

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LAURITZEN C

*"Evidence based medicine" am Beispiel der präventiven
Langzeitsubstitution mit Estrogenen-Gestagenen in der
Postmenopause - Teil 1: Grundlagen*

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Schweiz), 29-32

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Deutschland)

28-31

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Österreich)

27-30

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



„EVIDENCE BASED MEDICINE“ AM BEISPIEL DER PRÄVENTIVEN LANGZEITSUBSTITUTION MIT ESTROGENEN-GESTAGENEN IN DER POSTMENOPAUSE – TEIL 1: GRUNDLAGEN

EVIDENCE
BASED
MEDICINE

“Evidence based medicine, exemplified with the preventive long-term estrogen substitution in the postmenopause“

Summary

A review is given concerning the perspectives and the new possibilities for the assessment of the reliability of scientific publications. In the first part the former bases of judgment for the credibility of study results are discussed and the necessity of using more reliable methods in securing evidence is demonstrated. In the second part the bases of epidemiologic statistics and the definitions and the criteria of evidence based medicine are given. The third part deals with the application of evidence based methods to the problems of

menopause. In the fourth part the criteria of evidence based medicine are applied to some important studies on the preventive effect or long-term estrogen substitution in the postmenopause. The possibilities of faulty planning, systemic biases, of data errors and in the interpretation of results are demonstrated.

Key words: evidence based medicine, epidemiologic statistics, judgment of reliability, menopause, studies on preventive effects of estrogens, faults, biases, interpretation errors

täuschung und das Festhalten an lieb gewordenen Vorurteilen eine bedeutende, meist uneingestandene Rolle.

Nach Einschätzung von Experten wurden bisher etwa 80 % der medizinischen Entscheidungen eher subjektiv, entsprechend pathophysiologischen Kenntnissen, ferner aus der vergleichenden Erinnerung an Einzelfälle aus der Praxis, aus langzeitigem, aber unsystematischem persönlichem Lernen, aus dem allgemeinen ärztlichen Erfahrungsschatz, aus Schulmeinungen, Stellungnahmen von Autoritäten und Expertengremien oder schließlich nicht selten nur aus ärztlicher „Intuition“ getroffen.

Weitere Einsichten wurden aus Kasuistiken oder aus meist eher schlecht geplanten klinischen Untersuchungen und Statistiken gewonnen, die meist keineswegs eine objektivierbare wissenschaftliche Begründung für ärztliches Handeln liefern konnten.

Manche dieser früheren Untersuchungen, die ohne Kenntnis möglicher Wirkungen und Nebenwirkungen begonnen wurden, müssen aus heutiger Sicht teilweise als unververtretbar einzustufende Humanexperimente beurteilt werden.

Die genannten bisherigen Grundlagen ärztlicher Entscheidungsfindung beruhten demnach überwiegend auf einer individuellen Meinungsbildung, auf Analogie, Induktion oder Extrapolation und auf den vorherrschenden Erfahrungen und Überzeugungen wissenschaftlicher Autoritäten.

Der Wunsch aller im Gesundheitswesen Beschäftigten und aller potentiellen Patienten ist es, zuverlässige Aussagen über individuelle Krankheitsrisiken machen zu können, sichere frühdiagnostische Möglichkeiten zur Verfügung zu haben, verhütbare Erkrankungen zu verhindern und Ärzten und Patienten eine wirksame und nebenwirkungsarme Behandlung eingetretener Krankheiten zu gewährleisten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Übersicht über die Perspektiven und die neuen Möglichkeiten in der Beurteilung der Zuverlässigkeit wissenschaftlicher Veröffentlichungen gegeben. Im ersten Teil der Arbeit werden die bisher gültigen Grundlagen für die Beurteilung der Glaubwürdigkeit von Studienergebnissen erörtert und es wird die Notwendigkeit dargelegt, zuverlässigere Kriterien zur Verfügung zu haben. Im zweiten Teil werden die Grundlagen der epidemiologischen Statistik und die Definition der evidence based medicine mitgeteilt. Der dritte Teil befaßt sich mit der praktischen Anwendung der beweisgesicherten Medizin auf einige Probleme der Menopause. Im vierten Teil werden die Kriterien der evidence based medicine auf einige wichtige Studien über die präventiven Wirkungen einer langzeitigen Estrogensubstitution angewendet. Die Möglichkeiten falscher Planung, von systematischen Fehlern, falschen Daten und Irrtümern in der Interpretation der Ergebnisse werden aufgezeigt.

EINLEITUNG

Die Forderung nach einer „evidence-based medicine“ (EBM) wird in der medizinischen Literatur gegenwärtig immer häufiger und mit immer größerem Nachdruck erhoben. Sie wurde nach den ersten randomisierten klinischen Versuchen in den vierziger Jahren durch die Pionierarbeit von Feinstein in New Haven und von David Sackett in Hamilton/Ontario Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre begründet und von Forschern in Seattle (Weiss), Oxford, Großbritannien (Evans) und Montreal, Kanada (Kramer) als „clinical science“ weiterentwickelt. Allein im Jahre 1999 erschienen mehr als 1000 Veröffentlichungen zu diesem Thema.

DIE BISHERIGEN GRUNDLAGEN MEDIZINISCHER ENTSCHEIDUNGEN

Auch in der angeblich so objektiven Wissenschaft spielen die Neigung zu unbewußter Selbst- und Fremd-

Über 2 Millionen Forschungsarbeiten erscheinen jährlich weltweit zu präventiven und therapeutischen Fragen des Gesundheitswesens in über 20.000 Zeitschriften. Um voll informiert zu bleiben, müßte der vielbeschäftigte Arzt 19 Artikel pro Tag an 365 Tagen des Jahres lesen.

DAS PROBLEM DER INFORMATIONSLUT

Dieses extrem hohe Angebot führt zu einer Flut von Überinformation, doch fehlt es meist an einer Übertragung der Ergebnisse von der Forschung in den Alltag der ärztlichen Tätigkeit (Implementation). Wo aber erfährt der Arzt, ob eine Behandlung wirklich wirksam ist, wie erkennt er, ob eine Beweisführung tatsächlich richtig und zwingend, frei von Fehlern und nicht bereits durch neue Erkenntnisse überholt ist?

Solche Informationen und begründete Behandlungsanleitungen standen bisher nicht zur Verfügung. Die laufend erscheinenden Artikel in Ärztezeitschriften mit Originalarbeiten und Berichten aus der Forschung sind wegen ihrer ständig wachsenden Zahl nicht mehr zu überschauen. Die Qualität der Originalstudien kann durch den Nichtfachmann kaum mehr beurteilt werden.

Es ist daher unumgänglich, dem vor Ort tätigen Arzt in Praxis und Krankenhaus kritische, systematische Übersichtsarbeiten von hoher Qualität in Zeitschriften zur Verfügung zu stellen [1]. Diese müssen ihm ohne weiteres zugänglich und leicht verständlich sein, aber vor allem müssen sie Praxisrelevanz besitzen. In der Literatur gibt es Checklisten für gute Übersichtsartikel [2]. Auch bei Übersichtsarbeiten, selbst bei solchen, die angeblich auf den Grundsätzen der EBM beruhen, wird leider immer wieder der Fehler gemacht, daß nur oder überwiegend die zur eigenen Meinung

passende Evidenz zitiert wird und nicht die gegenteilige. Oft wird die anderslautende Evidenz besonders kritisch hinterfragt, nicht aber die mit der eigenen Ansicht übereinstimmende. Es ist aber eine Vorbedingung der EBM, daß alle vorhandene relevante Evidenz in gleicher Weise berücksichtigt wird. Die Textbücher veralten gegenwärtig sehr schnell und sind daher für die Beantwortung aktueller Fragen nur begrenzt brauchbar. Die Stellungnahmen von Experten oder Kommissionen zu den aus gegebenem Anlaß diskutierten Themen sind oft wenig hilfreich, da sie sich auf einer unverbindlichen Minimalkonsensus-Ebene bewegen, die meist mehreren voneinander abweichenden Gesichtspunkten und Meinungen Rechnung tragen muß. Nicht selten sind sie für die Praxis wenig hilfreich.

Zunehmend sucht man die Lösung des Problems in der Formulierung von Richtlinien oder besser: in Leitlinien (wegen deren geringerer juristischer Relevanz) durch Gremien von Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen [3, 4] – aber selbst die in letzter Zeit erschienenen Leitlinien von Expertengremien erfüllen nicht immer die Bedingungen der EBM und sind oft nebulös gehalten. Selbstverständlich sollten sie die Therapiefreiheit des erfahrenen Arztes nicht beschneiden.

NOTWENDIGKEIT DER „EVIDENCE BASED MEDICINE“

Der Arzt benötigt also ein brauchbares Element für rationale Entscheidungsfindungen. Dieses Hilfsmittel gibt ihm die EBM als Instrument der Qualitätssicherung für Diagnose, Therapie, Prognose und Prävention in die Hand.

Hochkarätige Medizin beruhte freilich immer auf stringenter Evidenz. Relativ neu sind lediglich die methodischen Fortschritte und die Kriterien, die eine Beurteilung der Validität von Studien und eine allgemein ver-

ständliche, mathematische oder halbmathematische Darstellung der Ergebnisse ermöglicht, auch in visuell erfaßbarer Form.

COCHRANE-ZENTREN

Der Versuch, ein Register aller zuverlässigen Studien, nämlich der randomisierten, kontrollierten Untersuchungen mit der besten Evidenz in bezug auf Probleme der Behandlung der Menopause zu sammeln und systematische Übersichten zu erstellen, ist beispielsweise mit der Cochrane Library in Großbritannien [5, 6] unternommen worden, die vom Britain's National Health Service gegründet wurde. Von dort werden für Ärzte und Laien wichtige Fragen schlüssig beantwortet. Im September 2000 ist eine Sammlung der zuverlässigsten Studien für die beste klinische Praxis unter dem Titel „Clinical Evidence“ [7] erschienen, die allerdings für Menopausefragen unergiebig ist. In einigen Ländern wurden Cochrane-Arbeitsgemeinschaften [8] oder Evidence based Medicine Working Groups gegründet [9]. Ein deutsches Cochrane-Zentrum befindet sich in Freiburg. Für eine Einführung in die EBM stehen mehrere Monographien zur Verfügung [10–13]. In Deutschland gibt es das Deutsche Krebsstudienregister des Studienhauses Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. in Kooperation mit der Deutschen Krebshilfe e.V. Die Informationen sind im Internet zugänglich (www.studien.de). An US-amerikanischen Universitäten wurden Kurse für EBM eingeführt (z. B. EBM Working Group, Mc Gill Univ. [14]). Seit 1985 gibt es ein Journal über „Evidence based Medicine“ [15]. Die deutsche „Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung“ ist Organ des Deutschen EBM-Netzwerks und des Deutschen Cochrane-Zentrums.

An deutschen Universitäten, an denen man Gesundheitswissenschaften (Public Health) studieren kann, wird EBM gelehrt. An der Universität Ulm wird

EBM beispielsweise im zweiten vor-klinischen Semester im Rahmen der Einführung in die klinische Medizin in Kleingruppen gelesen. An der Kaiserin Friedrich-Stiftung werden EBM-Kurse durchgeführt. Bundes- und Landesärztekammern führen EBM-Fortbildungsveranstaltungen durch.

ZIEL DIESER ARBEIT

Der Autor möchte den Leser dieser Arbeit in die wichtigsten Anfangsgründe der EBM einführen und so Interesse und Verständnis für die heute notwendige kritische Auswertung und die bessere Verwendung und Nutzung wissenschaftlicher Arbeiten geben. Diese Darstellung kann notwendigerweise nur begrenzt in die Tiefe gehen. Wichtige theoretische und praktische Einzelheiten müssen in den Lehrbüchern der Statistik und der EBM nachgelesen und vertieft werden [7, 11]. Als Beispiel einer Auswertung nach den Grundsätzen der EBM wird das aktuell umstrittene Problem der präventiven Wirkung der Estrogene auf die koronare Herzkrankheit exemplarisch erörtert werden.

DEFINITION DER EBM

EBM bedeutet nach dem oben Gesagten die Abkehr von der bisherigen, mehr oder weniger autoritativ durch Meinungsführer gesteuerten traditionellen Medizin. Sie lehrt den Arzt, sich selbst die benötigte wissenschaftliche Information zu beschaffen, den Wert und die Schwächen von wissenschaftlichen Originalarbeiten zu erkennen und die gesicherten, für ihn relevanten Erkenntnisse in seine praktische Tätigkeit einzubringen.

Dadurch wird er in die Lage versetzt, eine optimale Diagnostik, Prävention und Therapie auf dem Boden gesicherter oder wenigstens so weit wie möglich weitgehend gesicherter Erkenntnisse zu betreiben und zuverlässig

zu entscheiden, welche medizinischen Maßnahmen sinnvoll, angemessen und notwendig sind. Entscheidend beim Vorgehen im Sinne der EBM ist es, zunächst einmal festzustellen, welche familiären Belastungen, welche Beschwerden, Organerkrankungen oder absehbare Risiken bei einem zu behandelnden Patienten im Vordergrund stehen, welche Erfolge der Behandlung zu erwarten sind, mithin: welche Patienten mit einiger Sicherheit von der Therapie profitieren werden und welche nicht. Nutzen und Risiken der Therapie sind nach Maßgabe der EBM gegeneinander abzuwägen. Dabei muß auch die Nutzen-Kosten-Relation eine Rolle spielen, selbstverständlich ohne, daß deswegen eine Selektion der Patientinnen und ihrer Therapie nach Alter, Kosten oder nach platten Nützlichkeitsgesichtspunkten erfolgen darf.

Gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, so vermag der Arzt sich der Grauzone seiner Entscheidung bewußt zu werden [16]. Zugleich wird offenbar, wo gezielte klinische Forschung noch fehlt und wo sie daher anzusetzen hat. Durch den konsequenten Bezug auf das Wohl der Patienten und die verbesserte Solidität der Basis ärztlichen Handelns wird die Glaubwürdigkeit der Ärzte und der medizinischen Wissenschaft insgesamt gestärkt werden. Nicht zuletzt dürfte die Beschäftigung mit der EBM dem nach gesicherter Erkenntnis suchenden Arzt ein bedeutendes intellektuelles Vergnügen bereiten. Der akademische Lehrer ist künftig gehalten, seine Lehrveranstaltungen den neuen Erkenntnissen anzupassen und die Studenten in den Grundlagen der EBM zu unterrichten [9].

DIE EPIDEMIOLOGIE ALS GRUNDLAGE DER EBM

Die gesuchten Antworten auf die Fragen, welche die ärztliche Praxis stellt, beruhen meist auf epidemiolo-

gischen Studien. Um die Ergebnisse der EBM verstehen und beurteilen zu können, muß der Arzt mit einigen Grundbegriffen vertraut sein, die im folgenden kurz besprochen werden sollen.

Die Epidemiologie befaßt sich unter anderem mit der Häufigkeit und Verteilung von Erkrankungen. Die analytische Epidemiologie versucht, brauchbare quantitative Aussagen über pathogenetische und verlaufsbeeinflussende therapeutische oder präventive Maßnahmen in bezug auf die wichtigen Krankheiten zu erarbeiten. Die Statistik mit ihren mathematischen Methoden übernimmt die Aufbereitung und Bearbeitung von Daten, die systematisch aus zahlreichen Einzelbeobachtungen gewonnen wurden, und versucht, mit Hilfe spezieller mathematischer Berechnungen, Regelmäßigkeiten zu entdecken, die über die Bedeutung von Einzelfällen hinausgehen und allgemeinere Schlußfolgerungen zulassen. Statistisch ist freilich das Gegenteil von individuell. Daher ist eine Extrapolation von statistischen Daten auf den Einzelfall nur nach kritischer Erwägung der individuellen Besonderheiten zulässig: Für den Einzelfall gibt also die Statistik nur begrenzte Auskunft, jedenfalls eine solche, die auf die speziellen Bedingungen eines Individuums nicht unbedingt zutreffen muß. Man muß sich demnach klarmachen, daß die statistische Aussage auf eine bestimmte Patientin überhaupt nicht anwendbar ist. Die Ergebnisse der Statistik ermitteln lediglich mehr oder weniger hohe Wahrscheinlichkeiten. Sie zeigen Korrelationen auf, das heißt rechnerisch gesicherte statistische Zusammenhänge, beispielsweise zwischen der Einnahme eines Medikaments (z. B. Estrogene) und der Häufigkeit des Auftretens einer Erkrankung (z. B. von Osteoporose, Myokardinfarkt, Brustkrebs). Sie weisen aber keineswegs Kausalbeziehungen nach. Die Frage, warum eine Patientin nicht unter die Wahrscheinlichkeitsregeln fällt, ist ein wissenschaft-

liches Problem, das sehr schwer, wenn überhaupt zu lösen sein wird, da es sich aus einer Vielzahl miteinander verflochtener Zufälle und unbekannten oder noch unbekannten Ursachen zusammensetzt.

Literatur:

1. Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat Med* 1987; 6: 23–40.
2. Oxman AD. Checklist for review articles. *Br J Med* 1994; 309: 648–51.
3. Sniderman AD. Clinical trials, consensus conferences and clinical practice. *Lancet* 1999; 354: 327–30.
4. Ulsenheimer K. Leitlinien, Richtlinien, Standards. Risiko oder Chance für Arzt und Patient? *Geburtsh Frauenheilk* 1998; 58: M38–42.
5. Antes G, Steuer J. Die Cochrane Collaboration: Ein wichtiger Baustein für eine evidenzbasierte Medizin und für eine Qualitätsverbesserung medizinischen Handelns. *Politik, Ökonomie, Recht* 1998; 790: 55–6.
6. Farquhar CM, MacLennan AH. Where is the evidence for the effectiveness of treatments for the menopause? *Introducing the Cochrane Collaboration. Climacteric* 1998; 1: 5–11.
7. Greenhaigh T. Einführung in die Evidence-based Medicine. H. Huber, Bern, 2000.
8. Bucher HC, Egger M, Schmidt G, Antes G, Lengeler C. Für die Arbeitsgemeinschaft Cochrane Collaboration Schweiz. Evidence based Medicine. Ein Ansatz zu einer rationalen Medizin. *Schweiz Ärztezeitung* 1996; 77: 1660–7.
9. Evidence based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420–5.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. et al. Postmenopausal estrogen and progestogen use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–71.
11. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Janitz G, Kolkman F-W. *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2000.
12. Rothman KJ, Greenland SA. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Raven, 1998.
13. Sackett DCL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology, A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd edition, Little Brown, Boston, 1991.
14. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 1256–65.
15. Davidoff F, Haynes B, Sackett R, Smith R. Evidence based medicine: a new journal to help doctors to identify the information they need. *Brit Med J* 1985; 110: 1085–6.
16. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840–2.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. C. Lauritzen
D-89075 Ulm, Alpenstraße 49

Teil 2 „Statistik“
folgt im Journal für Menopause 2/2002

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)