

M. Berger¹ · B. Richter¹ · J. Mühlhauser²

¹Klinik für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung, (WHO Collaborating Center for Diabetes), Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

²Professur für Gesundheit, IGTW, Universität Hamburg

Evidence-based Medicine

Eine Medizin auf rationaler Grundlage

Zum Thema

Obwohl in aller Munde und immer wieder als Basis ärztlichen Handelns in Anspruch genommen, ist es mit der strikten Anwendung wissenschaftlich gesicherter Forschungsergebnisse in der medizinischen Alltagspraxis tatsächlich nicht annähernd so weit gediehen, wie es scheinen mag. Evidence-based medicine, dieser moderne angloamerikanische Terminus, ist, z.B. bezogen auf das medizinische Teilgebiet der Bakteriologie und deren damaligen Erfolge aufgrund der Koch'schen Postulate (vormals noch auf Deutsch, aber sicher auch evidence-based medicine!), gewissermaßen ein später medizinischer Reimport. Ein höchst notwendiger übrigens, wenn man den Autorenzitaten glaubt, denen zufolge bestens etwa jeder 3. und schlechtestens nur etwa jeder 10. Patient in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der wissenschaftlichen Forschung behandelt werden sollte.

Kein Zweifel kann über die Notwendigkeit herrschen, vor ärztlichen Entscheidungen die Frage zu stellen: „was ist gesichert...?“, einer Einstellung, die die vorliegende Zeitschrift prinzipiell zu fördern versucht, nicht zuletzt mit der immer wiederkehrenden Titelfragestellung des Dezemberheftes: „Was ist gesichert in der Therapie“.

Wie man evidence-based medicine, also die auf Grundlagen- und klinischer Forschung gegründete wissenschaftliche Medizin, praktisch durchführen sollte, welche Voraussetzungen dafür erforderlich sind und welcher Nutzen davon zu erwarten ist, dazu werden in dieser Übersicht Antworten gegeben, auch anhand einprägsamer Fallbeispiele.

Schlüsselwörter

Evidence-based medicine · Qualitätssicherung · Ergebnis-Analyse · Therapieziel

... quant, en médecine, on vient fonder ses opinions sur le tact médical, sur l'inspiration ou sur intuition ..., on est dehors de la science et ... peut offrir les plus grand périls en livrant la santé et la vie des malades...“ Claude Bernard, 1865 [7] Die Welle der Publikationen, die seit einigen Jahren mithilfe der *evidence based medicine* die klinische Medizin endlich zur Wissenschaftlichkeit aufzurufen trachtet [13, 14, 17, 29, 33], impliziert, daß ein erheblicher Teil dessen, was bisher im Namen der Schulmedizin praktiziert und gelehrt worden ist, nicht auf (wissenschaftlich) gesicherter Erkenntnis beruhte. Der Anteil der lediglich auf unsystematischen Erfahrungen beruhenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren am Methodenspektrum unseres Gesundheitswesens (in Deutschland im Rahmen der RVO verfügbar) wird als hoch eingeschätzt [3] und von einigen Autoren sogar mit 70–90% angegeben [16, 36, 37]. Demzufolge wäre der wesentliche Teil der derzeit unserer Gesellschaft angebotenen und von ihr finanzierten Medizin eben nicht *evidence-based*, d.h. nicht (natur-) wissenschaftlich in ihrem Nutzen für den betroffenen Patienten gesichert. Diese radikal-provokante These und das sich daraus ergebende Postulat zu einer grundsätzlichen Neuorientierung der klinischen Medizin [17, 29, 33] haben allerdings in Deutschland bislang nur wenig Aufmerksamkeit auf sich ziehen können.

Die Forderungen, die Medizin in Lehre und Praxis von der unreproduzierbaren Erfahrungs-Medizin – als einem integralen Bestandteil der personalisierten Klinik- und Meinungsbildner-Hierarchie – zu säubern, sind von vereinzelt Individuen (von Claude

Bernard, 1865 [7], bis Petr Škrabaneck und James McCormick, 1989 [35]) seit eh und je – mit wenig Erfolg – erhoben worden und stellen wahrlich kein Novum dar. Es mag allerdings sein, daß sich die Elemente der Erfahrungsmedizin professoraler Meinungsbildner im Rahmen der ärztlichen Fortbildung mit den Interessen der diese in Deutschland zum großen Teil finanzierenden pharmazeutischen Industrie in den letzten Jahren in einer besonders einflußreichen Weise kombiniert haben; und daß auf diese Weise zunehmend der Blick auf die für das ärztliche Handeln verfügbare *evidence* verstellt wird [30]. In diesem Licht erscheint eine Analyse der Forderungen nach einem Paradigmenwechsel in Richtung auf eine *evidence-based medicine* für das deutsche Gesundheitswesen von besonderer Bedeutung.

Non-Evidenced-based Medicine in Beispielen

Nach dem tradierten Muster beruhte das Wissen zur Durchführung ärztlichen Handelns im wesentlichen auf unsystematischen Beobachtungen, die als klinische Erfahrung des Einzelnen zusammengefasst die Leitlinien für die Einschätzung der Prognose eines Patienten, des Wertes eines diagnostischen Verfahrens und der Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention ergaben. Großer Wert für die praktische Medizin wurde den Kenntnissen der Pathophy-

Prof. Dr. M. Berger

Klinik für Stoffwechselerkrankungen und Ernährung der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

siologie und Pathogenese beigemessen, die dementsprechend einen Hauptanteil an der Ärzteausbildung ausmachen. Theoretisches Grundlagenwissen und klinische Erfahrung stellen die Basis für die Leitlinien ärztlichen Handelns dar. Die laufende Fortbildung erfolgte im wesentlichen durch die Konsultation von Lehrbüchern, Übersichtsarbeiten und von Meinungsbildnern und deren Konsensus-Konferenzen. Die detailkritische Bewertung der Originalarbeiten wurde den meinungsbildenden Experten überlassen und ihre Ansicht der Dinge wurde nach dem Motto „was ist gesichert...?“ abgefragt und publiziert. Bei diesem Vorgehen kommt der traditionellen medizinischen Hierarchie, der professoralen Autorität des lokalen Experten oder Vorgesetzten und dem ritualisierten Vorgehen einer Klinik oder einer „Schule“ große Bedeutung und dem Verdikt einer Consensus-Konferenz von (selbsternannten) Experten oder von Fachgesellschaften entscheidender Einfluß zu.

Diese paradigmatische Konstellation hat zu dem „Autoritäts-Trugschluß und tausenderlei anderen Trugschlüsse“ geführt [35] und mag zu einer Reihe der im folgenden beispielhaft aufgeführten Fehlleistungen der *non-evidence-based medicine* beigetragen haben.

Zu Beginn meiner eigenen (M.B.) Ausbildung in einer führenden deutschen Universitätsklinik für Innere Medizin habe ich immer wieder erlebt, daß Fragen nach den Beweisen für den Nutzen eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Vorgehens von professoralen Vorgesetzten nicht mit dem Zitat einer adaequaten wissenschaftlichen Untersuchung beantwortet wurden, sondern daß ersatzweise auf die eigene klinische Erfahrung oder die Tradition der Klinik verwiesen wurde. Später habe ich erkennen müssen, daß auf diese Weise Vorgehensmuster ritualisiert wurden, welche für die Patienten nicht nur nutzlos, sondern schädlich gewesen sind.

Dazu gehörten etwa die routinemäßige Durchführung von i.v. Pyelogrammen bei allen Patienten mit Diabetes mellitus; die Therapie der überwiegenden Mehrzahl der Typ II Diabetiker mit den Biguaniden Phenformin oder Buformin, nicht selten in Kombination mit Clofibrat; die routinemäßige Digitalisierung von Patienten im Alter >65 Jahren; das Ritual der Gabe von Euphyllin®-

Ozothin®-Bisolvon® Kombinations-Injektionen bei allen Patienten mit Atemnot; und die gleichfalls wissenschaftlich niemals abgesicherte traditionelle Diabetes-Diät, mit der alle Typ I Diabetiker mal-traitiert wurden [4].

Aber auch in der Gegenwart geht die Ärzteschaft bei dem Einsatz von Medikamenten in der Behandlung chronischer Erkrankungen ohne Not immer wieder Wege, für deren Nutzen kein (natur-)wissenschaftlicher Beweis (*external evidence*) reklamiert werden kann. In der Diabetologie gibt es dafür hinlängliche Beispiele: für den Einsatz von oralen Antidiabetika kann im Sinne von *evidence-based medicine* bis zum heutigen Tag keine Berechtigung aufgrund von Endpunkt-orientierten randomisiert-kontrollierten Studien vorgelegt werden [4, 5]. In der aktuellen Diskussion um den Einsatz der kürzlich zugelassenen Humaninsulin-Analogons Insulin-Lispro ergibt sich eindeutig, daß im Sinne von *evidence-based medicine* keine Beweise für einen Nutzen dieses Präparates im Hinblick auf die Erreichung der primären Therapieziele des Typ I Diabetes mellitus (Nahezu-Normalisierung des HbA_{1c}; Vermeidung von schweren Hypoglykämien; möglichst geringfügige Diabetes-bedingte Einschränkung der Lebensqualität) vorgelegt werden konnten, während ein letztlich nicht ausschließbares Nebenwirkungs-Restrisiko und der erhöhte Preis gegen die Verwendung des Präparates sprechen [6]. Trotzdem entscheiden sich Ärzte und ihre Patienten für dieses Präparat, wofür – angesichts fehlender *external evidence* – pathophysiologische Argumentationen oder unbestimmte Hoffnungen und Erwartungshaltungen geltend gemacht werden.

Allseits bekannte Beispiele für derzeit routinemäßig durchgeführte *non-evidence-based-medicine* finden sich in der Verordnung von Medikamenten mit nicht gesicherter Wirkung, die in Deutschland einen jährlichen DM-Umsatz in vielfacher Milliarden-Höhe ausmachen [21, 34]. Bezeichnenderweise wird gerade hier von den Protagonisten derartiger wissenschaftlich nicht gesicherter Therapie-Ansätze mit der guten klinischen Erfahrung und mit der Aufzählung von Anekdoten argumentiert. Abgesehen von dem Schaden, der durch die Verordnung unwirksamer Medika-

mente entsteht, ist das Unheil zu berücksichtigen, das durch Therapien entstanden ist, die in ihrer Wirkung nicht durch adaequate, auf ihre Endpunkte ausgerichtete Studien abgesichert waren [25]. Die Schäden, die allein auf diesem Sektor durch *non-evidence-based medicine* in den letzten Jahrzehnten für den einzelnen Betroffenen wie für unser Gesundheitswesen entstanden sind, erscheinen unermeßlich.

Non-evidence-based medicine läßt sich in Deutschland aber auch in offiziellen/offiziösen Verlautbarungen von Fachgesellschaften und Fortbildungsdokumenten nachweisen. Dazu sei ein Beispiel aus dem 1995 „im Auftrag der Bundesärztekammer“ herausgegebenen Standardwerk „Notfallmedizin nach Leitsymptomen“ zitiert [26]:

In dem Kapitel „Hörsturz“ wird eine „sofortige tägliche Infusionstherapie mit Dextran 40 mit Sorbit und steigenden Zusätzen von Procaïn, Complamin®, Pentoxifyllin, Nafitidofyryl, o.ä.“ über 10–12 Tage verordnet; bei Einsetzen der Behandlung innert der ersten 8 Tage „haben über 80% der Patienten eine Chance auf Verbesserung oder Normalisierung des Gehörs, nach 14 Tagen nur noch 50%, nach drei Wochen nur noch 33%“. Diese Angaben von Neveling und Loch stehen in diametralem Gegensatz zu der *medline*-gestützten Literatur-Recherche, die wir Mitte 1996 gemeinsam mit unseren PJ Studenten angesichts eines derartigen Hörsturzes bei einer 30jährigen Patientin mit Typ I Diabetes mellitus auf unserer Station durchgeführt haben; danach gibt es für eine Therapie des (essentiellen?) Hörsturzes keine Therapie, die in ihren Erfolgsaussichten derjenigen der Spontan-Remission überlegen wäre.

Evidence-based Medicine. Vorgehensweise am Beispiel von zwei Kasuistiken

Die Beispiele, die von den Protagonisten der *evidence-based medicine* vorgebracht werden, um die Notwendigkeit des erwähnten Paradigmenwechsels zu erläutern, sind subtilerer Natur.

(1) So wählte die *Evidence-based Medicine Working Group* [17] folgende Kasuistik, um ihr Anliegen zu verdeutlichen: ein ansonsten gesunder 43jähriger Mann wird nach einem ersten epileptischen grand-mal Anfall stationär aufgenommen und eine Phenytoin-Dauerbehandlung wird eingeleitet. Sämtliche angiologischen, neurologischen, bildgebenden Untersuchungsverfahren ergeben keinen klinischen Befund. Der Patient ist verängstigt hinsichtlich des Rezidiv-Risikos. Die zuständige Assistenzärztin befragt ihre Vorgesetzten, die ihr erklären, daß das Rezi-

div-Risiko „hoch“ sei und daß dies dem Patienten mitzuteilen sei. Der Patient wird mit dieser vagen Information und den üblichen Anweisungen, nicht Autozufahren, seine Phenytoin-Medikation fortzusetzen und sich bei seinem Hausarzt wieder vorzustellen, entlassen.

Für die Zukunft, nach der Einführung der Prinzipien von *evidence-based medicine*, wird folgender Ablauf dargestellt: Die Assistenzärztin realisiert, daß ihr die Antwort auf die wichtige Frage nach der Prognose eines ersten grand-mal Anfalls nicht bekannt ist. Sie führt eine computergestützte Literaturrecherche durch, findet unter den Stichwörtern *Epilepsie, Prognose, Rezidiv* 25 Arbeiten und sucht sich die aufgrund Titel/Zusammenfassung für ihre Fragestellung offenbar relevanteste Studie heraus. Sie liest die Arbeit und stellt fest, daß sie den Kriterien, die ihr als essentiell für eine valide Studie zur Prognose bekannt sind, genügt und deren Ergebnisse relevant für den Fall ihres Patienten sind. Der Zeitaufwand für diese Prozedur betrug 30 Minuten. Aufgrund dieses Aufwands kann die Assistenzärztin ihrem Patienten nun folgendes mitteilen: das 1-Jahres Risiko für ein Rezidiv beträgt zwischen 43 und 51% und das 3-Jahres-Risiko zwischen 51 und 60%; sollte innerhalb der ersten 18 Monate kein Rezidiv auftreten, liegt das weitere Risiko nur noch <20%. Neben den sonstigen Maßnahmen empfiehlt sie ihm nun, bei Rezidivfreiheit nach 18 Monaten mit seinem Hausarzt die Indikation für die Fortsetzung der Phenytoin-Therapie zu überprüfen. Bei diesem Vorgehen verläßt der Patient mit einer klaren Vorstellung hinsichtlich seiner Prognose, seines Risikos und des weiteren Vorgehens die Klinik.

(2) Rosenberg und Donald beschreiben folgenden beispielhaften Fall [29]: Eine allein lebende 77jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand wird aufgenommen wegen erstmaliger Symptomatik einer Linksherzinsuffizienz bei Vorhofflimmern und gut eingestelltem arteriellem Hypertonus. Die Symptome der Herzinsuffizienz bilden sich unter Digoxin und Diuretika rasch zurück; echokardiographisch zeigt sich eine mäßig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Bei der Visite ergibt sich eine Diskussion darüber, ob man der Frau eine orale Antikoagulation empfehlen soll. Im Gegensatz zu der früher üblichen Weitergabe dieser Frage an den professoralen Vorgesetzten oder ein Konsensus-Komitee, präzisieren die Mitglieder des Behandlungsteams das Problem in eine konkrete Fragestellung: wie stellt sich das Risiko der Patientin, ohne orale Antikoagulation einen embolischen apoplektischen Insult zu erleiden, im Vergleich zu dem Risiko einer ernstlichen Blutung und eines haemorrhagischen apoplektischen Insultes unter oraler Antikoagulation dar? Daraus werden für die systematische computer-gestützte Literatur-Recherche nach den Prinzipien von *evidence-based medicine* zwei für den Fall möglichst spezifische Fragen formuliert: (a) Wie groß ist das jährliche Risiko eines embolischen Schlag-

anfalls für eine 77 Jahre alte Frau mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern, Bluthochdruck, mäßiggradiger Linksherzhypertrophie ohne orale Antikoagulation? (b) Wie weit kann das Risiko eines embolischen Schlaganfalls durch eine orale Antikoagulation bei einem derartigen Patienten reduziert werden und wie groß ist die Gefahr der oralen Antikoagulation?

Im nächsten Schritt gilt es, die für diese Fragen relevante *evidence* durch eine systematische Literatur-Recherche mithilfe von computer-gestützten Systemen, wie *medline/Embase* etc., zu identifizieren: für die Stichworte „atrial fibrillation“ und „cerebrovascular disorders“ unter den Publikationstypen „randomized controlled trial“, „review“ und „meta-analysis“ in Zielrichtung auf „therapy“ und „prognosis“ wird für den Zeitraum der letzten fünf Jahre ein Suchvorgang durchgeführt. Solange die entsprechenden Cochrane Reviews [9] noch nicht zur Verfügung stehen, sind diese Einzel-Publikationen herauszusuchen; im vorliegenden Fall waren es knapp zehn Arbeiten. Die nächste Aufgabe ist es, die herausgesuchte Literatur im Hinblick auf ihre Relevanz für das anstehende klinische Problem zu beurteilen; zu diesem Zweck ist ein einfaches, strukturiertes Vorgehen beschrieben worden [2, 30]. Aus den verbleibenden Materialien für eine in diesem Falle relevante *evidence* ergaben sich für die 77jährige Patientin ohne orale Antikoagulation ein jährliches Risiko von 18%, einen embolischen apoplektischen Insult zu erleiden, und eine 70%ige Risikoreduktion durch eine orale Antikoagulation. Daraus wurde die *absolute risk reduction (ARR)* für die Markumar®-Prävention des Insults in Höhe von 0.13 und schließlich die wichtige Zahl NNT (*number needed to treat=1/ARR*), d.h. diejenige Anzahl vergleichbarer Patienten, die mit Marcumar® behandelt werden müssen, um einen Schlaganfall pro Jahr zu vermeiden, berechnet. Verglichen mit dem jährlichen Risiko von 1% unter oraler Antikoagulation eine massive Blutung zu erleiden, ergibt sich daraus, daß mit einer Markumarisierung in dieser klinischen Situation 13 Fälle von embolischen Insulten für jede massive Markumar®-assoziierte Blutung verhindert werden können.

Auf der Basis dieser *evidence* wurde die Patientin im Rahmen der klinischen Visite informiert, und nach entsprechender Diskussion entschied sie sich für die Markumarisierung; der Hausarzt erhielt mit dem Arztbrief eine Kopie der *evidence* und erklärte sich bereit, die weitere orale Antikoagulation zu überwachen.

Zusammengefaßt geht es also darum, vor einer medizinischen Intervention (diagnostisch oder therapeutisch) die für den jeweiligen Patienten relevante in der internationalen Literatur verfügbare *external evidence* zu erfassen, sie hinsichtlich ihrer allgemeinen und speziellen Validität zu überprüfen und in

der Vorbereitung des ärztlichen Entscheidungsprozesses in angemessener Weise zu berücksichtigen. Das klingt trivial. Und doch ist ein derartig rationales Verfahren in der Medizin erst in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund von zwei Entwicklungen möglich geworden, die eine effektive Nutzung der medizinischen Literatur für die ärztliche Praxis erlauben:

Ohne die Verfügbarkeit reproduzierbar-gesicherter Erkenntnisse stellte die Literatur für das ärztliche Handeln ein nur in sehr begrenztem Umfang hilfreiches Instrumentarium dar. Randomisiert-kontrollierte klinische Studien wurden jedoch erst in jüngerer Zeit zum Standard der Evaluation medizinischen Vorgehens, zunächst für die Durchführung von medikamentösen Behandlungen, später auch für chirurgische und andere Therapieverfahren und für das diagnostische Vorgehen, durchgeführt. Wiewohl es nicht möglich ist, für jegliche valide ärztliche Argumentation auf dem Beweis durch eine randomisierte klinische Studie zu bestehen (wie z.B. für den Nachweis des Nutzens der Nikotin-Abstinenz oder der körperlichen Aktivität), wird man – insbesondere bei medikamentösen Behandlungen – im Regelfall jedoch als Berechtigung für die medizinische Intervention eine derartigen Evidenz ein-zufordern haben.

Legt man dieses Selektionsprinzip zugrunde, entfällt die übergroße Mehrzahl aller Publikationen als irreführend oder bestenfalls wertlos. In den letzten 20 Jahren wurden Methoden entwickelt, valide klinisch-wissenschaftliche Studien durchzuführen und bereits vorhandene Publikationen hinsichtlich ihrer Validität zu bewerten. Zudem können randomisierte klinischen Studien nach einem bestimmten Verfahren in Form von Meta-Analysen zusammengefasst werden, um ihre Aussagekraft zu erhöhen. Es werden Zeitschriften (*Evidenced Based Medicine; ACP Journal Club*) herausgegeben, in denen diejenigen Publikationen referiert werden, die methodologisch valide und relevant sind [13, 14]. In der Cochrane Gruppe hat sich eine Bewegung zusammengeschlossen, die für bestimmte Themen unter rigoroser Auswahl-Methodik Studien auswertet und in *Reviews* zusammenfaßt [9].

Die Unmasse der etwa 25000 derzeit publizierten medizinischen Zeitschriften stellt eine Informationsflut dar, die man lediglich mit einer computergestützten Literaturrecherche für das ärztliche Handeln nutzbar machen kann. Zu diesem Zweck sollte das *medline* System oder eine seiner verschiedenen Variationen mittlerweile in jedem Akademischen Krankenhaus verfügbar sein; nur mit Hilfe dieser Systeme kann eine konventionelle medizinische Bibliothek für die Zwecke der praktischer Medizin genutzt werden.

Die Anwendung von Evidence-based Medicine in der Praxis

Diese beiden Entwicklungen haben den Paradigmenwechsel, den die Protagonisten von *evidence-based medicine* fordern, erst möglich gemacht. In der Praxis stellt sich das neue Vorgehen grundsätzlich in folgenden Schritten dar, die wir kürzlich auch für den deutschen Sprachraum im Detail dargestellt haben [30].

Zunächst wird man für jeden individuellen Patienten aufgrund einer Problem-Liste die diagnostischen und therapeutischen Zielsetzungen zu formulieren, zu wichten und zu dokumentieren haben. Dieses Vorgehen entspricht einem leider so selten erfüllten Trivial-Postulat, dessen Erfüllung von der klinischen Kompetenz des behandelnden Arztes abhängig ist. Auf dieser Basis sind zunächst eine (oder mehrere) praktisch-klinische Fragestellungen zu präzisieren. Dazu gehören die Präzisierung der Therapieziele nach Heilung, Prävention, Palliation und deren Ordnung nach Prioritäten und Einbeziehung der Sicht des Patienten.

Danach gilt es die Literatur, nach für diese Fragestellungen relevanten klinischen Artikeln zu durchsuchen. Dazu sind von der Klinik-Leitung eine Reihe von technischen Voraussetzungen (*medline* System o.ä.) sowie eine leistungsfähige medizinische Bibliothek (oder eine Anbindung über online-Systeme) zur Verfügung zu stellen. Des Weiteren sind alle klinisch tätigen Ärzte darin zu unterweisen und trainieren, unter Nutzung dieser technischen Einrichtungen innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens selbständig eine gezielte Literaturrecherche durchzuführen. Dazu bedarf es strukturierter Kur-

se insbesondere für jüngere ärztliche Mitarbeiter und Studenten, die in den klinischen Einheiten tätig sind. Es ist zu erwarten, daß in absehbarer Zukunft im Rahmen des ACP Journal Clubs oder der Cochrane Reviews gängige klinische Probleme nach bestimmten Prinzipien in ausgewählten Übersichten und relevanten Meta-Analysen zusammengefaßt vorliegen und somit die Literatursuche erleichtert wird.

Der nächste Schritt ist aufwendig und erfordert eine gewisse Ausbildung. Hier gibt es um eine kritische Bewertung der herausgesuchten Publikationen hinsichtlich ihrer Validität und ihrer Relevanz für den zur Rede stehenden individuellen Patienten. Dazu wird ein systematisches Vorgehen vorgeschlagen, bei dem zu jedem vorliegenden Artikel eine Reihe von Fragen im Sinne des *critical appraisal* zu beantworten sind [2, 30]. (a) Zunächst geht es um die Beurteilung der Validität des Studienprotokolls, wobei man Primär-Fragen (z.B. nach dem Randomisierungs-Prozeß und der Vollständigkeit der Nachverfolgung aller randomisierten Patienten) von Sekundär-Fragen (z.B. nach der Vollständigkeit der „Blindung“, der Vergleichbarkeit der gebildeten Gruppen hinsichtlich initialer Daten und Betreuung während der Studie außerhalb der experimentellen Intervention) unterscheidet. (b) Weiterhin gilt es das Ausmaß des Interventions-Effektes (z.B. über die Begriffe *absolute/relative risk reduction ARR/RRR* oder *number needed to treat NNT*) und die Präzision seiner Abschätzung (z.B. über den Abgleich der Konfidenz-Intervalle) zu evaluieren. (c) Und schließlich muß man sich der entscheidenden Frage zuwenden, ob die als valide akzeptierten Untersuchungsergebnisse tatsächlich in der Betreuung des bestimmten Patienten weiterhelfen.

Dazu ist zunächst zu klären, ob die Ergebnisse der ausgewählten Publikationen auf die Behandlungssituation des Patienten übertragen werden können. Voraussetzung dafür ist u.a. eine detaillierte Beschreibung der klinischen und soziodemographischen Ausgangsdaten der Patienten in den Publikationen; auf die Problematik der Validität von Subgruppen-Auswertungen und deren Relevanz für eine gegebene Behandlungssituation wurde in diesem Zusammenhang wiederholt hingewie-

sen [30]. Entscheidend ist die Frage danach, ob in der vorliegenden Publikation alle klinisch wichtigen Interventions-Ergebnisse (*outcomes*) berücksichtigt worden sind; hier ist ein Abgleich mit den in diesem Fall festgelegten Therapiezielen erforderlich. Fatale Trugschlüsse sind beschrieben worden, wenn Studien bei der therapeutischen Entscheidung berücksichtigt werden, die zwar auf properen randomisiert-kontrollierten Studien beruhen, aber als Ergebnisse lediglich Surrogat-Parameter anstatt der klinisch relevanten Endpunkte präsentiert werden [25]. Und schließlich wird man die Nutzen-Risiko-Relation für die avisierte therapeutische Intervention zu berücksichtigen haben; hier kann ein Vergleich der NNT-Werte für eine erwünschte Wirkung mit dem Risiko der Komplikation hilfreich sein.

Die Grundlage für dieses neue Paradigma der *evidence-based medicine* als ein strukturiertes Vorgehen in der Ausbildung und der Durchführung ärztlichen Handelns, welches in den 80er Jahren von einer Arbeitsgruppe der McMasters Medical School in Canada unter Leitung von David L. Sackett entwickelt worden ist, stellt das Werk „Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine“ von Sackett et al. dar [32]. In diesem Werk wird die im Sinne von Sackett beschriebene Klinische Epidemiologie als unverzichtbare Grundlagenwissenschaft für den Kliniker und praktisch tätigen Arzt dargestellt.

Kritische Annotationen und Kommentare zur Evidence-based Medicine

Die Entwicklung von *evidence-based medicine* als einer neuen paradigmatischen Grundlage ärztlichen Handelns ist auf viel Zustimmung und Begeisterung, aber auch auf Kritik und Ablehnung gestoßen; und hat vor allem in England zu vehementen Diskussion geführt [19, 33]. Wie es bei der Propagierung eines einschneidenden Paradigmenwechsels zu erwarten ist, werden diese Diskussionen zuweilen durch Emotionen und Mißverständnisse belastet. Abgesehen von dem notorischen „das haben wir doch immer schon gemacht“ zu dem „das ist in der Praxis/Klinik grundsätzlich nicht machbar“ sind dabei auch eine Reihe von Li-

mitationen der *evidence-based medicine* deutlich geworden.

Von Kritikern werden immer wieder die Ängste dahingehend geäußert, daß die Überprüfung (audit) der Medizin nach den Grundsätzen von *evidence-based medicine* durch die Gesundheitsökonomie dazu mißbraucht werden könne, Kosten im Gesundheitswesen einzusparen und Budget-Beschränkungen durchzusetzen. In der Tat sind eindrucksvolle Beispiele für die Kosten-Nutzen-Steigerung durch *evidence-based medicine* geschildert [12] und dementsprechend propagiert worden [10]. Gerade in Deutschland würde die Durchsetzung der Prinzipien von *evidence-based medicine* auf dem Sektor der Pharmakotherapie aber auch im Bereich der Diagnostik zu enormen Einsparungen führen. So mag gerade hier die Verführung groß sein, *evidence-based medicine* mit Zielsetzungen der Gesundheitsökonomie zu kombinieren und als Paket zu propagieren [27]. Sollte sich eine derartige Entwicklung durchsetzen, wäre den Zielsetzungen der *evidence-based medicine* ein schlechter Dienst erwiesen. Denn sehr wohl kann die *external evidence* nach diagnostischen und therapeutischen Interventionen verlangen, die in der gegebenen Situation nicht üblich waren und daher zu zusätzlichen Kosten führen. *Evidence based medicine* ist jedoch ausschließlich auf den Nutzen des individuellen Patienten ausgerichtet und keinen gesundheitsökonomischen Zielsetzungen verpflichtet.

Übereinstimmung besteht darüber, daß die *evidence based medicine* nicht zu einem Kochbuch-Automatismus für das ärztliche Vorgehen führen darf. Der behandelnde Arzt hat vielmehr die verfügbare *external evidence* (primär in Form von randomisiert kontrollierten Studien, aber durchaus auch in anderen Formen der Nachweisführung) zu sichten und mit seiner klinischen Untersuchung und Beurteilung des individuellen Falles sowie den Praeferenzen des Patienten zu einem Vorgehens-Plan zu integrieren [33]. Für alle 3 Elemente der Entscheidungsfindung ist das *caveat* vor der Überschätzung ihrer jeweiligen Bedeutung angebracht.

Naturgemäß ist die verfügbare naturwissenschaftliche Grundlage (*external evidence*) im Sinne von *evidence-*

based medicine begrenzt. Das mag daran liegen, daß entsprechende harten Daten aus validen Studien (noch) nicht vorliegen; daran, daß bestimmte Formen der Evidenz (Beobachtungen, Kasuistiken) keinen Eingang in die verfügbaren Daten-Basen, wie medline, finden; daran, daß negative Befunde wegen des Publikations-Bias nicht veröffentlicht werden mögen [5] oder daran, daß in der vorliegenden Literatur bestimmte Innovationen noch nicht berücksichtigt worden sind.

So sind in der og. Kasuistik in die *external evidence*, die zu der Markumarisierung der 77jährigen Patientin geführt hat, zwei aktuelle und potentiell relevante Gesichtspunkte nicht eingegangen. Das Verhältnis zwischen Effektivität (Prävention cerebraler Embolien) und Nebenwirkungen (Haemorrhagien) mag sich daraus verschieben, wenn der Quickwerte höher eingestellt wird, als dies bisher mit 20% üblich war. Die Möglichkeit der Patientin, den INR (Quick-) Wert (mit Hilfe der neuartigen CoaguCheck® Systems) selber zu bestimmen [8] und die Dosis der Antikoagulation anzupassen, mag die Sicherheit der Therapie subjektiv und objektiv steigern. Dies mag insbesondere auch in Bezug auf die, in der og. Darstellung des Beispiels ohnehin etwas kurz gekommene, Patienten-Praeferenz von Bedeutung sein.

Auch sollen die Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit randomisiert-kontrollierter Untersuchungen mit präzise definierten Selektions- und Studienbedingungen auf die Situation der praktischen Medizin mit ihren vielfältigen Heterogenitäten nicht außer Acht gelassen werden [28]. Auch aufgrund randomisiert-kontrollierter Studien ist es schließlich zuweilen zu Trugschlüssen gekommen [35].

Die klinische Untersuchung und Beurteilung des behandelnden Arztes (ärztliche Kompetenz) bildet die Grundlage für die Formulierung der klinischen Fragestellung und Therapie, die Definition des Ziels auf der Basis einer mit dem Patienten abgestimmten Prioritäten-Liste. Im System der *evidence-based medicine* gibt die *external evidence* für die anstehenden Entscheidungsprozesse einen wesentlichen, aber keinesfalls den einzigen Ausschlag. Die ärztliche Kompetenz ist gefordert, um festzustellen, ob die identifizierte *external evidence* für den Fall des individuellen Patienten relevant ist. Die ärztliche Entscheidungsfindung darf sich nicht (im Sinne der Koch-

buchmedizin) auf die automatische Umsetzung von Leitlinien- und Consensusempfehlungen reduzieren.

Das mag an einem Beispiel aus der Hypertensiologie deutlich werden [31] – ein Bereich der Inneren Medizin, der durch eine Vielzahl von sich teilweise widersprechenden Leitlinien (*Guidelines*) nationaler und internationaler Fachgesellschaften hervorgetreten ist [23]. In einer Zusammenfassung von kontrolliert randomisierten Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie fanden sich im Zeitraum von fünf Jahren etwa 1800 Schlaganfälle bei den 15000 antihypertensiv behandelten Personen (12%), während es bei 20% der Placebo-behandelten Gruppe zu einem Schlaganfall kam [11]. Häufig wird eine derartig signifikanter Therapienutzen als *relative Risikominderung* angegeben; sie beträgt in diesem Falle 40%. Eine andere Darstellung des Therapieeffektes ist die *absolute Risikominderung*, die in diesem Beispiel 8% beträgt. Das impliziert im Sinne des og. genannten NNT-Konzeptes, daß 13 Hypertoniker über fünf Jahre konsequent medikamentös behandelt werden müßten, um 1 Schlaganfall zu verhindern. Die Konsequenzen dieser Darstellung nach NNT (anstelle der üblichen Darstellung der relativen Risikominderung) werden besonders deutlich, wenn man die Ergebnisse bei Patienten mit milder Hypertonie (diastolischer Blutdruck <110 mm Hg) analysiert: hier wird das Schlaganfallrisiko durch die medikamentöse Therapie von 1,5% auf 0,9% reduziert (*relative Risikominderung* unverändert 40%). In diesem Falle hätte man aber 167 Personen über 5 Jahre therapieren müssen, um 1 Schlaganfall zu vermeiden. Schließlich kann man die *external evidence* danach interpretieren, wieviele Hypertoniker innert von fünf Jahren von einem Schlaganfall-Ereignis verschont geblieben sind: Im Falle der milden Hypertonie wären das ohne medikamentöse Behandlung 98,5% und mit Behandlung 99,1% der Patienten gewesen. Es liegt auf der Hand, daß die Bereitschaft zu einer Therapieintervention seitens des Arztes und seitens des Patienten durch diese unterschiedlichen Darstellungsweisen von Nutzen und Risiken beeinflußt wird. Auch Aufwand und Nebenwirkungen der medikamentösen Blutdruck-Behandlung gewinnen unter dieser Betrachtungsweise eine besondere Bedeutung.

In dieser Situation wird es von der Kompetenz des behandelnden Arztes abhängen, in welcher Weise die *external evidence* für den individuellen Patienten anzuwenden ist. Dabei werden unter anderem die generelle Risiko-, Morbiditäts- und Lebenssituation des Patienten, die Behandlungsziele (z.B. Primär- oder Sekundärprävention) nach einer Prioritätenliste zu werten sein. Schließlich müssen die Präferenzen, Kenntnisse und Überzeugungen des Patienten berücksichtigt werden; dies ist gerade bei der Therapie chronischer symptomarmer Erkrankungen vorrangig, da gegen den Willen des Betroffenen oder ohne

sein ausdrückliches und informiertes Einverständnis für die von ihm selber durchzuführende Behandlung – unabhängig von der *external evidence* für ihren Nutzen – keine Erfolgchance besteht.

Andererseits stellen die klinische Beurteilung und Kompetenz des behandelnden Arztes und die Präferenzen des Patienten im Rahmen des Entscheidungsprozesses vor einer medizinischen Intervention wesentliche Elemente dar, die sich – im Gegensatz zu der *external evidence* – der Quantifizierung entziehen mögen. Zum Schutz gegen eine Überbewertung und auch gegen eine Vernachlässigung dieser beiden Elemente gilt es, sie im Rahmen des systematischen Dokumentationssystems (z.B. nach dem *problem-oriented record system* PORS, 1) im einzelnen schriftlich in ihrer Relevanz für den Entscheidungsprozess festzuhalten. Überwertige Bedeutung gewinnen die klinische Beurteilung des Arztes und die Präferenz des Patienten in einer Situation, in der eine *external evidence* nicht verfügbar gemacht werden kann. Das mag bei seltenen Erkrankungen und in der Akut-/Notfall-Medizin besonders häufig der Fall sein.

Im Gegensatz dazu kommt den Prinzipien der *evidence-based medicine* gerade für die nicht akuten Entscheidungen zur Diagnostik und Therapie von chronischen Erkrankungen ein besonders hoher Stellenwert zu. Dies wirft die grundsätzliche Frage auf, ob das Gesundheitswesen ohne Not aufgrund einer (ggf. pathophysiologisch plausiblen) Erwartungshaltung oder Pressionen seitens der Patienten oder der Pharma-Industrie das häufig praktizierte Recht hat, kostspielige und nebenwirkungsbehaftete medikamentöse Therapien in großem Umfang bei chronisch Kranken langfristig einzusetzen, ohne daß dafür eine (natur-)wissenschaftliche Rechtfertigung im Sinne einer *external evidence* vorliegt.

Im Sinne von *evidence-based medicine* sind für die ärztliche Entscheidungsfindung 3 entscheidende Elemente zu berücksichtigen, d.h. die *external evidence* als die verfügbare (natur-)wissenschaftliche Grundlage klinischer Epidemiologie, die klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes und die Präferenz des Patienten. Die Wichtung dieser drei unverzichtbaren, aber im Einzelfalle unterschiedlich relevanten

Elemente der Entscheidungsfindung fällt in die ärztliche Kompetenz und bedarf der schriftlichen Dokumentation.

Ist die Evidence-based Medicine praktikabel und erfolgreich?

Aus Nordamerika und Großbritannien sind Ansätze zur Durchsetzung von *evidence-based medicine* aus vielen Bereichen der Medizin bekannt geworden [20,33]. Dabei ist immer wieder die Frage erhoben worden, ob *in praxi* in der Klinik oder auch in der Praxis des Primärarztes die entsprechenden Forderungen nach systematischer Berücksichtigung wissenschaftlicher Grundlagen für die ärztliche Entscheidungsfindung überhaupt verwirklicht werden können.

So hat man zunächst retrospektive Analysen dazu durchgeführt, wieviele primäre Behandlungsentscheidungen in einer Abteilung für allgemeine Innere Medizin eines Akademischen Krankenhauses in Oxford [16] oder in einer Allgemeinarzt-Praxis [18] den Ansprüchen von *evidence-based medicine* genügten. Der Anteil der derartig qualifizierten ärztlichen Entscheidungen war mit ca. 3/4 sehr hoch und wirft – neben der Problematik der Repräsentativität der geprüften Einrichtungen – eine Reihe von Fragen auf, die in einer Vielzahl von Leserbriefen im Brit Med J (13.7.1996) und Lancet (23.9.1995) zur Sprache gebracht worden sind. Unabhängig von dem Überwiegen von Zustimmung und Erwartungshaltung gegenüber den Versprechungen von *evidence-based medicine*, erscheint es fraglich, ob man *in praxi* tatsächlich einen Nachweis zur Verbesserung der Struktur- und Prozeß-Qualität medizinischen Handelns durch die formale Einführung der Prinzipien von *evidence-based medicine* in medizinischen Einrichtungen durchsetzen kann. Was die ärztliche Tätigkeit (*performance*) anbetrifft, scheinen erste Evaluationsstudien eine Verbesserung durch die Lehre der *evidence-based medicine* erbracht zu haben [17].

Entscheidend ist aber letztlich, ob *evidence-based medicine* eine Verbesserung der Ergebnis-Qualität medizinischer Interventionen bewirkt. Führt man sich an den einleitend aufgeführten Beispielen vor Augen, wie viel an unnützen und potentiell gefährlichen

Interventionen in Diagnostik und (Pharmako-) Therapie entfallen, sofern eine wissenschaftlich begründbare Medizin im Sinne von *evidence-based medicine* durchgesetzt wird, so ist der Nutzen für Lebensdauer und -qualität der uns anvertrauten Patienten und für die Bevölkerung derartig offensichtlich, daß es dafür keiner formalen Beweisführung mehr bedarf. In anderen Bereichen der Medizin mag das anders sein, und die systematische Berücksichtigung der verfügbaren *external evidence* mag nicht notwendigerweise oder nachweisbar zu einer Verbesserung des Therapie-Ergebnisses (*outcome*) führen. Hierzu seien wiederum einige Beispiele genannt. Sie beziehen sich darauf, daß die systematische Berücksichtigung der *external evidence* im Sinne von *evidence-based medicine* eine wesentliche aber nicht die alleinige Voraussetzung für die Erzielung eines optimalen Interventions-Erfolges ist.

So ist die Auswahl der intensivierten Insulintherapie für Patienten mit Typ I Diabetes mellitus als die effektivste verfügbare Behandlungsmethode aufgrund der *external evidence* eindeutig begründet. Die Erfolge, die mit dieser – nach den Grundsätzen von *evidence-based medicine* ausgewählten – Methode erreicht werden, differieren aber in erschreckender Weise von einem Behandlungszentrum zum anderen. Diese *inter-center differences in performance* konnten sogar unter den stringenten Bedingungen einer Multicenter Studie dokumentiert werden: unter intensivierter Insulintherapie mit vergleichbaren mittleren HbA_{1c}-Werten (6.6–7.4%) variierte die Inzidenz der schweren Hypoglykämien zwischen den 29 Behandlungseinrichtungen zwischen 0 und 1.5 Fällen pro Patient und Jahr [15].

Neben dieser *Inter-Center*-Variabilität für ein und dieselbe Therapiemethode ergibt sich aber auch eine *Intra-Center*-Variabilität des Therapieergebnisses in Abhängigkeit von den Fähigkeiten des einzelnen Arztes. Diese auch im Hinblick auf *evidence-based medicine* enorm beunruhigenden Befunde sind bisher in der Chirurgie für das Ergebnis nach Eingriffen bei colorektalen Tumoren dokumentiert worden: sowohl hinsichtlich der akuten postoperativen Komplikationsrate wie auch hinsichtlich der Rezidivinzidenz und der Überlebensrate fanden sich erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit von dem die Operation durchführenden Chirurgen [22, 24].

Für die Endpunkt Erfolgsanalyse (final outcome) einer therapeutischen Intervention spielen demnach über den Einsatz einer *evidence-based* Behandlungsmethode hinaus Kompetenz und

Fähigkeiten eines Behandlungszentrums und dessen Team aber auch des einzelnen Arztes eine gewichtige Rolle. In diesem Zusammenhang müssen auch die Fähigkeiten des Arztes zur klinischen Diagnostik und Bewertung der Situation des Patienten und seine Fähigkeit, dessen individuelle (situationsbedingte) Präferenzen und Wünsche in die ärztliche Entscheidung vor einer Intervention einzubringen, berücksichtigt werden. Schließlich kommen dem Einfluß von Arzt und Behandlungsteam auf die *compliance* des Patienten, den *health beliefs* von Arzt/Behandlungsteam und Patient und der jeweiligen psychosozialen Situation des Patienten erhebliche Einflüsse auf den Behandlungserfolg zu, die unabhängig von der Einbeziehung der *external evidence* im Sinne von *evidence-based medicine* sind. Es wird also schwer sein, für die Implementierung der *evidence-based medicine* in allen Bereichen der Medizin eine Verbesserung der Ergebnisqualität ärztlichen Handelns nachzuweisen. Es steht aber zu erwarten, daß durch die Verwirklichung der Prinzipien von *evidence-based medicine* das ärztliche Handeln in Klinik und Praxis transparenter, reproduzierbarer und sicherer wird.

Zusammenfassung

Evidence-based medicine ist das Plädoyer für eine Medizin, die sich so gut wie möglich an den wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie den Erfolgs- und Risikoabschätzungen der klinischen Epidemiologie orientiert. Dieses Wissen – vorzugsweise, aber nicht ausschließlich auf den Ergebnissen von randomisiert-kontrollierten Studien basierend – ist systematisch zu eruierten und in den Entscheidungsprozeß ärztlichen Handelns einzubringen. Es stellt, neben der ärztlichen Kompetenz in Diagnostik und klinischen Beurteilung sowie der Einbeziehung der Präferenzen des Patienten, die entscheidende und unverzichtbare Grundlage ärztlichen Handelns dar. Die *evidence-based medicine* macht mit ihrer *external evidence* ein naturwissenschaftlich rationales Handwerkszeug für die handelnde Medizin verfügbar und steht damit im Kontrast zu der als ärztliche Kunst verniedlichten, an der traditionellen Medizinhierarchie ausgerichteten Irra-

tionalität vergangener Epochen. *Evidence-based medicine* stellt in diesem Sinne eine Vorgehensweise dar. Sie garantiert nicht den optimalen Erfolg ärztlichen Handelns sondern sie stellt die verfügbare wissenschaftliche Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von diagnostischen und therapeutischen Interventionen für den verantwortlichen Arzt als ein unverzichtbares Element in den Kontext seiner Entscheidungsprozesse. Wesentlich erscheint, die Denkweise der *evidence-based medicine* langfristig in die *curricula* unserer Medizinischen Fakultäten und der Facharzt-Ausbildungen zu integrieren und damit zu einer (selbst-) kritischen, wissenschaftlich ausgerichteten Medizin beizutragen.

Fazit für die Praxis

Evidence-based (auf Beweisen fußende) medicine ist die auf wissenschaftlicher Erkenntnis begründete Medizin. Der gegenwärtig beste und zugleich effektivste Weg dazu dürfte die Literaturrecherche unter Zuhilfenahme computergestützter Systeme sein. Von den zahlreichen Datenbanken wird vermutlich am häufigsten Medline angewendet, die sowohl regelmäßig auf CD-ROM erscheint als auch über die zahlreichen Online-Dienste von jedem entsprechend ausgestatteten Computer angewählt werden kann. Die dazu notwendige technische Ausstattung und die Kosten, halten sich durchaus in Grenzen.

In der Datenbank *Medicine* (oder in anderen) in recherchieren, darf heute als Standard zumindestens jeder medizinischen Universitätsbibliothek angesehen werden. Es ist zu erwarten, diese Möglichkeit auf alle Krankenhäuser auszudehnen; und viel spricht dafür, daß für die künftige und entsprechend ausgebildete ärztliche Generation das Hilfsmittel computergestützter Literaturrecherche sogar in der ambulanten Praxis unverzichtbar wird. Es gibt auch Tutorenprogramme, die zumeist kostenlos zur Verfügung gestellt werden und innerhalb weniger Stunden das Erlernen unterstützen, Literaturrecherchen selbst durchzuführen. Man darf davon ausgehen, daß Geübte nicht mehr als 30 min zu einer brauchbaren Recherche benötigen, deren Ergebnis in die individuelle Patientenbehandlung einfließen kann.

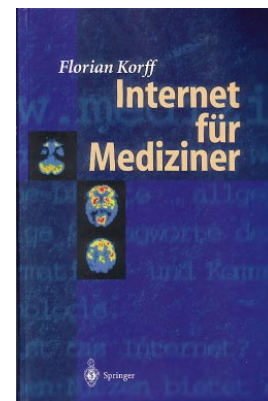
Konsequent angewendete *evidence-based medicine* wird vermutlich zu einem

ungeahnten Qualitätsschub in der Patientenbehandlung führen. Es sind aber auch im Bereich medizinischer Publizistik tiefgreifende Veränderungen zu erwarten, da künftig sicher nur solche wissenschaftlichen Arbeiten und Studien die Chance der Einbeziehung in Datenbanken haben werden (und somit dem *credit* der Autoren dienen), die internationalen Qualitätsstandards genügen. Wenn mit einer Steigerung der Qualität gleichzeitig auch eine Verminderung der Quantität medizinischer Publikationen einherginge – es gibt weltweit ca. 25000 medizinische Zeitschriften – wäre das äußerst wünschenswert.

Literatur

1. Bates B, Berger M, Mühlhauser I (1991) **Die klinische Untersuchung des Patienten**. 2. Auflage. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1991
2. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Rugwell P, Robers R (1987) **A controlled trial of teaching critical appraisal of the clinical literature to medical students**. J Am Med Ass 257:2451–2454
3. Berger M (1995) **Wissenschaftliche Grundlegung der Alternativ- und Schulmedizin**. Das Magazin 6:10–11. [Berger M (1995) Dr. med. Dogma. DIE ZEIT vom 25.8.1995, p.33]
4. Berger M (1996) **To bridge science and patient care in diabetes**. Diabetologia 39:749–757
5. Berger M, Köbberling J, Windeler J (1996) **Wirksamkeit und Wertigkeit der Acarbose**. Dt. Ärztebl 93:A547–A548
6. Berger M (1996) **Neue Insuline. Symposium während der 25. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Basel**
7. Bernard C (1865) **Introduction à l'étude de la médecine expérimentale**. J. B. Baillière et fils, Paris
8. Bernardo A, Schüpphaus S, Tobarski U, Wittstamm FJ (1995) **Die Selbstkontrolle oraler Antikoagulation**. Erste Erfahrungen. Dtsch Ärztebl 92:B329–B331
9. Chalmers I (1993) **Combining evidence: reviews, overviews and metaanalyses. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects on health care**. Ann NY Acad Sc 703:156–165
10. Clancy CM, Kamerow DB (1996) **Evidence-based medicine meets cost-effectiveness analysis**. J Am Med Assoc 276:329–330
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Henkens CH (1990) **Blood pressure, stroke, and coronary heart disease**. Lancet 335:827–838
12. Danese MD, Powe RN, Sawin CT, Ladneson PW (1996) **Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination. A decision and cost-effectiveness analysis**. J Am Med Ass 276:285–292
13. Davidoff F, Case K, Fried PW (1995) **Evidence-based medicine. Why all the fuss?** Am Intern Med 122:727

14. Davidoff F, Haynes B, Sackett DL, Smith R (1995) **Evidence based medicine. A new journal to help doctors identify the information they need.** Br Med J 310:1085–1086
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995) **Implementation of treatment protocols in the diabetes control and complications trial.** Diabetes Care 18:361–376
16. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL (1995) **Inpatient general medicine is evidence based.** Lancet 346:407–410
17. Evidence-based medicine working Group (1992) **Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.** J Am Med Ass 268:2420–2425
18. Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AK (1996) **Evidence based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice.** Brit Med J 312:819–821
19. Graham-Smith D (1995) **Evidence based medicine: Socratic dissent.** Br Med J 310:1126–1127
20. Greenhalgh T (1996) **Is my practice evidence-based?** Brit Med J 313:957–958
21. Heise T, Heinemann L, Bucher E, Richter B, Berger M, Sawicki PT (1995) **Kosten von Medikamenten ohne gesicherte Wirkung in der Diabetestherapie.** Dtsch Arztebl 92:A3549–3554
22. Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P sen (1994) **Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Coloncarcinoms.** Chirurg 65:287–295
23. Jackson RT, Sackett DL (1996) **Guidelines for managing raised blood pressure. Evidence based or evidence burdened?** Br Med J 313:64–65
24. McArdle CS, Hole D (1991) **Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival.** Br Med J 302:1501–1505
25. Mühlhauser I, Berger M (1996) **Surrogat-Marker Trugschlüsse.** Dtsch Arztebl 93:A 3280–A 3283
26. Neveling R, Loch FC (1995) **Hörsturz.** In: Loch FC, Knutz R (Hrsg): **Notfallmedizin nach Leitsymptomen. Im Auftrag der Bundesärztekammer.** Deutscher Ärzteverlag, 3. Aufl, pp 202–204
27. Pientka L (1996) **Die Bedeutung evidenzbasierter Entscheidungen für die Gesundheitspolitik.** Med Klinik 91:541–546
28. Pringle M, Churchill R (1995) **Randomized controlled trials in general practice.** Br Med J 311:382–383
29. Rosenberg W, Donald A (1995) **Evidence-based medicine: an approach to clinical problem solving.** Br Med J 310:1122–1126
30. Richter B (1995) **Kritische Bewertung von Therapieverfahren.** In: Berger M (Hrsg) Diabetes mellitus. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, pp 195–202
31. Sackett DL, Cook RJ (1994) **Understanding clinical trials. What measures of efficacy should busy clinicians provide?** Br Med J 309:755–756
32. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P (1991) **Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine.** 2nd ed, Little, Brown Boston Mass
33. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS (1996) **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** Br Med J 312:71–72
34. Schwabe U, Paffrath D (1996) **Arzneiverordnungsreport '96.** Fischer, Stuttgart Jena
35. Škrabaneck P, McCormick J (1989) **Follies and fallacies in medicine. The Tarragon Press, Glasgow; (1995) Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin.** 4. Aufl, Kirchheim Verlag, Mainz
36. Smith R (1991) **Where is wisdom...? The poverty of medical evidence.** Br Med J 303:798–799
37. White KL (1995) **Evidence based medicine (letter).** Lancet 346:837–838



F. Korff
Internet für Mediziner

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996.
191 S., 1101 Abb., (ISBN 3-540-60739-0), geb.,
DM 48,-

Internet, World Wide Web, E-mail – diese Schlagworte kennzeichnen eine Entwicklung, die unsere Art miteinander zu kommunizieren und Wissen zu nutzen grundlegend ändert. Das mag man begrüßen oder bedauern; Fakt ist: Wer in Zukunft schnelle und kostengünstige Informationen braucht, kommt an Online-Diensten nicht vorbei.

„Internet für Mediziner“ hilft bei der Auffahrt zur Datenautobahn. Neben einer allgemeinen Einführung behandelt das Buch vor allem zwei Schwerpunkte:

Der erste Teil „Wie und wo bekommt man Zugang zum Internet?“ richtet sich an den Einsteiger und beschreibt Schritt für Schritt, wie man einen geeigneten Provider findet und die erforderliche Software installiert.

Der zweite Teil führt gezielt zu den medizinischen Anbietern: Kommerzielle Dienste und Verbände, Selbsthilfegruppen und Pharmafirmen, Kliniken und Verlage sind hier gelistet. Das Adressverzeichnis ist nicht ganz aktuell, das liegt aber weniger an mangelhafter Recherche als am rasanten Entwicklungstempo.

Keine Frage: Wer sich „offline“ über das medizinische Online-Angebot informieren möchte, ist mit diesem Buch gut bedient.

R. Merz (Heidelberg)