

Kapitel 20

Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien

Im letzten Kapitel wurde das Prinzip der Metaanalyse aus wissenschaftlicher Sicht erläutert. Während man mit einer wissenschaftlichen Untersuchung zum Thema XYZ nur genau dieses Thema beleuchtet, also quasi ein einzelnes Mosaiksteinchen bearbeitet, kann man sich über eine Metaanalyse einen Überblick verschaffen, bei dem die Bedeutung verschiedener Therapie- oder Diagnoseverfahren miteinander verglichen werden kann. Erst hieraus ergibt sich, welche Praxisrelevanz ein Verfahren hat.

Die evidenzbasierte Medizin (EbM) hat den Anspruch, das aus der Sicht des Patienten bestmögliche Diagnose- und Therapieverfahren zur Anwendung zu bringen. Aus diesem Anspruch heraus ist die EbM weit mehr als nur eine zusätzliche Stimme im vielstimmigen Chor wissenschaftlicher Meinungsvielfalt. Die Anwendung der evidenzbasierten Medizin führt tatsächlich dazu, dass Medizin anders praktiziert wird als bisher. Das wird das Thema dieses Kapitels sein.

„Evident“ bedeutet in Deutschen normalerweise soviel wie offensichtlich oder augenscheinlich, wohingegen „evidence“ im Englischen „Beweis“, „Hinweis“ oder „Beleg“ bedeutet. Die evidenzbasierte Medizin folgt dem Prinzip, alles auf den Prüfstand zu stellen, insbesondere alles, was evident oder selbstverständlich zu sein scheint. Der Wortstamm „Evidenz“ im Begriff evidenzbasierte Medizin ist deshalb im Sinne des englischen Begriffes evidence, also Beleg oder Nachweis, zu verstehen.

Jedenfalls besteht das Credo der EbM darin, dass auch die selbstverständlich gewordenen Gepflogenheiten auf ihre therapeutische Berechtigung hin überprüft werden müssen.

Forschung ist teuer und jedes Forschungsgebiet benötigt eine institutionelle Struktur und Grundfinanzierung. Nur mit Ehrenamtlichkeit ist es nicht getan. Die traditionellen Fächer im vorklinischen und klinischen Bereich der universitären Medizin fühlen sich für den interdisziplinären Ansatz der evidenzbasierten Medizin nicht zuständig. Die EbM gehört aber auch nicht zur Grundlagenforschung, wie sie in den Max-Planck-Instituten betrieben wird, genauso wenig wie die pharmazeutische Industrie ein besonderes Interesse an der Weiterentwicklung dieser Disziplin hat. Schließlich droht hier manches gut verkäufliche Medikament bezüglich seines medizinischen Nutzens hinterfragt zu werden.

Aber dennoch ist der Stellenwert der EbM heute unumstritten. Die EbM dient nicht nur den Patienten, auch die Kostenträger und Ärzte profitieren davon, wenn

Diagnose und Therapie effizienter gestaltet werden. Die EbM entlarvt zwar viele teure Interventionen als wirkungslos, ist aber keineswegs als Instrument der Kostensenkung anzusehen, allenfalls in dem Sinne, dass nur eine wirksame Therapie ihren Preis überhaupt wert sein kann.

Aus diesem Grunde mussten eine Reihe neuer Institutionen geschaffen werden, die sich die Weiterentwicklung der EbM auf die Fahnen geschrieben haben. In Deutschland sind dies u. a. das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) und das *Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin* (DNEbM), um neben dem *Cochrane Centrum* in Freiburg nur die wichtigsten zu nennen.

Auch die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) und das *Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin* (ÄZQ) arbeiten an der Weiterentwicklung der Leitlinien und der EbM.

Vergleichbare Institutionen gibt es in vielen Industriestaaten. Die *Cochrane Collaboration* ist seit ihrer Gründung eine weltumspannende Organisation.

Die Dilemmata

Nach dem Grundsatz „Keine Wirkung ohne Nebenwirkung“ reicht es auch nicht, eine Therapie nur nach ihrer Wirksamkeit zu bewerten, sondern man muss stets auch die Nebenwirkungen im Auge behalten. Hinzu kommt, dass Wirkung und Nebenwirkung keine festen Größen sind, sondern von Patient zu Patient schwanken, sowohl was die Wahrscheinlichkeit des Auftretens als auch was die Quantität anbelangt.

Bei der Beurteilung eines Therapieverfahrens müssen deshalb mindestens zwei Maßstäbe angesetzt werden, einer für die gewünschte Wirkung und einer für die unerwünschten Wirkungen. Wenn man dies abstrahiert, kommt es auf den Abstand oder den Quotienten zwischen Wirkung und Nebenwirkung an: möglichst viel Wirkung bei möglichst wenig Nebenwirkung.

„Und weil Du arm bist, musst Du früher sterben“. In den letzten Jahren und in Zukunft wohl in noch viel stärkerem Maße spielen auch die Kosten eine Rolle bei der Therapieentscheidung. In kaum einem Land der Welt ist der Zugang zu medizinischen Leistungen so unbeschränkt, wie es in Deutschland derzeit noch der Fall ist. Aber angesichts der Überalterung der Gesellschaft und immer neuer und teurerer therapeutischer Möglichkeiten öffnet sich eine Schere zwischen dem medizinisch Machbaren und dem Finanzierbaren.

Sowohl unser Grundgesetz als auch unser Menschenbild haben bisher eine Rationierung medizinischer Leistungen in Deutschland verhindert. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass Kostengesichtspunkte bei Therapieentscheidungen zukünftig eine größere Rolle spielen werden, so dass sich für den behandelnden Arzt immer öfter das Dilemma ergeben wird, therapeutische Effektivität und Kosten gegeneinander abwägen zu müssen.

20.1 Evidenzbasierte Medizin (EbM)

Vor einigen Jahren hat die evidenzbasierte Medizin für große Aufregung gesorgt, weil ihr Ansatz vermeintlich an den Hierarchien des Medizinbetriebes gerüttelt hat.

Der Ansatz der EbM ist einerseits strikt wissenschaftlich und andererseits an den Wünschen und Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet. Beides entspricht dem traditionellen Rollenverständnis eines Arztes, so dass nicht recht verständlich ist, warum sich die EbM in der Vergangenheit diversen Anfeindungen ausgesetzt sah. Kritiker spotteten über die Kochbuchmedizin oder auch umgekehrt über die weltfremden Konzepte aus den universitären Elfenbeintürmen.

Heute ist die evidenzbasierte Medizin etabliert und man hat manchmal den Eindruck, dass alles, was sich auf die evidenzbasierte Medizin beruft, fast sakrosankt ist. Inzwischen gibt es auch *Evidence Based Nursing* und *Evidence Based Teaching* und viele Lehrbücher werben damit, die Erkenntnisse der EbM zu berücksichtigen.

Das übergeordnete Konzept heißt *Evidence Based Health Care (EBHC)* und strebt an, dass sich sämtliche Maßnahmen im Gesundheitssystem an den strengen Wirksamkeitskriterien messen lassen sollten, die für die EbM gelten. Auch sollte die Patientenorientierung der EbM auch für die anderen Bereiche des Gesundheitssystems selbstverständlich sein.

Andere Begrifflichkeiten

Die EbM hat viele neue Begriffe in die Medizin und Statistik eingeführt, um einen engeren Bezug zum Patienten herzustellen:

Positive Wirkungen werden als NNT (Number needed to treat) angegeben, Nebenwirkungen als NNH (Number needed to harm). Gerade die Wortwahl trägt dazu bei, dass der behandelnde Arzt die Wirkungen und Nebenwirkungen seines Tuns plastisch vor Augen sieht: Man stelle sich eine neue Therapie vor, die gegenüber der bisherigen Standardtherapie eine Verbesserung um fünf Prozent bedeutet: 55 % Heilung statt bisher 50 %. In der Nomenklatur der EbM bedeutet die Verbesserung eine NNT von 20, und der Arzt, der beispielsweise wöchentlich 20 Patienten mit dieser Erkrankung sieht, weiß, dass er jede Woche einen Patienten sehen wird, der nur dank der neuen Therapie zu heilen ist.

Benutzt man jedoch die herkömmliche Bezeichnung Prozent, weiß man nicht, ob die fünf Prozent als absolute oder als relative Verbesserung gemeint sind. Eine relative Verbesserung um fünf Prozent würde eine Heilungsrate von 52,5 % bedeuten. Die Prozentangabe ist eine abstrakte Größe, bei der man oft nicht genau weiß, was als Bezugsgröße von 100 % dient.

In der evidenzbasierten Medizin wird oft mit **Odds** statt mit Wahrscheinlichkeiten gerechnet. Dies ist kein Vorteil, weil das Denken in Odds gewöhnungsbedürftig ist, wenn man nicht gerade aus der Wettbranche kommt.

Dass mit der **Odds Ratio** jedoch eine Vierfeldertafel in einer einzigen Zahl zusammengefasst werden kann, ist ein Geniestreich. Nur dadurch ist es möglich, verschiedene Studien zu vergleichen, selbst wenn diese unter unterschiedlichen Randbedingungen durchgeführt wurden. Bei der Berechnung der Odds Ratio wird eine „interne Standardisierung“ durchgeführt, die sich mit den bisher üblichen mathematischen und statistischen Begriffen nicht herstellen lässt.

Auch das **Forest Plot** und das **Funnel Plot** sind typisch für die EbM, und zwar deshalb, weil in der EbM stets vom Patienten her gedacht wird und man sehr sensibel darauf achtet, dass Ergebnisse verallgemeinerbar sind und nicht das Resultat selektierter Probanden oder sogar des Publication Bias.

Die Bezugnahme auf **randomisierte Studien** entspricht dem Bestreben, belastbare Erkenntnisse zu gewinnen, ist aber keineswegs typisch für den EbM-Ansatz, sondern wird auch im wohlverstandenen Eigeninteresse von Pharmafirmen eingesetzt, wenn diese sich Klarheit über Wirkungen und Nebenwirkungen neuer Substanzen verschaffen wollen.

Es stehen aber nicht immer randomisierte Studien zur Verfügung, und wenn man mit dem vorlieb nehmen muss, was vorhanden ist, muss man in der Gesamtschau der vorhandenen Daten berücksichtigen, mit welchen möglichen methodischen Fehlern die zur Verfügung stehenden Informationsquellen behaftet sind. Die evidenzbasierte Medizin hat eine **Hierarchie der Datenqualität** definiert, aus der hervorgeht, welche Informationsquellen mit dem jeweils geringeren methodischen Fehler behaftet sind. Das Ziel besteht darin, einerseits alle vorhandenen Informationen zu nutzen, aber andererseits nicht Opfer der bekannten Fehlerquellen zu werden.

Verschiedene Evidenzstufen

Als sog. Goldstandard gilt die randomisierte, ggf. blind oder sogar doppelblind durchgeführte klinische Studie.

Umgekehrt hat eine bloße Meinung, die sich auf allgemeine pathophysiologische oder andere Überlegungen stützt, aber nicht auf wissenschaftlich erhobene Daten, die geringste Beweiskraft. Eine solche Meinung muss nicht automatisch falsch sein, aber sie kann sich nicht auf wissenschaftliche Belege berufen.

Hieraus leitet sich die folgende Rangfolge der Evidenzklassen ab:

- **Level 1** liegt dann vor, wenn *mehrere randomisierte klinische Studien* zum selben Ergebnis gekommen sind.
- **Level 2** liegt vor, wenn es mindestens *eine randomisierte klinische Studie* gibt.

Level 3 bedeutet, dass es Nachweise für die Wirksamkeit aus methodisch gut konzipierten *Studien ohne randomisierte Gruppenzuweisung* gibt.

Level 4 a sind *klinische Einzelfallberichte*.

Level 4 b sind die *Meinungen von Experten*, z. B. bekannter Ordinarien oder anderer Meinungsbildner.

Auf der Basis der Evidenzklassen werden Behandlungsempfehlungen gegeben. In der Regel ergibt sich dabei folgender Empfehlungscharakter:

- **Level 1:** „Soll“-Empfehlung
- **Level 2:** „Sollte“-Empfehlung
- **Level 3:** „Kann“-Empfehlung
- **Level 4:** Wenn es für eine Behandlungsmethode keine wissenschaftlichen Studien gibt, das zur Diskussion stehende Behandlungsverfahren aber allgemein üblich ist, kann es durchaus der „guten klinischen Praxis“ entsprechen, die Behandlung entsprechend vorzunehmen.

Es stellt sich bei jeder Behandlung die Frage nach möglichen Alternativen. Der Arzt steht insbesondere bei einer *Level-4-Evidenz* in der besonderen Verantwortung. Dies galt aber auch schon vor der Ära der EbM. Die EbM weist mit ihrer Frage nach der (fehlenden oder mangelhaften) Evidenz lediglich darauf hin, dass zu diesem Punkt wissenschaftliche Daten fehlen.

Auf diese Weise werden möglicherweise neue wissenschaftliche Untersuchungen angestoßen, auf jeden Fall wird das Problembewusstsein geschärft. Die Evidenzlücken weisen auf Forschungsdefizite hin.

20.2 Leitlinien

In der Wissenschaft und insbesondere in der Medizin ist alles im Fluss. Es gibt ständig neue Erkenntnisse und Empfehlungen, so dass der praktisch tätige Arzt unmöglich auf allen Teilgebieten up to date bleiben kann, zumal er mit einer Vielzahl von Krankheitsbildern konfrontiert wird und jede Krankheit ihre eigenen Besonderheiten aufweist.

Auch Lehrbücher sind bestenfalls zum Zeitpunkt ihres Erscheinens auf der Höhe der Zeit; sie dienen vor allem dazu, dem Studenten oder Arzt die Grund-

züge eines Fachgebietes nahezubringen und werden unter didaktischen und systematischen Gesichtspunkten konzipiert.

Die Fortschritte auf einem Fachgebiet werden zeitnah auf Kongressen und in den einschlägigen Fachzeitschriften vermittelt. Aber auch Kongresse und Journals verstehen sich nicht in erster Linie als Instrumente der Fortbildung, sondern eher als Foren für wissenschaftliche Diskussionen, um das jeweilige Fachgebiet inhaltlich voranzubringen.

Der praktisch tätige Arzt hat jedoch weder die Zeit noch das Geld, um alle infrage kommenden Fachzeitschriften zu lesen und alle Kongresse zu besuchen. Darüber hinaus geht es auf den Kongressen und in den Zeitschriften in der Regel um Einzelfragen, z. B. Medikament A versus Medikament B, während der Arzt bei der Behandlung eines Patienten eine komplexe klinische Situation vorfindet, in der neben diagnostischen und therapeutischen Überlegungen auch mögliche Nebenwirkungen, die Begleiterkrankungen und last, not least die Wünsche des Patienten ins Kalkül zu ziehen sind.

Die auf Kongressen diskutierte wissenschaftliche Einzelfrage ist mit einem Mosaiksteinchen zu vergleichen. Der Arzt muss aber das gesamte Mosaik entziffern können, eine Diagnose stellen und eine therapeutische Entscheidung treffen. Und das alles soll sich am aktuellen Stand der Wissenschaft orientieren.

Für diese Aufgabe gibt es Leitlinien, die von einem Gremium von Experten erarbeitet worden sind und kontinuierlich auf dem neusten Stand der Wissenschaft gehalten werden. Die Leitlinien beziehen sich auf einzelne Krankheitsbilder und erläutern, welche differentialdiagnostischen Überlegungen und Untersuchungen sinnvoll sind, welche Therapie unter welchen Bedingungen sinnvoll ist, welche Kontraindikationen zu beachten sind, welche Nebenwirkungen drohen und welche Prognose zu erwarten ist. Die Leitlinien beantworten demnach genau die Fragen, die sich dem behandelnden Arzt stellen.

Bei der Erstellung der Leitlinien werden die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin beachtet und auf diese Weise hat die EbM die unangefochtene Meinungsführerschaft gewonnen, was die Behandlung von Millionen Patienten weltweit angeht. Dies ist nicht deshalb so, weil sich die Verfechter der EbM in den entsprechenden Gremien durchgesetzt hätten, sondern weil die Ideen der EbM vom Inhaltlichen her den Prinzipien der Wissenschaftlichkeit folgen.

Wie weiter unten im Einzelnen erläutert wird, haben die Leitlinien unterschiedliche Qualität (S1 bis S3) und sind mit dem üblichen Verfallsdatum versehen, was in einer sich weiterentwickelnden Wissenschaft wie der Medizin unumgänglich ist.

Und was die Patientenorientierung der evidenzbasierten Medizin angeht, so entspricht es schlicht der international geltenden Rechtslage, dass der Patient Herr über seinen Körper ist und dass jeder – und damit auch jeder Arzt –, der meint, dies ignorieren zu dürfen, Körperverletzung begeht.

Erstellung von Leitlinien

Die Leitlinien sind das entscheidende Instrument bei der Umsetzung theoretischer Überlegungen und neuer Erkenntnisse für die praktische Medizin. Da die Leitlinien heute nach den Grundsätzen der EbM aufgestellt werden, ist der Einfluss der evidenzbasierten Medizin inzwischen überall spürbar.

Die Erstellung von Leitlinien ist ein komplexer mehrstufiger Prozess, der auch deshalb so kompliziert ist, weil bei der Behandlung kranker Menschen viele zum Teil gegensätzliche Ziele unter einen Hut gebracht werden müssen:

Diagnostik:	nur so weit diagnostizieren, wie sich therapeutische Konsequenzen ergeben
	keine seltenen Erkrankungen übersehen, aber den diagnostischen Aufwand in Grenzen halten
Therapie:	möglichst wirksam, aber möglichst nebenwirkungsarm
Kosten:	preiswert, aber niemand soll aus Kostengründen sterben oder unnötig leiden

Wie man sieht, entspricht die Erstellung einer Leitlinie schon von der Zielsetzung her der Quadratur des Kreises, so dass es immer auf eine Kompromissfindung hinauslaufen muss. Hinzu kommt zweitens, dass viele der zu beantwortenden Fragen auch wissenschaftlich noch nicht geklärt sind, und drittens, dass sich durch die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren ständig neue Fragen ergeben. Last, not least muss auch berücksichtigt werden, welche diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten die vorhandene Infrastruktur überhaupt bietet. Auch daraus ergibt sich, dass die Leitlinien nicht ohne Weiteres von einem Land in ein anderes übertragen werden können. Im Englischen werden die Leitlinien als *Guidelines* bezeichnet.

In Deutschland werden Leitlinien von der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) entwickelt. Dabei werden drei Entwicklungsstufen von S1 bis S3 unterschieden:

- S 1:** von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet
- S 2:** formale Konsensfindung (s. u.) und/oder formale Evidenz-Recherche
- S 3:** mit Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und einer regelmäßigen Überprüfung auf Aktualität.

Im September 2011 waren auf der Website der AWMF (www.awmf.org) 97 S3- und 482 S1-Leitlinien abrufbar. Kontinuierlich werden neue Leitlinien verfasst und schrittweise von S1 über S2 zu S3 weiterentwickelt.

Endziel ist in jedem Fall eine S3-Leitlinie, die wegen der regelmäßigen Anpassung an den Stand von Wissenschaft und Forschung stets aktuell gehalten wird und dem praktisch tätigen Arzt eine optimale Hilfestellung bietet.

Bei einer Metaanalyse, geht es „nur“ um die Beantwortung einer wissenschaftlichen Einzelfrage, die man letztlich sogar in einer einzigen Zahl, der Odds Ratio, zusammenfassen kann.

Bei der Entwicklung einer Leitlinie hingegen handelt es sich um eine mehrdimensionale komplexe Handlungsanweisung mit vielen Wenss und Abers. Hier geht es nicht ohne Expertenwissen, und damit verbunden ist eine Konsensfindung unter Experten. Bei einer Konsensfindung unter Experten spielen wie überall im zwischenmenschlichen Bereich Prozesse der Gruppendynamik eine Rolle. Wer ist der Platzhirsch, wer hat das letzte Wort?

Experten im medizinischen Bereich sind keineswegs unabhängig voneinander: Experte A ist Herausgeber einer wichtigen Zeitschrift, Experte B sitzt im Gutachterausschuss der DFG, Experte C sitzt im Berufungsausschuss der Universität, an der sich Experte D gerade beworben hat usw.

Die Gefahr ist groß, dass solche Aspekte Einfluss auf den Diskussionsprozess und die anschließende Konsensfindung haben können. In diesem Fall wäre man wieder genau dort, wo sich die Medizin vor der Verbreitung der evidenzbasierten Medizin befand: Autorität gilt mehr als die Datenlage.

Delphi-Methode

Um eine von sachfremden Aspekten geprägte Gruppendynamik zu verhindern, wurde eine spezielle Form der Konsensfindung entwickelt, die Delphi-Methode. Namensgeber ist das Orakel von Delphi, wobei über die damalige Arbeitsweise wenig bekannt ist. Man schien dort wohl eher die Kunst der mehrdeutigen Formulierung zu beherrschen.

Die Delphi-Methode wurde Anfang der 60er Jahre in den USA entwickelt und wird seitdem häufig für die Ermittlung von Prognosen oder Trends sowie für die Konsensfindung eingesetzt, hat also eigentlich nichts mit Medizin zu tun. In den 90er Jahren hat das Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) die ersten Delphi-Studien zur Entwicklung von Wissenschaft und Technik in Auftrag gegeben.

Bei einer Delphi-Befragung wird einer Gruppe von Experten ein Fragen- oder Thesenkatalog vorgelegt. Ein Diskussionsprozess findet nicht statt, denn die Fragen werden nur schriftlich gestellt. In einer anschließenden zweiten Runde werden den Experten die Antworten ihrer Kollegen in anonymisierter Form vorgelegt und jeder hat daraufhin die Möglichkeit, seine eigene Einschätzung

zu korrigieren oder zu ergänzen, ohne dabei sein Gesicht zu verlieren. Die Anonymität verhindert das Aufkommen eines gruppenspezifischen Prozesses, der Gedankenaustausch findet lediglich schriftlich auf dem Umweg über eine die Anonymität sicherstellende Zentrale statt.

Es kann sich eine dritte und vierte Runde anschließen, wobei die Experten aber meist dazu neigen, ihre Meinung in den späteren Runden nicht mehr zu ändern.

Immerhin bildet die Delphi-Methode das gesamte Meinungsspektrum innerhalb der Expertenrunde ab, so dass man objektiv ermitteln kann, in welchen Fragen Konsens herrscht und wo die Meinungen (noch) auseinandergehen.

Die eigentliche Arbeit der Erstellung einer Leitlinie findet selbstverständlich in normalen Gesprächen und Diskussionen im kleinen Kreis statt, die Delphi-Methode dient nur als Ergänzung, wenn es darum geht, bei offenen Fragen ein unverzerrtes Meinungsbild einzuholen.

20.3 Institutionelle Verankerung der EbM

Keines der traditionellen klinischen oder vorklinischen Fächer fühlt sich dazu berufen, die evidenzbasierte Medizin weiterzuentwickeln. Deshalb mussten neue Institutionen geschaffen werden, die von denen ins Leben gerufen wurden und finanziert werden, die von der Ausrichtung der Medizin nach den Grundsätzen der EbM profitieren. Dazu gehören neben der Ärzteschaft vor allem die Kostenträger.

Universitäre Ursprünge

Der Pionier der evidenzbasierten Medizin, David Sackett, gründete 1967 an der McMaster University in Hamilton (Ontario) in Kanada das Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. In diesem Rahmen wurden die Konzepte der klinischen Epidemiologie und wissenschaftlich fundierten Patientenversorgung entwickelt, die seit Anfang der 1990er Jahre weltweit Furore macht.

Von 1994 bis 1999 war Sackett Gründungsdirektor des *Centre for Evidence based Medicine des National Health Service* an der Universität Oxford, England. 1999 gründete er das *Kilgore S. Trout Research & Education Centre* at Irish Lake in Ontario. Sackett ist Initiator und Mitherausgeber des Journals *Evidenzbasierte Medizin*, Autor zahlreicher Lehrbücher und Begründer der Fortbildungskurse für EbM an der Universität Oxford.

Auch heute sind Oxford und McMaster Hochburgen der EbM und haben sich die Forschung und Lehre für dieses Gebiet auf ihre Fahnen geschrieben. Auf den Seiten <http://EbM.mcmaster.ca> und www.cEbM.net sind stets Hinweise auf Kongresse, Fortbildungsveranstaltungen oder auch zu Apps zum weiten Feld der evidenzbasierten Medizin zu finden.

Cochrane Collaboration

Die Cochrane Collaboration (CC) hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Literatur nach den Kriterien der EbM aufzuarbeiten und systematische Übersichtsarbeiten zu erstellen. Damit wird das theoretische und fachliche Fundament der EbM gelegt. Im Abschnitt 19.1 wird ausführlich über dieses weltweite Netzwerk aus über 30000 zumeist ehrenamtlichen Mitarbeitern berichtet. Das Deutsche Zentrum der Cochrane Collaboration ist im *Institut für Medizinische Biometrie und medizinische Informatik der Universität Freiburg* angesiedelt, wo ca. zehn hauptamtliche Mitarbeiter für die CC arbeiten.

Die Universität Freiburg stellt detaillierte Hinweise zur Literaturrecherche zur Verfügung: <http://portal.uni-freiburg.de/imbi/bibliothek/links/lit-suche-evidence-based-med>.

Das Logo der Cochrane Collaboration bezieht sich auf eine Metaanalyse zur kurzfristigen Gabe von Kortison bei Schwangeren, wenn eine Frühgeburt droht. Die Kortisongabe beschleunigt die Bildung des Surfactant-Faktors, der für die Entfaltung der Lungen des Neugeborenen notwendig ist. Die obersten drei Striche der

Metaanalyse beziehen sich auf drei placebokontrollierte RTCs, von denen die erste 1972 veröffentlicht wurde. Erst zehn Jahre später wurden vier weitere Studien veröffentlicht, die die Effektivität der Kortisonbehandlung nachgewiesen haben. Damals war das Instrument der Systematic Reviews noch unbekannt,



Abbildung 20.1: Das Logo der Cochrane Collaboration. Die Umrandung steht für CC, der senkrechte Strich für eine Odds Ratio von 1, die waagerechten Striche für die Konfidenzintervalle einzelner Studien, die Raute für die kumulierte Odds Ratio aller Studien, dargestellt am Beispiel der Behandlung mit Kortison bei drohender Frühgeburt. Der oberste waagerechte Strich stellt eine Studie von Liggins und Howie im Jahre 1972 dar, die nächsten sechs Studien wurden innerhalb des nächsten zehn Jahre durchgeführt, aber weil das Instrument der Metaanalysen damals noch nicht verbreitet war, hat es bis 1989 gedauert, bis sich diese unkomplizierte und ungefährliche Methode der Prävention durchsetzen konnte, die die Letalität Frühgeborener um mehr als 30% senkt.

und erst 1988 wurde die erste systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema veröffentlicht. Man kann davon ausgehen, dass Zehntausende von Babys hätten gerettet werden können, wenn es schon damals Systematic Reviews gegeben hätte.

Kooperation mit weltweit agierenden Verlagen

Die von der Cochrane Collaboration erarbeiteten systematischen Übersichtsarbeiten werden bei Wiley-Blackwell veröffentlicht, einem der größten Wissenschaftsverlage weltweit. Das ist auch deshalb wichtig, weil die EbM ihren Ursprung in englischsprachigen Ländern nahm und weil Englisch die Wissenschaftssprache ist.

Auch im Verlag des *British Medical Journal*, der traditionsreichen Zeitschrift der British Medical Association, erscheinen viele Publikationen zur EbM, z. B. die Zeitschrift *Evidence Based Medicine*. Insofern ist die evidenzbasierte Medizin in den englischsprachigen Ländern bereits vollkommen etabliert.

AWMF

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist der deutsche Dachverband von über 150 wissenschaftlichen Fachgesellschaften aus allen Gebieten der Medizin. Seit 1995 koordiniert die AWMF die Entwicklung von medizinischen Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die einzelnen Fachgesellschaften.

Ansonsten kümmert sich die AWMF um grundsätzliche Angelegenheiten wie die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fächer, die Aus-, Weiter- und Fortbildung, die Versorgung mit wissenschaftlicher Literatur, z. B. durch die Herausgabe des „Open Access“-Journals *German Medical Science* oder die Klassifikationssysteme in der Medizin.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)

Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die sich mit Theorie und Praxis der evidenzbasierten Medizin beschäftigt und ist als solche Mitglied der AWMF.

Das DNEbM wurde 1998 gegründet und hat inzwischen etwa 1 000 Mitglieder aus allen Bereichen des Gesundheitswesens, darunter wichtige institutionelle Mitglieder, wie den AOK-Bundesverband, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das IQWiG (s. u.) oder das ÄZQ (s. u.).

Das Netzwerk dient dem fachlichen Austausch durch Unterhaltung einer webbasierten Informations- und Kommunikationsplattform und der *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)*. Es betätigt sich an der Entwicklung und Vermittlung von Aus-, Weiter- und Fort-

bildungscurricula sowie der Abstimmung laufender EbM-bezogener Forschung.

Die österreichischen Mitglieder des DNEbM haben 2010 unter der Adresse www.EbM-netzwerk.at ein spezielles Informationsangebot für Österreich geschaffen. Die Webadresse lautet ansonsten www.EbM-netzwerk.de.

Auf der Seite <http://www.methodik.dnebm.de> bietet das Netzwerk eine Reihe von Artikeln aus verschiedenen Quellen zur Methodik der EbM frei zugänglich an, die sonst nur mit Abonnements zu den entsprechenden Zeitschriften erreichbar sind. Diese Seite soll zu einem Referenzpunkt für Ressourcen zur Aus-, Fort- und Weiterbildung in diesem Bereich ausgebaut werden.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Das 1995 gegründete ÄZQ ist das gemeinsame Kompetenzzentrum von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung für medizinische Leitlinien, Patienteninformationen, Patientensicherheit, evidenzbasierte Medizin, Qualitätsindikatoren und medizinisches Wissensmanagement.

Das ÄZQ ist Gründungsmitglied des *Guidelines International Network*, einer internationalen Dachorganisation für die Entwicklung von Leitlinien. Über die Website des ÄZQ hat man kostenlos Zugang zu 7000 Dokumenten der Leitlinien-Mitglieder. Die Website bietet darüber hinaus gute Möglichkeiten zur kostenlosen Online-Literaturrecherche: www.aezq.de.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurde 2004 geschaffen, um die Qualität der Patientenversorgung in Deutschland zu verbessern. Die Aufgaben des IQWiG sind unter anderem die evidenzbasierte Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren sowie das Bereitstellen allgemeinverständlicher Gesundheitsinformationen für Bürger und Patienten.

Die Aufgaben des Instituts sind die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, die Bewertung evidenzbasierter Leitlinien, die Abgabe von Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen und seit 2009 vor allem auch die Kosten-Nutzen-Bewertung von neuen Arzneimitteln.

Eigene Studien führt das IQWiG nicht aus, sondern es „beschränkt“ sich auf die Auswertung und Bewertung bereits publizierter Untersuchungen und nutzt dabei die Methoden der evidenzbasierten Medizin. Im Sinne einer allen Seiten dienenden Transparenz werden bereits die Entwürfe der erarbeiteten Gutachten öffentlich zur Diskussion gestellt.

Das Institut bearbeitet die Aufgaben im Auftrag des Gemeinsamen Bundes-

ausschusses, in dem Leistungserbringer und Kostenträger vertreten sind, oder im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums. Das IQWiG hat etwa 150 Mitarbeiter, die meisten im wissenschaftlichen Bereich. Es werden aber auch Forschungsaufträge extern vergeben. Die Finanzierung des IQWiG erfolgt aus Mitteln des öffentlichen Gesundheitswesens.

Die Prüfung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses neuer Medikamente (im Gegensatz zur bloßen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Rahmen des Zulassungsverfahrens) wird seit 90er Jahren in vielen Industriestaaten vorgenommen. Dies ist unter ökonomischen Gesichtspunkten wichtig, weil die Pharmaindustrie während der Patentlaufzeit den Preis neuer Medikamente frei festlegen konnte, so dass häufig für einen minimalen Zusatznutzen exorbitante Preise verlangt wurden.

Seit 2011 müssen in Deutschland Pharmaunternehmen den Zusatznutzen für neue Arzneimittel nachweisen und innerhalb eines Jahres eine Preisvereinbarung mit der gesetzlichen Krankenversicherung schließen. Kommt keine Einigung zustande, entscheidet eine Schiedsstelle. Das IQWiG kann in diesem Fall mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt werden.

Gerade in Zeiten knapper Kassen kann eine solche Regelung nicht hoch genug bewertet werden, denn in der Vergangenheit hat die Pharmaindustrie mit patentgeschützten Scheininnovationen manchmal Milliarden verdient. Dies Geld sei der forschenden Pharmaindustrie vom Prinzip her gegönnt, aber es fehlt an anderer Stelle.

Im internationalen Vergleich ist Deutschland bisher noch eines der wenigen glücklichen Länder mit weitgehend unbeschränktem Zugang zu medizinischen Leistungen. In anderen Industrieländern gibt es oft monate- oder jahrelange Wartelisten, oder bestimmte Eingriffe werden ab einem bestimmten Lebensalter nicht mehr durchgeführt. Oft sind auch ganze Bevölkerungsgruppen nicht krankenversichert.

Der freie Zugang zu medizinischen Leistungen konnte in Deutschland bisher nur deshalb erhalten werden, weil es immer wieder Gesundheitsreformen gab, die allen Akteuren im Gesundheitswesen viel abverlangt haben.

Die EbM wird vor allem deshalb von Gesundheitspolitikern begrüßt, weil man hofft, man könne mit dieser Methode weitere Einsparpotentiale finden. Die Kosten-Nutzen-Bewertung von neuen (aber auch von seit Langem eingeführten) Pharmaka ist sicherlich eine Fundgrube für weitere Einsparungen. Doch andererseits darf man neue Pharmaka nicht nur unter Kostengesichtspunkten betrachten, denn pharmazeutische Innovationen sind ein wichtiger Motor des medizinischen Fortschritts.

Man sollte auch nicht glauben, dass volkswirtschaftlich gesehen eine billige Medizin preiswert wäre: Die Arbeitsfähigkeit, die Vermeidung der Chronifizierung einer Erkrankung oder in späterem Lebensalter die Vermeidung oder

Hinauszögerung der Pflegebedürftigkeit sind viel mehr Wert als ein paar zusätzliche Euros für bessere Medikamente oder einen operativen Eingriff. Der Fortschritt der Medizin besteht weniger in einer Verlängerung des Lebens, sondern vielmehr darin, dass die Lebensphase, in der man ein selbstbestimmtes Leben führen kann, verlängert wird. Vor 50 Jahren humpelten die 70-Jährigen am Krückstock durch den Stadtpark, heute machen sie Nordic Walking oder radeln. Die Hüftendoprothese sieht niemand.

Health Technology Assessment (HTA)

Was die Kosten-Nutzen-Analyse für Medikamente ist, ist das *Health Technology Assessment* für andere medizinische Leistungen wie Operationsverfahren, Hilfsmittel, aber auch für Organisationsstrukturen, in denen medizinische Leistungen erbracht werden. Bei der Erstellung eines HTA-Berichts wird die „Technologie“ auf

- experimentelle Wirksamkeit (engl. **efficacy**),
- Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (engl. **effectiveness**) und
- Kosteneffizienz (engl. **efficiency**)

untersucht. Als Beispiel soll hier nur auf die randomisierten Scheinbehandlungen bei Kniearthroskopien verwiesen werden (s. S. 278)

Die HTA-Berichte dienen als Entscheidungshilfe bei gesundheitspolitischen Fragestellungen wie z. B. der Übernahme von Innovationen in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.

Im Jahre 2000 übernahm das *Deutsche Institut für Dokumentation und Information* (DIMDI) das deutsche HTA-Programm. Hierzu wurde die *Deutsche Agentur für Health Technology Assessment* des DIMDI gegründet. Auch das IQWiG erarbeitet HTA-Gutachten oder gibt diese in Auftrag.

Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin hat den David-Sackett-Preis 2012 an die Autoren des HTA-Berichts *Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL)* verliehen. Patienten bezahlen diese Leistungen privat, da sie außerhalb des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung liegen. Die Autoren fanden keine Evidenz für einen Nutzen bei den am häufigsten erbrachten IGeL: das Screening auf Grünen Star und das vaginale Ultraschall-Screening (VUS) auf Eierstock-/Gebärmutterkrebs.