechischen wird „enargès“ gebraucht: sichtbar, anschaulich. In ihm steckt „argós - schimmernd, hell“, ein Wort, das in lateinisch „argentum - Silber“ enthalten ist. Es ist nun dieses „ophthalmologische“ Grundverständnis von Evidenz, das uns den Zugang zur EBM und ihrem Konzept erschwert. Denn die unmittelbare, methodisch nicht vermittelte Erkenntnis ist hier ausdrücklich *nicht* gemeint. Vielmehr geht es in der EBM um methodisch vermittelte und diskursiv fortschreitende Erkenntnisse. Das Evidenzgefühl spielt eine untergeordnete und späte Rolle.

Hilfreich ist ein Blick in das englische Wörterbuch: „evidence“ wird erläutert mit „available facts, circumstances, etc. indicating whether or not a thing is true or valid“ (The Oxford Dictionary of Current English 1992). Naheliegend ist eine Analogie zu einem (Sozial)Gerichtsverfahren. In ihm werden Zeugen,

Sachverständige, Indizien, Beweismaterial vorgestellt und ausführlich geprüft. Diese können am Ende dann schwache oder starke, gelegentlich auch entscheidende Evidenz für oder gegen das Vorliegen eines Sachverhaltes geben.

In der EBM geht es vor allem um Evidenz für die *Zweckmäßigkeit* (§ 70 SGB V) einer bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Intervention. Zweckmäßigkeit ist mehr als Wirksamkeit. Jene enthält ausdrücklich eine Zielorientierung; diese behauptet allein eine meßbare Änderung. Eine diagnostische Maßnahme wird Befunde erbringen, eine therapeutische möglicherweise Veränderungen induzieren. Ob diese uns aber dem diagnostischen oder therapeutischen Ziel näherbringen, ist eine zweite Frage.

In der EBM geht es damit um Evidenz für dreierlei:

- für die Zweckmäßigkeit von Interventionen, sie sollen zielführend sein;
- für die Stärke ihrer Effekte, d.h. um wieviel bringen sie uns dem Ziel näher und grundlegender noch
- um Belege dafür, daß es diese Interventionen waren, die uns dem Ziel wesentlich nähergebracht haben, daß die Effekt nicht nur zufällig, durch Verzerrungen („biases“) oder durch irgendwelche Mitursachen („confounding“) hervorgebracht wurden.

Dafür müssen empirische Belege präsentiert werden. Man kann Zweckmäßigkeit nicht nur behaupten, schon gar nicht auf der Basis der grundsätzlich begrenzten und in aller Regel unkontrollierten eigenen klinischen Erfahrung. Dies Grundverständnis drückt sich in zwei Definitionen von EBM aus, einer bescheidenen und präzisen aus dem Dictionary of Epidemiology von Last (6) und einer aufwendigeren von Sackett et al (7). Last definiert sie als „the process of finding relevant information in the medical literature to address a specific clinical problem; the application of simple rules of science and common sense to determine the validity of information; the application of the information to the clinical question. In short, patient care based on evidence derived from the best available („gold standard“) studies“.

Sackett et al (7) umschreiben EBM als „the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integration individual clinical expertise

with the best available external clinical evidence from systematic research... By best available external evidence we mean clinically relevant research, often from basic sciences of medicine, but especially from patient centred clinical research...“.

Zusammengefaßt: Evidenz in der Grundlagenforschung resultiert aus der theoretischen Schlüssigkeit ihrer Ergebnisse, sie hilft uns, Fragen vom Warum-Typ zu beantworten. Welche ätiologischen Faktoren, welche Pathomechanismen haben auf welche Weise zu diesem klinischen Bild geführt. Die klinische Beobachtung ermöglicht uns, Beschwerden und Befunde zu unterscheiden und zu messen und mit diesen Elementen die erwähnten klinischen Bilder zu zeichnen und wiederzuerkennen. Evidenz resultiert aus der konsensuellen Wahrnehmung dessen, was im klinischen Detail oder in komplexer Gestaltform vorliegt. Dieser klinische Blick kann gelehrt und gelernt werden. Er erweitert ein allgemeinmenschliches Vermögen. Evidenz im Sinne der klinisch-evaluativen Forschung ergibt sich nur nach der skeptischen und diskursiven Prüfung von Befunden, wie sie heute vor allem in wissenschaftlichen Publikationen vorgelegt werden, in Originalien, Übersichten und Metanaylsen. Sie haben ihre Basis in kontrollierten klinischen oder bevölkerungsbezogenen Studien teils beobachtenden, oft experimentellen Charakters. Zusätzlich müssen ihre Befunde nach einem Begutachtungsprozess veröffentlicht sein und eine oft weltweite kritische Diskussion auch in Editorials und Leserbriefen überstanden haben. Es ist dieser mehrstufige und vor allem öffentliche Diskurs, der unseren Typ von „demokratischer“ Evidenz von dem unterscheidet, was die sogenannten Erfahrungsheilkunden und besonderen Therapierichtungen mehr verbergen als enthüllen.

3. Geschichte und Kontext der Evidence-gestützten Medizin

Der Begriff EBM selbst hat anscheinend keine abgrenzbare Geschichte (Sackett, pers. Mitteilung). Die Entwicklung ihrer Ziele und Methoden läßt sich in unserer Zeit bis an den Anfang der 70er Jahre und geographisch in die Zentren der klinischen Epidemiologie in den USA und Kanada zurückverfolgen. Sie scheint uns Teil einer weiteren Bewegung, die der ehemalige Herausgeber des New England Journals of Medicine, Arnold S. Relman unter der Überschrift „Assessment and Accountability“

als eine weitere, die dritte Revolution in der medizinischen Versorgung bezeichnet hat (8). Epstein hat dafür den griffigen Begriff „outcomes movement“ gefunden (9). Diese Bewegung ist Teil dessen, was soziologisch Rationalisierung der Weltbeherrschung durch Wissenschaft und Technik genannt worden ist. Dieses Thema hat Max Weber ein Leben lang beschäftigt. Dabei meint Rationalisierung nicht nur die Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven, sondern auch die von Vernunftreserven. Als vernünftig gilt heute, was zweckmäßig ist, also nachweislich zum Ziel führt. Im Mittelpunkt steht Zweckrationalität.

Interessanterweise hat die EBM eine europäische Frühgeschichte: Offensichtlich begann sie zuerst in Großbritannien um 1780 herum; Frankreich folgte etwa 50 Jahre später (10). Damals wurde in diesen Ländern das Programm der "medical arithmetic" bzw. der "méthode numérique" entwickelt. Wie der Medizinhistoriker Tröhler weiter darstellt, wurde diese Methodologie der Beobachtung und des Experiments rasch wieder aus der Klinik verdrängt und fand als "medical statistics" eine bleibende Heimat nur im Bereich von Sozialhygiene und Public Health. In Großbritannien wurde auch eine der ersten kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Schon 1753 veröffentlichte James Lind die Ergebnisse seines Versuchs, den Skorbut mit Orangen und Zitrone zu behandeln (11,12). Bemerkenswerterweise war es in unserem Jahrhundert - 1948 - wieder das Vereinigte Königreich, in dem der randomisierte klinische Versuch (von Sir Austin Bradford Hill) sozusagen wiederentdeckt wurde (13). EBM ist vom Briten Grimley Evans als eine "reformierte und neu gestaltete Manifestation der Religion des englischen Empirizismus" bezeichnet worden, "in der die moderne westliche Medizin geboren und aufgezogen wurde" (14)

In Deutschland läßt sich das, was man heute als klinische Epidemiologie bezeichnet (15-18), wenigstens bis 1932 zurückverfolgen. In diesem Jahr erschien die erste Auflage der "Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung" aus der Feder von Paul Martini (19), dem späteren Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bonn. Es war ein Buch aus der Klinik für die Klinik - eine bemerkenswerte Parallele zur heutigen Situation: David Sackett und viele seiner Kollegen entwickeln klinische Epidemiologie und EBM als Kliniker, in ständigem

Kontakt mit Patienten und ihren Problemen. Im Vorwort zur zweiten Auflage 1945 schreibt Martini: "Wer eine besondere Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung für nötig erklärt, hält offenbar die einfache ärztliche Erfahrung für unzureichend." Und genau hier liegt der zweite und wesentliche Ansatzpunkt der EBM, sie ist grundsätzlich skeptisch. Sie rechnet mit der menschlichen Neigung, sich und andere zu täuschen, von der auch Ärzte und Ärztinnen nicht ausgenommen sind.

4. Empirische Evidenz und theoretische Plausibilität

Die „einfache klinische Erfahrung“ gibt also nicht ausreichende Evidenz im Sinne der EBM. Gleiches gilt für die theoretische Erklärung und ihre noch blässere Schwester, die theoretische Plausibilität. Weil dies so ist, haben wissenschaftlich orientierte Mediziner äußerst gereizt auf die jüngste Änderung von § 135 (1) SGB V reagiert. Er heißt jetzt: „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen... zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn... (bestimmte Gremien) in Richtlinien ... Empfehlungen abgegeben haben über die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit... nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse *in der jeweiligen Therapierichtung...*“. Diese letzten vier Wörter sind eingefügt worden, angeblich, um noch weitergehende Wünsche abzuwehren. Offensichtlich zielen sie auf die sog. „besonderen Therapierichtungen“ (§ 2 SGB V), bei uns v.a. die Homöopathie, die anthroposophische Medizin und die Phytotherapie. Es bleibt abzuwarten, wohin die Neufassung von § 135 SGB V und die Rechtsprechung uns führen werden. In allerjüngsten Entscheidungen des BSG ist der Wille spürbar, am Kriterium der Zweckrationalität festzuhalten und dies so empirisch zu interpretieren, wie es die EBM tut.

Damit dürfte es jetzt und in Zukunft nicht ausreichen, allein auf die theoretische Plausibilität bzw. Erklärung eines diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens abzuheben. Schon Todd (20) hat es 1979 für einen Fehler der Medizin („errors of medicine“) gehalten, „devising remedies from theory and assuming they *must* be effective“. Daran läßt sich die interessante Frage knüpfen, ob die für ein Verfahren

gefundene empirische Evidenz denn für sich genommen ausreicht oder ob man sie notwendigerweise noch theoretisch erklären können muß, um unser klinisches Handeln zu rechtfertigen. Damit kehren wir noch einmal zum Streit um die sog. besonderen Therapierichtungen zurück. Was wäre, wenn es Daten aus kontrollierten Studien gäbe, die etwa die Homöopathie als ein in bestimmten Situationen wirksames Verfahren erweisen würden?

Gerne wird von naturwissenschaftlich ausgebildeten Medizinem darauf hingewiesen, daß Homöopathie und anthroposophische Medizin nicht wirken könnten, weil ihre Theorien falsch seien. Dagegen ist ausdrücklich zu sagen: wenn EBM und die ihr zugrunde liegende Rationalität und Methodenlehre gelten, dann gelten sie allgemein, ganz gleich, ob wir mit der Theorie z.B. einer Behandlungsweise einverstanden sind oder nicht. In der EBM streiten wir nicht um die Theorien von Interventionen, sondern um empirische Belege für ihre Zweckmäßigkeit. Es geht um die Frage: sind die Interventionen unter kontrollierten Bedingungen zielführend und wirksam? Ist dies z.B. für eine bestimmte Therapieform nach den Ergebnissen klinischer Studien zu bejahen, dann handelt es sich um eine, wie Martini gesagt hat „rationale und reale“ Therapie, - zweckrational im Hinblick auf ihre Finalität - auch wenn wir sie kausal nicht befriedigend begründen können. Natürlich ist sofort zuzugeben, daß viele therapeutische Experimente gleichzeitig als Prüfungen der ihnen zugrunde liegenden Theorien aufgefaßt werden können.

Ein aktuelles Beispiel: ist die Hypercholesterinämie ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung und den Myokardinfarkt, dann sollte eine medikamentöse Senkung des Cholesterinsspiegels einen präventiven Effekt haben. Dies ist vor kurzem in der sog. West of Scotland Coronary Prevention Studie gezeigt worden (21); ihre Ergebnisse können also als Beleg für die Cholesterin-Hypothese der KHK-Entstehung angesehen werden. Wäre es aber gänzlich undenkbar, daß das hier eingesetzte Pravastatin, sagen wir, zusätzlich eine antibiotische Wirkung gegen Chlamydien aufweist? Ließe sich dies zeigen, dann wäre eine andere ätiologische Hypothese der KHK gestützt, und zwar ohne daß den gezeigten empirischen Wirkungen der Therapie irgend ein Abbruch getan wäre. Einen solchen

Erklärungswechsel haben wir vor einiger Zeit bei der Wismut-Therapie der Ulcuskrankheit erlebt.

Schließlich gibt es etwa in der Rheumatologie und Gastroenterologie eine Reihe von Medikamenten, die unter möglicherweise falschen, jedenfalls bis heute nicht bewiesenen Theorien ins therapeutische Arsenal aufgenommen wurden. Ein gemeinsames Beispiel gibt das Sulphasalazin. Es wurde Ende der vierziger Jahre in Schweden synthetisiert; sein Sulfonamidanteil richtete sich gegen das damals schon vermutete, bis heute aber nicht gefundene bakterielle Agens der rheumatoiden Arthritis. Sulphasalazin ist heute in mehreren europäischen Ländern das führende Basistherapeutikum, nach wie vor ohne befriedigende pathophysiologische Begründung. Wollten Ärzte ab morgen nur noch das tun, was jeder theoretischen Prüfung standhält, dann wäre die Medizin um viele wirksame Verfahren ärmer - ganz abgesehen davon, daß wir uns dann erst über den Bereich der als gültig zu akzeptierenden Theorien einigen müßten. Protagonisten der EBM begegnen allen theoretischen Präokkupationen mit mildem Spott. Besonders elegant formuliert finden wir ihn in dem folgenden Kommentar eines Anonymus: „it’s all very well in practice, but will it work in theory?“ (22).

5. Klinische Erfahrung, Informationsdefizite und EBM

In der klinischen Praxis werden viele Entscheidungen „ad hoc“ und oft unter Zeitdruck auf der Grundlage einer schwer zu definierenden *klinischen Erfahrung* des einzelnen Arztes getroffen. Auch bei ausgewiesenen Klinikern hat diese notwendigerweise auch intuitive oder gar irrationale Aspekte: viele Routinen werden nicht mehr hinterfragt, die Zurückhaltung, neue Methoden und Therapien einzusetzen, wächst erwiesenermaßen mit dem zeitlichen Abstand zum Examen, publizierte Leitlinien und Konsensuskonferenzen (mit all ihren inhärenten Problemen) werden als Kochbuchmedizin abgetan. Positiv macht sich klinische Erfahrung beispielsweise in einem oft effizienten, nicht unbedingt systematischen Weg zur Diagnose bemerkbar oder auch in der einfühlsamen Rücksicht auf die jeweilige Situation und Psychologie des individuellen Patienten.

Die Protagonisten der EBM hinterfragen den unschätzbaren Wert dieser im Umgang mit vielen Patienten und klinischen Bildern erworbenen Erfahrung keineswegs, beharren aber auf der Notwendigkeit der Ergänzung durch *externe Evidenz*. Die individuellen ärztlichen Entscheidungen brauchen das Korrektiv durch die Datenlage in der medizinischen Literatur. Die Berufung auf den klinischen Lehrer, Tradition und ähnliche Argumente zählt nicht. Es geht also, wie Sackett et al. es 1996 definiert haben (7), um die Integration von individueller klinischer Expertise mit der besten externen Evidenz, keine von beiden alleine ist eine hinreichende Basis für zweckorientiertes klinisches Handeln.

Dies mag banal klingen, ist aber schon auf den zweiten Blick recht problematisch. Zum einen erfordert es hervorragende klinische Urteilskraft, die komplexe Patientensituation richtig einzuschätzen und die für diesen Fall relevanten Fragen an die Literatur zu stellen. Zum anderen besteht durch die schlicht unübersehbare Fülle an medizinischer Literatur ein quasi systemimmanentes Informationsdefizit durch Überlastung. Medizinische Lehrbücher bilden zwar immer noch eine wesentliche Informationsquelle für den Lernenden, sind aber beim Erscheinen zum Teil schon veraltet und naturgemäß in der Darstellung den subjektiven Meinungen der Autoren verpflichtet. Publierte Expertenmeinungen dissoziieren bisweilen kräftig von der publizierten Datenlage (23), daher sind Stellungnahmen auch von anerkannten Meinungsführern nicht immer stichhaltig und literaturkonform. Das Studium allein der allerwichtigsten medizinischen Zeitschriften würde das Lesen (und mentale Speichern) von etwa 19 Artikeln täglich erfordern (24). Klassische Übersichtsartikel sind meist aktueller, entbehren aber oft konkrete Angaben über das Vorgehen bei der Literatursuche, treffen eine subjektive Auswahl und unterliegen offenbar einem ungeahnt gravierenden Bias durch verinnerlichte Verpflichtungen der Autoren gegenüber ihren Sponsoren (25). Die begrenzte Effektivität der naturgemäß punktuellen Ärztefortbildung auf freiwilliger Basis in Seminaren unterschiedlicher Provenienz und Lokalisation ist schon an den im Vergleich zur Arztdichte meist spärlichen Besucherzahlen erkennbar, von der Problematik eines direktiven Sponsoring durch manche pharmazeutische Firmen ganz zu schweigen. Die Schwierigkeit, durch Konferenzen ärztliches Verhalten effektiv zu verändern, wurde

kürzlich in einer Metaanalyse relevanter Studien dokumentiert (26). Eine formelle Fortbildungsverpflichtung des klinisch tätigen Arztes - etwa im Rahmen einer regelmäßigen Nachzertifizierung einer einmal erworbenen Qualifikation - würde die Verhältnisse vermutlich verbessern, bedürfte aber gravierender Veränderungen unseres Weiter- und Fortbildungssystems.

Jeder wird sofort zustimmen, daß ein lebenslanges Lernen erforderlich ist, - aber der Einzelne ist überfordert beim verzweifelten Versuch, mit der rasanten Entwicklung Schritt zu halten. Die Gesamtzahl aller bisher durchgeführten kontrollierten Therapiestudien, d.h. der einzig experimentell wirklich abgesicherten klinischen Wissensbasis, wird auf zwischen 250 000 und 1000 000 geschätzt. Darüberhinaus müssen u.a. zahllose Artikel über neue diagnostische Tests, prognostische Faktoren sowie zur Epidemiologie und Pathophysiologie des jeweiligen Fachgebietes kritisch gelesen, beurteilt und dann in ihren Konsequenzen auch tatsächlich am Patienten umgesetzt werden.

Dies ist nicht nur in der durchschnittlichen Lesezeit von Medizinern, nämlich maximal 1-2 Stunden pro Woche, nicht zu machen, sondern es würde auch enthusiastische Universitätsbibliothekare überfordern. Die Wissenschaft der EBM bietet nicht mehr und nicht weniger, als diese (Informations-)lücken zu erkennen und schrittweise zu schließen, und zwar im unmittelbaren Kontext der Patientenversorgung.

6. EBM in der konkreten Anwendung

Um zu einer rationaleren Medizin im Sinne der EBM zu gelangen, muß die *fundierte* Wissensbasis mühsam geschaffen und Schritt für Schritt erweitert werden. Die wichtigsten Schritte sind folgende:

- Formulierung der relevanten und beantwortbaren klinischen Fragen
- Suche nach der besten Evidenz
- Kritische Evaluation der gefundenen Evidenz

- Beurteilung der Anwendbarkeit der validen Evidenz auf die jeweilige klinische Situation

Eine gut formulierte klinische Frage besteht in der Regel aus vier Elementen, nämlich dem patientenorientierten Problem (z.B. Remissionserhaltung bei M. Crohn unmittelbar nach Resektion), einer Intervention (z.B. Medikation mit Mesalazin), einer Alternative (z.B. Placebo bzw. keine Therapie) und einem relevanten Endpunkt (z.B. klinisches Rezidiv). Prinzipiell kann sich die Frage ebensogut auf Therapiealternativen wie diagnostische Tests, Fragen zur Ätiologie eines Beschwerdebildes, Differentialdiagnosen, Prognose oder Prävention beziehen. Der rationale Aspekt von EBM beruht ganz wesentlich auf der Rationalität der konkreten, einzelnen, klinisch relevanten Frage. Die richtige(n) Frage(n) zu formulieren ist schwierig und muß geübt werden, die Komplexität einer klinischen Situation darf nicht als Ausrede dienen für chaotisches Denken.

Der nächste Schritt ist die Suche nach der *besten* Evidenz. Hierzu sollte zunächst eine geeignete Quelle identifiziert werden, die bei neueren diagnostischen Tests oder Therapien kaum aus Lehrbüchern bestehen wird. Diese sind nicht nur mit ihrem Erscheinen obsolet, sondern auch in unterschiedlicher Qualität indexiert. Eine Alternative sind aktuelle Übersichtsarbeiten klassischen Stils, am besten schneiden allerdings zweifellos die neuen elektronischen Medien ab. Während Internet-Suchmaschinen wie Netscape oder Webcrawler etc. für konkrete medizinische Fragestellungen kaum geeignet sind und regelhaft in die Irre führen, sind umfangreiche Datensammlungen wie Medline (Silverplatter) oder Embase über Internetzugang oder CD-ROM sehr viel hilfreicher. Trotzdem ist auch beispielsweise die bekannteste medizinische Datenbasis, Medline, noch alles andere als optimal, weil etwa die Hälfte aller relevanten Studien nicht erfaßt wird. Eine in unseren Augen erstklassige Basis ist die vierteljährlich aktualisierte Cochrane Library auf einer CD-ROM mit der Database of Systematic Reviews, der Database of Abstracts of Effectiveness, dem Cochrane Controlled Trials Register mit über 150 000 kontrollierten Studien einschließlich deren Abstracts sowie dem Cochrane Review Methodology Database.

Die Cochrane Collaboration ist ein erst 1993 gegründeter internationaler Zusammenschluß von Medizinern, die sich dem Zusammenführen von Daten

klinischer Studien als Grundlage *systematischer Reviews* widmen. Die Idee stammt von Archie Cochrane, einem britischen Epidemiologen, der bereits 1972 auf das oben erwähnte Informationsdefizit hinwies und den Lösungsvorschlag systematischer, periodisch aktualisierter Reviews durch Expertengruppen machte. Die Datenerfassung erfolgt durch freiwillige Enthusiasten, die mittels Handsuche ein durch die Cochrane Zentrale zugeteiltes Journal sichten und alle dort erschienenen randomisierten klinischen Studien erfassen. Durch die Zusammenarbeit auf internationaler Ebene werden zahlreiche nicht-englischsprachige Zeitschriften berücksichtigt, die bei den großen Datenbanken wie Medline teilweise verloren gehen. Die Cochrane Collaboration arbeitet eng mit Medline und Embase zusammen um Datenmaterial auszutauschen bzw. besser zu indexieren. Es bestehen auch erste Kontakte mit der pharmazeutischen Industrie zur Erfassung nicht-publizierter kontrollierter Studien, um den „Publication Bias“ zu minimieren. Der wichtigste Aspekt ist allerdings die Erstellung systematischer Reviews mit Metaanalysen der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studien durch Collaborative Review Groups. In der Gastroenterologie bestehen solche Cochrane Arbeitsgruppen beispielsweise für entzündliche Darmkrankheiten, Mukoviszidose und hepatobiliäre Erkrankungen, weitere Gruppen formieren sich derzeit. Einzelne Cochrane-Reviews wie beispielsweise derjenige über Cyclosporin bei M. Crohn (in Vorbereitung) beruhen nicht nur auf den publizierten Daten, sondern können mit dem Einverständnis der Autoren auf die Originaldaten zurückgreifen. Sobald eine neue, relevante Studie erscheint, wird die Metaanalyse ergänzt und nach Bedarf revidiert.

Im Rahmen dieser Arbeiten werden die gefundenen kontrollierten Studien auf ihre Qualität beurteilt und zwar nach definierten Kriterien (27). Diese Evaluation verhindert, daß Studien mit schwerwiegenden Fehlern in die Metaanalysen mitaufgenommen werden. Dabei wird bei Therapiestudien u.a. auf folgende Kriterien Wert gelegt:

- war die Studie randomisiert?
- wurden alle in die Studie aufgenommenen Patienten auch in die endgültige Auswertung einbezogen und entsprechend der Randomisation analysiert?
- waren Patienten und Ärzte tatsächlich „blind“?

- wurden alle Patienten, abgesehen von der Intervention, gleich behandelt?
- waren die Patientengruppen zu Beginn der Studie vergleichbar?

Auch diese schlichten Anforderungen erscheinen auf den ersten Blick banal. Allerdings waren in einer Auswertung deutschsprachiger randomisierter, kontrollierter Studien 54% nicht doppelblind, bei 84% wurde die Art der Randomisation nicht beschrieben und nur bei 16% aller Studien lag die Abbruchrate dokumentiert unter 10% (28). Um diese Defizite zu vermeiden, wurde das CONSORT Statement vorgelegt (29), das mittels einer an Autoren und Editoren gerichteten Checkliste von relevanten Kriterien die Publikation von kontrollierten Studien verbessern soll. Natürlich ist der einzelne Arzt auf der Suche nach validen Studien bei dieser Evaluation oft überfordert und somit gezwungen, sich auf die Auswertung und Beurteilung von Experten zu verlassen. Ein wichtiges Kriterium der Metaanalyse ist schließlich die Untersuchung der gefundenen validen Studien auf Heterogenität, sei sie statistischer, methodologischer oder klinischer Natur. Die Cochrane Vorschriften zu dieser Auswertung sind allerdings völlig offengelegt und im Cochrane Collaboration Handbook für jeden im Internet einsehbar (<http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/handbook/default.htm>).

Der nächste Schritt ist die Klärung der Frage, ob die gefundene und evaluierte Evidenz tatsächlich auf den fraglichen Fall anwendbar ist. Genauer gesagt lautet die richtige Frage, da nur selten ein Patient die identischen Einschlusskriterien einer relevanten Studie erfüllen wird: ist der Patient tatsächlich so verschieden von jenen in der Studie, daß die Ergebnisse *nicht* auf ihn anwendbar sind? Dabei spielt vor allem biologisches Verständnis und vielleicht auch ein wenig Common Sense eine Rolle, sowie *klinische Erfahrung*. Auf dieser Stufe kommt es also zur Integration mit der *externen Evidenz*. Wenig triftig ist in der Regel eine Subgruppenanalyse, da diese (nicht prospektiv geplanten oder durch kleine Fallzahlen kompromittierten) Ergebnisse dem Test der Zeit selten standhalten. Der heikle Punkt ist allerdings die Überlegung, inwieweit der Patient dann tatsächlich von der Intervention profitiert. Dies ist abhängig von seinem persönlichen Risiko (patient estimated event rate, PEER), das übrigens abweichend von dem Risiko der Kontrollgruppe der Studie geschätzt werden kann, der relativen Risikoreduktion (RRR) und „number needed to treat“ NNT (= 1/absolute

Risikoreduktion). Diese NNT liegt beispielsweise für die o.g. Situation der Rezidivprophylaxe bei M. Crohn nach Resektion bei 7,6 (30).

7. Probleme und Widersprüche in der EBM

Die EBM hat in ihrer kurzen Geschichte erhebliche Kritik auf sich gezogen, diese ist - besonders in Großbritannien - auch schrill geworden (cf. Themenheft des Journal of Evaluation in Clinical Practice No.2 1997). Auf Einzelheiten wurde an anderer Stelle eingegangen (31,32). Heute möchten wir uns mit vier aktuellen Problemen und Widersprüchen von EBM beschäftigen.

1. EBM arbeitet für die pragmatisch aufgefaßte Zweckrationalität der klinischen Medizin. Nun gibt es aber Leistungsansprüche an die Medizin und an jeden klinisch Tätigen, die weit darüber hinausgehen. Wir meinen den Anspruch auf eine „humane Krankenbehandlung“ (§ 70 SGB V). Schon Naunyn hat in der eingangs zitierten Arbeit darauf hingewiesen, daß „Humanität und Pietät (den Ärzten) enge Grenzen“ setzen. Ganz offensichtlich reichen die Mittel der EBM nicht, um die humane Qualität der medizinischen Versorgung zu dokumentieren und zu sichern. Dagegen eignen sich ihre Techniken bestens, die Effizienz, also die Kosten-Nutzen-Relation medizinischer Verfahren zu kontrollieren. Zweckrationalität wird von Wertrationalität unterschieden werden müssen; sie kann diese nicht ersetzen.

2. EBM konzentriert sich i.A. besonders auf das, was in der angloamerikanischen Literatur „efficacy“ genannt wird, den Wirksamkeitsnachweis unter streng kontrollierten aber auch höchst artifiziellen Studienbedingungen. Dies gilt ganz besonders für die Cochrane Collaboration, die sich in der therapeutischen Bewertung allein auf randomisierte klinische Studien stützt. Vernachlässigt wird damit die Beurteilung der sog. „effectiveness“, der Wirksamkeit von Verfahren unter Alltagsbedingungen. Wir brauchen also auch Daten aus sog. Anwendungsbeobachtungen, besonders dann, wenn wir den Alltag der gesundheitlichen Versorgung beobachten und optimieren wollen. Hierzu sollten wir den Aufbau von krankheitsspezifischen Registern vorantreiben.

3. EBM ist im wesentlichen reproduktiv; sie zeigt uns, wie wir unsere klinische Praxis auf der Basis des weltweit existierenden Wissens rationalisieren können. EBM schafft kein im eigentlichen Sinne neues Wissen. Sie sorgt, in anderen Worten, für eine Medizin des gehobenen Durchschnitts, der mittleren Wahrscheinlichkeiten. Dies ist sicher den heute zu beobachtenden Unterschieden der Versorgungsqualität, etwa zwischen benachbarten Regionen oder Krankenhäusern vorzuziehen. Wir müssen, wieder nach § 70 SGB V, eine bedarfsgerechte und gleichmäßige Versorgung gewährleisten. Andererseits werden sich nicht alle Kliniker und Patienten mit diesem Durchschnitt zufrieden geben. Beide Seiten sind oft genug daran interessiert, das Unwahrscheinliche, das schier Unmögliche zu verwirklichen. Wo ist dafür in der EBM Platz, wie fördert sie diese Motivation? Ganz offensichtlich ist EBM besser geeignet, Veraltetes und Überflüssiges zu identifizieren, also im Bereich minderer Versorgungsqualität zu regulieren. Sie wird darauf achten müssen, den Spielraum für das Unmögliche und Unerwartete zu erhalten und zu fördern.

4. Die Praxis von EBM führt nicht zu widerspruchsfreien Lösungen. EBM ist keine Panacea. Es gibt in der medizinischen Praxis nicht nur zahlreiche Grauzonen (33), d.h. Handlungs- und Entscheidungsbereiche, für die wir (noch?) keine Evidenz haben. Es gibt auch offene Widersprüche: zwischen einzelnen Studien, zwischen verschiedenen Übersichtsarbeiten (34), zwischen Metaanalysen und sog. Megatrials (35) sowie zwischen Metaanalysen und Konsensuskonferenzen (30,36). Jeder der bei Konsensuskonferenzen aktiv mitgearbeitet hat weiß, wie ausgedehnt diese Grauzone ist.

8. Aktuelle Aufgaben

EBM hat in vielen Ländern in Europa und Nordamerika Fuß gefaßt, zuletzt auch in den USA. Hier hat das U.S. Department of Health and Human Services gerade 12 Evidence-Based Practice Centres und ein „National Guideline Clearinghouse“ eingerichtet. Diese werden, wie entsprechende Zentren in Großbritannien, dafür sorgen, die Kenntnisse, Fertigkeiten und Haltungen zu verbreiten, ohne die EBM nicht existieren kann. Was kann, was sollte in der BRD geschehen?

Hier käme es darauf an, verschiedene nebeneinander existierende Entwicklungen für sich zu fördern und sie in eine Konvergenzbewegung zu bringen.

Im einzelnen stehen an:

1. Die Förderung der klinisch-evaluativen Forschung und ihrer Methodenlehre, der klinischen Epidemiologie. Hierfür werden die jüngsten Ausschreibungen des BMBF bedeutsam sein, einerseits zur Förderung von Koordinierungszentren für klinische Studien an einzelnen Fakultäten, zum anderen zur Förderung von nationalen Kompetenznetzwerken zur Optimierung der Versorgung von ausgesuchten Erkrankungen.
2. Die Förderung der EBM aus der Klinik für die Klinik. Wir brauchen dringend klinische Abteilungen und Kliniker/Klinikerinnen, die sich mit den Methoden und Techniken der EBM vertraut machen, sie im Rahmen von Modellvorhaben und Praxisprojekten prüfen, auf unsere Verhältnisse anpassen und für uns weiterentwickeln.
3. Die Festigung und Fortentwicklung des gerade in Freiburg gegründeten deutschen Cochrane Centres. Es ist bedauerlich, daß sich an dieser Bewegung bisher kaum deutsche Kliniker oder Methodiker beteiligt haben. So gibt es etwa unter deutschen Gastroenterologen bisher nur einen einzigen, der sich aktiv mit Handsearch (übrigens der Z. Gastroenterologie) im Rahmen der Cochrane-Gruppe beteiligt. EBM und verwandte Bewegungen spielen sich noch weitgehend ohne deutsche Beteiligung ab. Dies muß und kann sich ändern.
4. Die Weiterentwicklung von klinischer Qualitätssicherung, u.a. durch evidenzgestützte Leitlinien. Hier sind in letzter Zeit umfangreichere Aktivitäten der Fachgesellschaften im Schoße der AWMF zu verzeichnen. Wenige der bisher vorgelegten Leitlinien entsprechen den methodischen und qualitativen Vorgaben, die sonst auf der Welt gelten. Es ist daher erfreulich, daß die Bundesärztekammer gerade Leitlinien für die Entwicklung von Leitlinien entwickelt hat und die zentrale Zertifizierung von Leitlinien plant.
5. Schließlich müssen Konzepte und Methoden von EBM auch für die Weiterentwicklung des Leistungskatalogs der Gesetzlichen Krankenversicherung genutzt werden. Wir müssen uns entschieden und deutlich gegen alle Versuche stellen,

von einem einheitlichen Bewertungsmaßstab klinischer Leistungen abzurücken und die wissenschaftliche Bewertung medizinischer Verfahren (Health Care Technology Assessment) zu hintertreiben. Wenn die Ansprüche von EBM gelten, dann gelten sie für alle Leistungsbereiche der Medizin, auch für die sog. besonderen Therapierichtungen. Die Methodologie der evaluativen klinischen Forschung gilt für alle Therapierichtungen oder sie gilt nicht. Wir sehen keine Argumente, die irgendwelche Sonderwege der Erkenntnis rechtfertigen würden.

Es ist noch ein langer Weg, bis aus den genannten fünf Elementen ein haltbares EBM-Netzwerk gewebt ist. Es muß noch viel Überzeugungsarbeit geleistet werden bis das Konzept der EBM zu einer (noch) rationaleren Medizin führt und im klinischen Alltag breite Anwendung findet. Schließlich muß sich die EBM ihren eigenen Kriterien unterziehen und für sich selbst den Wirksamkeitsnachweis erbringen.

9. Literatur

1. **Naunyn B:** Aerzte und Laien. In: Deutsche Revue, 30. Jg. (1905) 343-355
2. **Hiatt H, Goldman L:** Making medicine more scientific. In: Nature 371 (1994) 100
3. **Smith R:** The scientific basis of health services. In: BMJ 311 (1995) 961-962
4. **Nieschlag E:** Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Springer, Berlin (1996) 1-9
5. **Feinstein AR:** Clinimetrics. Yale University Press, New Haven (1987)
6. **Last J (ed):** A dictionary of epidemiology . 3rd ed., Oxford University Press, New York, Oxford, Toronto (1995) 74
7. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA et al:** Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. In: BMJ 312 (1996) 71-72
8. **Relman AS:** Assessment and accountability. The third revolution in medical care. In: New Engl J Med 319 (1988) 1220-1222
9. **Epstein AM:** The outcomes movement - will it get us where we want to go? In: New England J Med 232 (1990) 266-270
10. **Tröhler U:** To improve the evidence of medicine: Arithmetic observation in clinical medicine in the eighteenth and early nineteenth centuries. In: Hist Phil Life Sci 10, suppl (1988) 31-40

11. **Lind J:** The most promising treatments for scurvy. In: Pocock SJ: Clinical trials. Wiley & Sons, Chichester, New York (1983) p. 14
12. **Winau R:** Vom kasuistischen Behandlungsversuch zum kontrollierten klinischen Versuch. In: Helchen H, Winau R (Hrsg.): Versuche mit Menschen in Medizin, Humanwissenschaft und Politik. de Gruyter, Berlin (1986)
13. **Vandenbroucke JP:** A short note on the history of the randomized controlled trial. In: J Chron Dis 40 (1987) 985-987
14. **Evans JG:** Evidence-based and evidence biased Medicine. In: Age and Ageing 24 (1995) 461-463
15. **Sackett D:** Clinical Epidemiology. In: Am J Epidemiol 89 (1969) 125-128
16. **Feinstein AR:** Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Saunders, Philadelphia (1985)
17. **Spitzer WO:** Clinical Epidemiology. In: J Chron Dis 39 (1986) 411-415
18. **Holle R:** Klinische Epidemiologie - Versuch einer Standortbestimmung aus der Sicht der Medizinischen Biometrie. In: Kunath H, Lochmann U, Straube R et al (Hrsg.): Medizin und Informatik. 39. Jahrestagung der GMDS und DAE in Dresden 1994. MMV Medizin Verlag, München (1994)
19. **Martini P:** Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Springer, Berlin (1932)
20. **Todd JW:** The errors of medicine. In: Lancet, March 1970, 665-670
21. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al:** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. In: New Engl J Med 333 (1995) 1301-1307
22. **Chalmers I:** What do I want from health research and researchers when I am a patient? In: Brit Med J 310 (1995) 1315-1318