

## Eine irritierende Interpretation von evidenzbasierter Medizin: Die „Abschaffung“ der Nutzen-Überprüfung beim einzelnen Patienten und in Studien

H.-H. Abholz

### *An Irritating Interpretation of Evidence Based Medicine: The Abolition of Testing the Effect of a Substance*

#### Zusammenfassung

Es wird anhand eines Artikels aus dem Deutschen Ärzteblatt (Riepe 2005) dargestellt, dass die Probleme der Übertragung von „Gruppenaussagen“ aus Therapiestudien auf den einzelnen Patienten mit einer gewissen Logik dazu führen kann, dass immer dann, wenn positive Nutzenstudien mit hohem Evidenz-Niveau vorliegen, der einzelne Patient immer behandelt werden muss – egal ob er gleich oder schlechter unter der Therapie wird. Es wird darüber hinaus dargestellt, dass eine solche „Logik“ auch zum Argument gegen Nutzen-Studien generell führen kann.

#### Schlüsselwörter

Evidenzbasierte Medizin · Studien

#### Abstract

Referring to an article in “Das Deutsche Ärzteblatt” (Riepe 2005), it is shown that with transferring results stemming from groups of patients (in studies) to the individual patient to be treated, we can come to the result: When there are methodological good studies with a positive result, we have to treat all the patients fitting the group of patients participating in the study – even if the patient under treatment gets worse or stays as he was. With this kind of logic it is also possible to show that we do not need any effect-studies any longer, but only studies on side-effects.

#### Key words

Evidence based medicine · studies

Im Deutschen Ärzteblatt gab es zu Ende des Jahres 2005 einen Artikel zur pharmakotherapeutischen Behandlung der Alzheimer-Erkrankung [1], der an einen Werbeartikel für die bekannten, aber in Bezug auf ihren Nutzen umstrittenen [2] Substanzen erinnert. Liest man ihn jedoch aufmerksam, überwindet gegen dieses Vorurteil seinen Widerwillen, dann stellt der Artikel jedoch eine Weiterentwicklung der „Logik von evidenzbasierter Medizin (EbM)“ dar, an der Nachdenkenswertes „dran“ ist.

Nach einer sehr kurzen, nur summatorischen Benennung der Nutzenstudien zu Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie Memantine, die dann in der Angabe mündet, alles sei auf höchstem Evidenz-Niveau im Nutzen gesichert, folgt die eigentliche Botschaft des Artikels: evidenzbasierte Medizin (EbM) sei im Kern die konsequente Umsetzung von Erkenntnissen aus – mög-

lichst – methodisch hochwertigen Studien. Die Ergebnisse solcher Studien basierten auf summativen Endpunkten, in die sowohl „Verbesserungen“, „häufigeres Gleichbleiben“ als auch „weniger Verschlechterung“ – jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe – eingingen. Das, was so gemessen werde, beziehe sich zudem immer nur auf Gruppen. Es verbleibe somit das Problem der Übertragung einer Gruppenaussage auf ein Individuum.

War dies bis hierher schon bekannt und immer wieder als Problem beschrieben, so beginnt an dieser Stelle eine Weiterentwicklung der „Logik von EbM“ (so der Ausdruck der Autoren): Ist in einer Studie, also für eine Gruppe mit bestimmten Einschlusskriterien der Studie, nachgewiesen worden, dass ein Behandlungsprinzip von Nutzen ist, dann müssen all die Patienten, die diese Einschluss-Bedingungen ebenfalls erfüllen, ebenfalls behandelt

#### Institutsangaben

Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz · Abteilung für Allgemeinmedizin · Universitätsklinikum Düsseldorf · Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf · E-mail: abholz@med.uni-duesseldorf.de

#### Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 74–76 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-921445  
ISSN 0014-336251

werden – gleich, ob sie dann unter der Therapie überhaupt besser werden, sich weiter verschlechtern oder in ihrem Zustand gleich bleiben. Denn auch die, die nicht besser werden, könnten ohne Therapie schlechter sein; und die, die schlechter werden, könnten ohne Therapie noch schlechter sein.

Die Autoren führen dann an, dass man dies zum Beispiel bei der Hochdrucktherapie ebenfalls täte. Diese Aussage zumindest ist falsch: Verändert sich der Surrogat-Parameter Blutdruck (oder – um den Gedankengang zu erweitern – verändern sich z.B. die Entzündungsparameter bei einer Rheumatoiden Arthritis) nicht, so wird eine Therapie geändert bzw. abgebrochen.

Hier also irren die Autoren. Sie scheinen dies zu bemerken, denn sie fügen hinzu, dass es keine Untersuchungs-Instrumente für die Beurteilung einer Behandlung bei der Alzheimer-Erkrankung gäbe. Denn die anwendbaren Test-Messinstrumente seien alle zu unsensibel, zu variabel im Ausfall, um hieran Beurteilungen für den einzelnen Patienten überhaupt ableiten zu können.

Es müsse daher nach EbM – so die Sicht der Autoren – immer behandelt werden, dies sei ethisch verpflichtend – wenn einmal ein Nutzen in methodisch guten Studien nachgewiesen wurde. Die Frage der unerwünschten Wirkungen – gerade auch bei diesen Substanzen – wird von den Autoren ausgespart.

Es bleibt also bei der Aussage: Ist einmal in methodisch guten Studien ein Nutzen (größer als der Schaden, so von mir ergänzt) nachgewiesen, dann ist es ethisch verpflichtend, dass alle Patienten, die die Kriterien erfüllen, die auch in den Studien als Einschlusskriterien bestanden, behandelt werden.

Diese Argumentation wird im Artikel auch auf die Behandlung des M. Parkinson angewendet und wir kennen sie faktisch – wenn auch nicht, theoretisch fundiert – von den Pulmonologen in Bezug auf die Behandlung der COPD, bei der ebenfalls keine ausreichenden Instrumente zur Verfügung stehen, für die Mehrzahl der Therapien am einzelnen Patienten messbare Therapie-Verbesserungen festzuhalten.

Den Autoren ist zu danken, dass sie mit Konsequenz die Schwierigkeit darstellen, wenn eine studien-basierte Argumentation (EbM) für praktisches Handeln genutzt werden soll. Diese Schwierigkeit hat es übrigens auch ohne EbM schon gegeben: Denn auch „Erfahrung“ war nie eins-zu-eins auf den einzelnen Patienten übertragbar. Was sich vielmehr gewandelt hat, ist die Relativierung des Prinzips, dass am Individuum immer mittels Messparameter das „Ansprechen“ einer Therapie geprüft werden müsse.

Möglicherweise haben hierzu die zahlreichen präventiven Therapien – also häufig Therapien ohne Symptomatik-Bezug oder nutzbare Verlaufs-Befunde – beigetragen. Denn woran soll man den individuellen Erfolg einer Polypen-Entfernung im Darm, den individuellen Erfolg einer Cholezystektomie bei asymptomatischen Steinen oder den individuellen Erfolg einer ASS-Gabe messen?

Die Autoren haben damit ein bisher nicht ausreichend berücksichtigtes Problem identifiziert – und in ihrer Art gelöst. Man könnte jedoch auch eine ganz andere Lösung anbieten: Wenn beim M. Alzheimer die Instrumente so wenig sensibel sind, um Veränderung am Einzelnen zu messen, dann ist vielleicht auch der Beleg des Nutzens dieser Therapie, der ebenfalls zu wesentlichen

Teilen auf diesen Instrumenten basiert, weitaus weniger gesichert, als uns die Autoren dies weismachen wollen. Hierfür spricht auch, dass andere Autoren den Nutzenbeleg für die genannten Substanzen nicht als gesichert ansehen – und dabei übrigens auch das Argument eines zu unsensiblen und für klinisch relevante Veränderungen unscharfen Instrumentariums anführen.

Man könnte auch und anders als die Autoren schlussfolgern, dass man erst bessere Instrumente schaffen muss. Solange es diese Instrumente nicht gibt, müsste man – wie bisher üblich – nur die behandeln, bei denen – selbst mit wenig sensiblen Instrumenten – ein Gewinn nachweisbar wird. Hier würde man dem Prinzip des *nil nocere* und dem ärztlicher Zurückhaltung im Zweifelsfall folgen.

Folgt man aber der Argumentation der Autoren, dann muss man – gewissermaßen als Weiterentwicklung ihres Gedankens – auch fragen dürfen: Muss man überhaupt noch Studien durchführen? Denn man könnte nämlich auch mit ähnlicher Berechtigung sagen: Selbst, wenn Studien keinen Nutzen zu einem Behandlungsprinzip nachgewiesen haben, dann wissen wir dennoch, dass es Sub-Gruppen geben mag, bei denen ein Nutzen vorliegt, die aber aufgrund von Studienbedingungen (Größe, Dauer der Nachverfolgung etc.) nicht gesondert analysiert, zumindest aber nicht statistisch gesichert werden können. Man könnte daher – in Fortsetzung des Gedankens der Autoren – argumentieren: Im Zweifelsfall hat jeder Patient ein Anrecht auf Behandlung, weil er einer so vorstellbaren Subgruppe zuordenbar sein könnte und damit mit Gewinn behandelt werden könnte.

Und damit könnte man – ähnlich wie es die Autoren in ihrem Text für die Überprüfung am Einzelfall tun – sagen: Wir brauchen überhaupt keine Nutzen-Studien mehr, sondern nur noch Nebenwirkungs-Studien. Denn liegt ein Nutzen-Beleg mittels methodisch guter Studien vor, dann muss beim einzelnen Patienten immer behandelt werden – gleich, ob er mit Verbesserung anspricht oder nicht (so die Autoren). Und liegt kein Nutzen-Beleg mittels methodisch guter Studien vor, dann muss man – es sei denn es liegen erhebliche Nebenwirkungen vor – auch behandeln (so meine weiter getriebene „Logik von EbM“).

Über diese Argumentation käme man dann zur Abschaffung der Notwendigkeit von Nutzen-Studien generell und damit zu einem Wiedereröffnen des Paradieses für die Pharma-Industrie (wir hatten bis vor relativ wenigen Jahren die Zeit, in der kein Nutzenbeleg zur Zulassung eines Medikamentes vorliegen musste).

Aber vielleicht ist das eben auch der Zugang zum Verständnis des gesamten Textes, der – was dazu passen würde – recht wenig problematisierend mit der Methodik der Studien und den Nebenwirkungen der genannten Substanzen umgeht.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben

## Literatur

- 1 Riepe W, et al. Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. Dt Arztebl 2005; S1/S2: A 3587
- 2 Kadaszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321–327