

I. Evans | H. Thornton  
I. Chalmers

# Medizin auf dem Prüfstand

- wie gute Forschung zur richtigen Behandlung führt
- wie Ärzte das Wissen richtig anwenden
- wie Patienten mitwirken können

Deutsche Bearbeitung von  
Prof. Dr. Franz Porzsolt und Dr. Ingrid Porzsolt



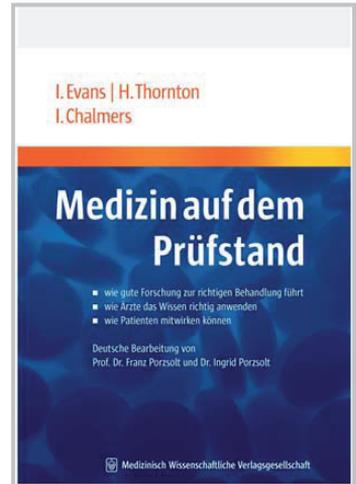
Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Copyright Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2008

- wie gute Forschung zur richtigen Behandlung führt
- wie Ärzte das Wissen richtig anwenden
- wie Patienten mitwirken können

## Die Autoren

- **Imogen Evans:** Ärztin, Medizjournalistin bei Lancet, 1996–2005 Tätigkeit für das Medical Research Council, Repräsentantin der britischen Regierung beim Council of Europe Biomedical Ethics Committee
- **Hazel Thornton:** Autorin zahlreicher Arbeiten zum Thema
- **Ian Chalmers:** Arzt, ehem. Leiter der National Perinatal Epidemiology Unit und des brit. Cochrane Center, seit 2002 Koordinator der James Lind Initiative



## Originaltitel:

### Testing Treatments – Better Research for better Healthcare

The British Library, London 2006

#### Deutsche Bearbeitung:

Prof. Dr. med. Franz Porzsolt, Klinische Ökonomik, Universitätsklinikum Ulm  
Dr. Ingrid Porzsolt

I. Evans / H. Thornton / I. Chalmers

### Medizin auf dem Prüfstand

145 Seiten, 16,5 x 24 cm, Softcover  
2008  
ISBN 978-3-939069-32-4

€ 19,95 [D]

Ja, hiermit bestelle ich zur Lieferung gegen Rechnung (innerhalb

Titel	Autor/Hrsg.	Preis	Anzahl
<i>Medizin auf dem Prüfstand</i>	<i>I. Evans / H. Thornton / I. Chalmers</i>	€ 19,95 [D]	

Rechnungs- und Lieferadresse (falls abweichend, bitte separat vermerken):

Ansprechpartner \_\_\_\_\_

Institution \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

PLZ/Ort \_\_\_\_\_

Tel.-Nr. für Rückfragen \_\_\_\_\_

Datum/Unterschrift \_\_\_\_\_

Ja, ich möchte den MWV-Newsletter erhalten

(in diesem Fall benötigen wir Ihre E-Mail-Adresse)

E-Mail \_\_\_\_\_

Per Fax:

0049-(0)30-2064-2828

Per Mail:

shop@mwv-berlin.de

Online:

www.mwv-berlin.de

Für Rückfragen:

Tel. 0049-(0)30-2064-2827



I. Evans | H. Thornton | I. Chalmers

# Medizin auf dem Prüfstand

Deutsche Bearbeitung von  
Prof. Dr. Franz Porzsolt und Dr. Ingrid Porzsolt



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft



I. Evans | H. Thornton | I. Chalmers

# Medizin auf dem Prüfstand

- wie gute Forschung zur richtigen Behandlung führt
- wie Ärzte das Wissen richtig anwenden
- wie Patienten mitwirken können

Deutsche Bearbeitung von  
Prof. Dr. Franz Porzsolt und Dr. Ingrid Porzsolt



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

**Kontaktadresse:**

Prof. Dr. Franz Porzsolt  
Klinische Ökonomik  
Universität Ulm  
Frauensteige 6  
D - 89075 Ulm

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft OHG  
Zimmerstraße 11  
D - 10969 Berlin  
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-939069-32-4

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Titel der Originalversion:

Testing Treatments - Better Research for better Healthcare  
© The British Library, 2006  
ISBN 0-7123-4909-X  
95 Euston Road  
London NW1 2DB

© für die deutsche Übersetzung: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2008

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall an Hand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuell notwendige Errata werden auf der Verlagswebsite [www.mwv-berlin.de](http://www.mwv-berlin.de) veröffentlicht.

Produkt-/Projektmanagement: Nina Heinlein, Berlin  
Lektorat: Monika Laut, Berlin  
Satz: eScriptum GmbH & Co KG – Publishing Services  
Printed in Germany

Zuschriften und Kritik an:

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft OHG, Zimmerstraße 11, D - 10969 Berlin,  
[lektorat@mwv-berlin.de](mailto:lektorat@mwv-berlin.de)

Mit freundlicher Unterstützung von: Ihrer Gesundheit zuliebe  
**DeutscheBKK** 

Wir widmen dieses Buch  
William Silverman (1917–2004),  
der uns immer wieder ermutigt hat,  
Autorität in Frage zu stellen  
und herauszufordern.

*Imogen Evans, Hazel Thornton und Iain Chalmers*

## Die Autoren der Originalausgabe

**Imogen Evans** praktizierte und unterrichtete Medizin in Kanada und in UK, bevor sie sich dem Journalismus bei The Lancet zuwandte. Von 1996 bis 2005 arbeitete sie für das Medical Research Council, zuletzt auf dem Gebiet der Forschungsethik, und vertrat die UK Regierung im Rat des Europäischen Biomedizinischen Ethik-Komitees.

**Hazel Thornton** wurde nach einer Routine-Mammographie eingeladen, an einer klinischen Studie teilzunehmen, lehnte dies aber wegen der unzureichenden Patienteninformation ab. Diese Erfahrung ermutigte sie, sich in der Forschung für patientenrelevante Endpunkte zu engagieren. Zu diesem Thema hat sie zahlreiche Vorträge gehalten und Artikel verfasst.

**Iain Chalmers** arbeitete in UK und in Palästina als Arzt, bevor er sich der Versorgungsforschung zuwandte und die Nationale Abteilung für Perinatale Epidemiologie und später das UK Cochrane Zentrum leitete. Seit 2002 koordiniert er die James Lind Initiative, die mit besser kontrollierten Studien eine bessere Gesundheitsversorgung besonders durch eine stärkere Einbindung der Öffentlichkeit erreichen will.

## Die deutschen Bearbeiter

**Prof. Dr. Franz Porzsolt** begann während seiner theoretischen Ausbildung am Ontario Cancer Institute in Toronto mit experimenteller Forschung im Labor und war anschließend 20 Jahre als Internist und Hämato-Onkologe an der Universität Ulm tätig. Als Leiter des Tumorzentrums Ulm führte er zahlreiche klinische Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom und zum Nierenzellkarzinom durch. Die kritische Analyse der geleiteten Studien und der Krankheitsverläufe eigener Patienten führte immer häufiger zur Frage, ob das, was die Patienten in Kauf nehmen, als angemessener Gegenwert wieder zurückgegeben wird.

Diese Frage bewog ihn, sich eingehend mit den wissenschaftlichen Daten zu beschäftigen, die als Grundlage für unsere Entscheidungen im Gesundheitssystem verwendet werden (Evidence-based Medicine), und ein neues Arbeitsgebiet, die Klinische Ökonomik, zu entwickeln, die den Wert – nicht die Kosten – von Gesundheitsleistungen primär aus Sicht der Patienten beschreibt.

**Dr. Ingrid Porzsolt** absolvierte ihr Studium der Zahnmedizin an der Universität in Marburg und war anschließend über 10 Jahre an der Universität in Giessen und in der niedergelassenen Praxis tätig. Die Arbeit in der konservierenden Zahnheilkunde prägte ihr Interesse an der Präzision, das jetzt bei der Mitarbeit an gemeinsamen Projekten mit ihrem Mann absolut hilfreich ist.

## Vorwort

Die Ausgaben für Gesundheit scheinen konstant zu steigen, ohne dass diese Entwicklung nachhaltig durch die Reformen unserer Gesundheitssysteme beeinflusst werden kann. Diese Feststellung ist zwar nicht beruhigend, wird aber von der positiven Aussicht begleitet, dass der Anstieg begrenzt sein wird. Es wird eine Schallgrenze für Gesundheitsausgaben geben, weil die Menschen die verfügbaren Mittel für andere, gleich- oder höherwertige Bedürfnisse aufwenden werden. Diese Schallgrenze wird zwar zwischen verschiedenen Kulturkreisen und auch innerhalb eines Kulturkreises deutlich variieren, und kaum jemand wird sie exakt vorhersagen können. Was wir aber mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen können, ist die zunehmende Eigenverantwortung, die wir alle für unsere Gesundheit übernehmen müssen.

Die Übernahme von Eigenverantwortung setzt aber voraus, dass die Verantwortlichen über die erforderliche Einstellung, die Fähigkeit und das Wissen zur Bewertung verfügen, um diese Verantwortung übernehmen zu können. Dass dazu die Vermeidung gesundheitlicher Risiken wie z.B. der Missbrauch von Nahrungs-, Genuss- und Heilmitteln gehört, ist weitgehend bekannt. Seltener wird jedoch diskutiert, dass künftig nicht mehr alle am Markt angebotenen Gesundheitsleistungen solidarisch finanziert werden können. Die Bürger werden künftig entscheiden müssen, welche gesundheitlichen Zusatzleistungen sie aus eigenen Mitteln finanzieren möchten. Um diese Ent-

scheidungen treffen zu können, müssen die Bürger entweder selbst in der Lage sein, den Wert von Gesundheitsleistungen zu bewerten, oder sie müssen diese Information aus vertrauenswürdigen Quellen beziehen.

Die Problematik der Entscheidung wird deutlich, wenn teure Maßnahmen mit begrenzten Erfolgsaussichten in lebensbedrohlichen Situationen aus privaten Mitteln aufgebracht werden müssen oder Behinderungen in Kauf genommen werden müssen, weil deren Linderung nur mit einem nicht zu leistenden finanziellen Aufwand zu erreichen wäre. Solidargemeinschaften sind wegen der unterschiedlichen Wertvorstellungen ihrer Mitglieder nicht in der Lage, diesen Konflikt zu lösen. Der Preis dafür ist, ein Stück Autonomie der Betroffenen zu opfern.

Hier ist der Beitrag des vorliegenden Buches zu sehen. Es soll in einem ersten Schritt Bürgern helfen, Informationen zu finden und zu verstehen, die sie für ihre Entscheidung benötigen. Entscheidungen über Gesundheitsleistungen sind erheblich schwieriger zu treffen als technische Entscheidungen, weil eine Erfolgsgarantie bei technischen Leistungen nahezu immer, bei Gesundheitsleistungen aber nur selten abgegeben werden kann. Entscheidungen über Gesundheitsleistungen sind deshalb weitgehend an Vertrauen gebunden. Die Kriterien, die beitragen, Vertrauen in wissenschaftliche Daten zu gewinnen, werden in „Medizin auf dem Prüfstand“ genannt.

Als zweiter Schritt bleibt zu hoffen, dass sich Leser dieses Buches von der Aufgabe angesprochen fühlen, die bisher übliche Fremdbewertung von Gesundheitsleistungen durch eine Selbstbewertung zu ergänzen. Es ist an der Zeit, dass wir im Gesundheitssystem einen „Verbraucherschutz“ entwickeln, weil Gesundheit sich zunehmend zu einem vermarkteten Produkt entwickelt und der bereits existierende Wettbewerb zwischen den Anbietern nicht die Transparenz bietet, die sich die Nutzer der Gesundheitsleistungen wünschen. Es könnte die Aufgabe des „Verbraucherschutzes“ sein, diese Transparenz herzustellen.

*Prof. Dr. med. Franz Porzsolt*

## Geleitwort

Der Arztberuf ist der wohl am meisten geschätzte und geachtete Beruf in der Bevölkerung. Doch spiegeln aktuelle Umfragen wider, dass das überaus hohe Ansehen der Ärzte allmählich zu schwinden scheint. Patienten bemängeln zunehmend, dass bei der ärztlichen Behandlung zwischenmenschliche Aspekte oftmals zu wünschen übrig lassen. Und dass Ärzte zwar Symptome behandeln, jedoch das seelische Befinden ihrer Patienten dabei aus den Augen verlieren. Ganz zu schweigen von der Beurteilung der Behandlungsqualität.

Sind unsere Ärzte tatsächlich zu bloßen „Verwaltern von Patienten“ mutiert? Sind „Wirtschaftlichkeit um jeden Preis“ und „Kommerzialisierung“ wirklich die einzigen Maßstäbe, die im Gesundheitsbetrieb noch zählen?

Fakt ist: Das gesamte Gesundheitssystem steht vor gewaltigen Veränderungen. Der Arztberuf wird mehr und mehr zu einer Dienstleistung, bei der zunehmend Transparenz gefordert ist, um die Versorgungsqualität langfristig zu sichern. Transparenz ermöglicht Patienten zudem in Entscheidungsprozessen – bezüglich möglicher Gesundheitsdienstleistungen – Verantwortung zu übernehmen (Shared Decision Making). Die Realität zeichnet heute noch ein anderes Bild: So fühlt sich ein Großteil der Bevölkerung nicht ausreichend über in Anspruch genommene ärztliche Leistungen informiert (forsa Umfrage Mai 2006). „Wenn wir [jedoch] passive Konsumenten der Medizin sind, werden wir niemals die Standards steigern. Wenn wir allzu simple Antworten

bevorzugen, werden wir eine „Pseudo-Wissenschaft“ erhalten“, so *Nick Ross* in seinem Geleitwort. Auch wenn *mehr Transparenz* in Gesundheitsfragen für Leistungserbringer, Patienten und gesundheitspolitische Entscheider ein Neuland zu sein scheint, so ist sie unumgänglich und in der Zukunft zwingend erforderlich.

Wir als Krankenkasse sehen hierbei unsere Aufgabe – neben dem originären Kassengeschäft auf dem 1. Gesundheitsmarkt – insbesondere in der Organisation von Strukturen, die eine notwendige Durchsichtigkeit von Preis und Qualität auf dem 2. Gesundheitsmarkt sicherstellen. Außerdem werden wir auf eine Verbindung der beiden Märkte hinarbeiten, um einerseits optimierte Versorgungsangebote qualitätsgesichert und zu marktgerechten Preisen realisieren zu können und andererseits medizinische Innovationen für alle Personengruppen zugänglich zu machen. Hier bietet die aktuelle Gesundheitsreform den handelnden Akteuren viel Umsetzungsspielraum im Sinne der Kunden. Denn Gesundheit ist ein elementares Gut, an dem Menschen ein vitales Interesse besitzen. Und uns – der Deutschen BKK – ist die Gesundheit unserer Kunden ein besonderes Anliegen.

Neue Wege in der Versorgung und mündige Kunden bei deren Inanspruchnahme sind die Zukunft!

*Ralf Sjuts*

Vorstandsvorsitzender Deutsche BKK

## Anmerkungen

Tony Warshaw danken wir, dass er uns ermutigt hat, dieses Buch (Testing Treatments) zu schreiben. Für hilfreiche Kommentare zu früheren Entwürfen unseres Manuskripts danken wir Richard Ashcroft, Patricia Atkinson, Hilda Bastian, Michael Baum, Joan Box, Noreen Caine, Harry Cayton, Jan Chalmers, Alison Chapple, Mike Clarke, John Critchlow, Ben Djulbegovic, George Ebers, Robin Fox, Jo Garcia, Paul Glasziou, Bec Hanley, Elina Hemminki, Andrew Herxheimer, Tony Hope, Les Irwig, Debbie Kennett, Richard Lindley, Margaret McCartney, Wilson Ng, Ann Oakley, Michael Parker, Sophie Petit-Zeman, Uccio Querci della Rovere, Nick Ross, Eileen und David Ruxton, Harvey Schipper, Lara Speicher und Belinda Wilkinson und Theo Chalmers für den Entwurf des Umschlags zum Buch. Iain Chalmers ist dem Medical Research Council und dem NHS Research and Development Programme für die Unterstützung zu Dank verpflichtet.



## Geleitwort zur Originalausgabe

Dieses Buch dient unserer Gesundheit. Es beleuchtet die Geheimnisse darüber, wie Entscheidungen über Leben und Tod getroffen werden. Es zeigt, wie fehlerhaft diese Urteile oft sind, und ist eine Herausforderung für Ärzte auf der ganzen Welt, ihr Handeln zu verbessern.

Dennoch erreicht es dieses Ziel ohne unnötige Schrecken und zeigt aufrichtige Bewunderung für vieles, was die moderne Medizin erreicht hat. Sein Bestreben ist immer, die praktische Anwendung der Medizin zu verbessern, nicht sie herabzusetzen.

Meinen ersten eigenen Einblick in die tief verwurzelte Schlamperei in der Medizin gewann ich in den 80er Jahren, als ich aufgefordert wurde, ein Laienmitglied eines Konsensusausschusses zu werden, der dazu eingesetzt war, das beste Verfahren zur Behandlung von Brustkrebs zu beurteilen. Ich war schockiert (und Sie dürften es ebenfalls sein, wenn Sie mehr zu diesem Thema in Kapitel 2 lesen). Wir haben Daten von führenden Forschern und Klinikärzten bekommen und festgestellt, dass einige der bedeutendsten Fachärzte gefühlsmäßig oder absolut voreingenommen Entscheidungen trafen und dass die Chance einer Frau, zu überleben und durch einen chirurgischen Eingriff entstellt zu werden, sehr davon abhing, wer sie behandelte und wie die jeweilige Voreingenommenheit aussah. Der eine Chirurg befürwortete eine heldenhafte Verstümmelung, der andere zog es vor, einfach den Knoten zu entfer-

nen, ein dritter entschied sich für eine aggressive Strahlentherapie und so weiter. Es schien, als ob das Zeitalter der wissenschaftlichen Beurteilung an ihnen vorübergegangen wäre.

Das war in der Tat häufig der Fall, und für viele Ärzte gilt das noch immer. Obwohl sich die Dinge verbessert haben, wissen viele begabte, aufrichtige und erfahrene Ärzte erstaunlich wenig darüber, was gute wissenschaftliche Daten bedeuten. Sie handeln so, weil sie es in der medizinischen Ausbildung so gelernt haben, weil andere Ärzte so handeln oder weil es ihrer Erfahrung nach funktioniert. Aber persönliche Erfahrung, wenn sie auch verführerisch ist, kann oft furchtbar irreführend sein – wie dieses Buch mit brutaler Deutlichkeit zeigt.

Einige Ärzte sagen, dass es naiv sei, wissenschaftliche Härte bei der Behandlung individueller Patienten einzusetzen. Medizin, so führen sie an, ist sowohl eine Wissenschaft als auch eine Kunst. Aber so edel es auch klingen mag, es ist ein Widerspruch in sich. Natürlich ist medizinisches Wissen begrenzt, und bei jedem Individuum ist die Komplexität nahezu unbegrenzt, daher besteht immer ein gewisser Unsicherheitsfaktor. In der Praxis erfordert gute Medizin routinemäßig gute Vermutungen. Aber zu häufig haben in der Vergangenheit viele medizinische Experten die Unterscheidung zwischen Raten und guten Daten verwischt. Manchmal verkünden sie sogar Gewissheit, wenn es tatsächlich beträchtliche Bedenken gibt. Sie scheuen verlässliche Daten, weil sie nicht wissen, wie sie sie einschätzen sollen.

Dieses Buch erklärt den Unterschied zwischen persönlicher Erfahrung und einer komplexeren, aber besseren Art zu entscheiden, ob etwas funktioniert oder nicht und ob etwas sicher ist oder nicht. Soweit möglich vermeidet es technische Ausdrücke und verwendet leicht verständliche englische Ausdrücke wie „fair tests“. Es weist warnend darauf hin, dass Wissenschaft – wie auch alle anderen menschlichen Angelegenheiten – zu Irrtümern und Verzerrungen neigt (durch Fehler, Eitelkeit oder – besonders in der Medizin schädlich – durch die Forderung nach Kommerzialisierung); aber es erinnert uns daran, dass es dennoch die sorgfältige wissenschaftliche Vorgehensweise ist, die fast alle bedeutenden Fortschritte menschlichen Wissens hervorgebracht hat. Ärzte (und Medienleute wie ich) sollten aufhören, klinische Wissenschaft als „Versuche an menschlichen Meerschweinchen“ herabzusetzen; im Gegenteil, es besteht eine moralische Verpflichtung für alle Praktiker, faire Testverfahren für ihre Patienten zu fördern und deren Teilnahme daran zu unterstützen.

Dies ist ein wichtiges Buch für jeden, der um sein eigenes Wohl, das Wohl seiner Familie oder die Gesundheitspolitik besorgt ist. Patienten werden oft als Empfänger von Gesundheitsleistungen und weniger als Mitwirkende gesehen. Die anstehende Aufgabe betrifft uns, die Allgemeinheit der Laien, in deren Namen Medizin praktiziert wird und mit deren Geld die Ärzte bezahlt werden, ebenso wie auch die Ärzte selbst und die medizinischen Forscher. Wenn wir passive Konsumenten der Medizin sind, werden wir niemals die

Standards steigern. Wenn wir allzu simple Antworten bevorzugen, werden wir eine „Pseudo-Wissenschaft“ erhalten. Wenn wir die harten Überprüfungen von Behandlungsstrategien nicht vorantreiben, werden wir zwecklose und manchmal gefährliche Therapien erhalten, im Verbund mit Maßnahmen, die wirklich helfen.

Dieses Buch enthält ein Programm, um Dinge zu verbessern, und die Patienten stehen im Mittelpunkt. Aber es stellt ebenfalls ein wichtiges Buch für Ärzte, Medizinstudenten und auch Wissenschaftler dar – alle würden von seinen Lektionen profitieren. In einer idealen Welt würde es zur Pflichtlektüre eines jeden Journalisten gehören und würde jedem Patienten zur Verfügung stehen, weil es in der Regel wir sind, denen es schlechter geht oder die daran sterben, wenn Ärzte nicht fähig sind, wissenschaftliche Daten einzuschätzen.

Eines kann ich Ihnen versichern: Wenn dieses Thema der Überprüfung und Bewertung von Behandlungen neu für Sie ist, werden Sie nach der Lektüre des Buches nie wieder genauso wie früher über den Rat Ihres Arztes denken.

*Nick Ross*

TV und Radio Moderator und Journalist

16. November 2005



# Einführung

*Es gibt keine Möglichkeit zu wissen, wann unsere Beobachtungen über komplexe Naturereignisse vollständig sind. Unser Wissen ist begrenzt, wie Karl Popper betont hat, aber unsere Unwissenheit ist unendlich. In der Medizin können wir uns nie über die Auswirkungen unseres Handelns sicher sein, wir können nur das Ausmaß der Unsicherheit begrenzen. Diese Erkenntnis ist nicht so pessimistisch wie sie klingt: Behauptungen, die wiederholten energischen Herausforderungen widerstehen, stellen sich oft als sehr zuverlässig heraus. Solche „sich verändernden Wahrheiten“ sind die grundlegenden Bausteine für die einigermaßen festen Strukturen, die unsere täglichen Handlungen am Bett unterstützen.*

William A. Silverman. Where's the evidence? 1998(1)

Wir sind seit vielen Jahren Kollegen und haben nicht nur die professionelle Kameradschaft geteilt, sondern auch die tiefe Überzeugung, dass medizinische Behandlungen, ob neu oder alt, auf vernünftigen Daten basieren sollten. Unsere gemeinsame Erfahrung in der Gesundheitsversorgung und der Versorgungsforschung weist darauf hin, dass dies häufig nicht der Fall ist. Und das ist es, was uns dazu bewegt hat, dieses Buch zu schreiben.

Im Laufe ihrer Forschungstätigkeit entwickelte Imogen Evans immer mehr Interesse an den Daten, auf deren Basis sie die Therapien für ihre Patienten verordnete. Als sie Medizin-Journalistin bei *The Lancet* wurde, stieß sie auf ek-

latante Versuche einiger pharmazeutischer Firmen und Forscher, es mit der Wahrheit nicht so genau zu nehmen, indem sie ihre Forschungsergebnisse verdrehten oder beschönigten.

Als Hazel Thornton unerwartet eingeladen wurde, an einer klinischen Studie von zweifelhafter Qualität teilzunehmen, realisierte sie, dass sie ein aktiver Part bei der Suche nach fortschrittlichen Methoden ihrer eigenen Behandlung sein sollte – nicht eine mehr oder weniger passive Leistungsempfängerin. Sie setzte sich fortan energisch für die Zusammenarbeit von Gesundheitsexperten und Patienten ein, um lohnende Forschung mit einer qualitativ guten Patienteninformation sicherzustellen.

Ian Chalmers' Interesse an einer kritischen Bewertung der Auswirkungen ärztlicher Behandlungen für die Patienten begann, als er in einem palästinensischen Flüchtlingslager arbeitete: Einige seiner Patienten schienen aufgrund der Methoden, die er während der medizinischen Ausbildung gelernt hatte, zu sterben. Seit dieser Zeit hat er unermüdlich die Auffassung vertreten, dass Entscheidungen im Gesundheitswesen durch Informationen über Daten ohne Bias (systematische Fehler) aus relevanten Forschungsarbeiten, speziell den Ergebnissen von systematischen Übersichtsarbeiten von kontrollierten Studien, gestützt werden sollten.

Jedes Jahr produzieren Studien über Behandlungseffekte eine Fülle von Ergebnissen. Bedauerlicherweise orientieren sich viele dieser Forschungsarbeiten nicht an den Bedürfnissen der Patienten, und selbst wenn sie das tun, sind die Daten oft unzuverlässig. Wir hoffen, dass unser Buch den Weg zu einem breiteren Verständnis dafür aufzeigt, wie Behandlungen fair geprüft werden können und sollten. Dies ist kein Behandlungsratgeber für die Wirkungen individueller Therapien. Vielmehr zeigen wir Sachverhalte auf, die wesentlich sind bei der Sicherstellung einer soliden Forschungsbasis und eines Studiendesigns, mit dem Fragen beantwortet werden können, die für die Patienten und Gesundheitsexperten, an die sich die Kranken Hilfe suchend wenden, von Belang sind.

- In Kapitel 1 beschreiben wir, auf welche Weise einige neue Behandlungen unvorhersehbare nachteilige Effekte hatten, sich die von anderen Therapien erhofften Effekte nicht einstellten und sich einige Voraussagen, dass die Behandlungen nicht wirken würden, als falsch herausstellten. Darüber hinaus wird gezeigt, dass einige nützliche Forschungsergebnisse in der Praxis nicht angewendet wurden.
- In Kapitel 2 weisen wir auf die Tatsache hin, dass viele allgemein angewendete Behandlungen und Screeningtests nicht angemessen beurteilt wurden.
- Kapitel 3 führt einige „technische Details“ an. Wir stellen die Basis für faire Behandlungstestverfahren dar und machen klar, dass mögliche systematische Fehler (Bias) reduziert und der Zufall mit berücksichtigt

werden sollten. Dieses Kapitel stellt auch Konzepte wie randomisierte klinische Studien und Placebos vor, sowie die Notwendigkeit, alle relevanten Daten systematisch zu überprüfen.

- In Kapitel 4 beschreiben wir einige der zahlreichen Unsicherheiten, die fast jeden Aspekt der Gesundheitsversorgung durchziehen, und versuchen zu klären, wie man mit ihnen umgeht.
- Kapitel 5 vergleicht die wesentlichen Unterschiede zwischen guter, schlechter und unnötiger Forschung über Behandlungseffekte.
- In Kapitel 6 zeigen wir auf, wie viele der durchgeführten Forschungsarbeiten durch kommerzielle und akademische Prioritäten verzerrt werden und Belange unbehandelt bleiben, die möglicherweise einen echten Unterschied für das Wohlbefinden der Patienten darstellen.
- Kapitel 7 legt fest, was Patienten tun können, um bessere Verfahren für Behandlungsüberprüfungen zu garantieren.
- Und in Kapitel 8 stellen wir unseren Entwurf vor, der zu einer Revolution auf dem Gebiet der Testverfahren für Therapien führt: praktische Verfahren, mit denen jetzt begonnen werden könnte, um die Veränderung herbeizuführen.

Jedes Kapitel verweist auf eine Hauptauswahl an Quellenmaterial; andere Informationsquellen sind in dem Zusatz-Quellenteil am Ende des Buches aufgeführt. Für diejenigen, die sich mit dieser Thematik näher auseinandersetzen wollen, ist die *James Lind Library* auf [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org) ein guter Ausgangspunkt. Diese Internetseite verweist auch auf eine E-Mail-Kontaktadresse für Leser dieses Buches (*Testing Treatments*) – senden Sie uns Ihre Kommentare an [testingtreatments@jameslindlibrary.org](mailto:testingtreatments@jameslindlibrary.org).

Obwohl wir den Schaden beschreiben, den einige unzureichend geprüfte Behandlungen verursacht haben, ist es sicherlich nicht unsere Absicht, das Vertrauen der Patienten in ihre Gesundheitsexperten zu untergraben. Unser Ziel ist es, die Kommunikation zu verbessern und das Vertrauen zu stärken. Das ist aber nur möglich, wenn die Patienten ihren Ärzten dabei helfen können, die Behandlungsmöglichkeiten kritisch einzuschätzen. Wir hoffen, dass Sie, die Leser, nach der Lektüre dieses Buches unsere Leidenschaft für dieses Thema ein wenig teilen und weiterhin unangenehme Fragen zu Behandlungen stellen, Lücken im medizinischen Wissen aufdecken und sich in die Forschung einbinden lassen, um Antworten zum Vorteil aller zu finden.

*Imogen Evans*  
*Hazel Thornton*  
*Iain Chalmers*



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Neu – aber nicht besser, sondern eher schlechter</b> _____	<b>1</b>
1.1	Unvorhergesehene schlechte Effekte _____	4
1.2	Erhoffte Effekte, die sich nicht verwirklichen _____	7
<b>2</b>	<b>Angewendet, aber unzureichend getestet</b> _____	<b>15</b>
2.1	Wenn mehr nicht zwangsläufig besser ist _____	15
2.2	Screening von offensichtlich Gesunden, um frühe Krankheitszeichen zu erkennen _____	21
2.3	Ist es ratsam, wegen impakter Weisheitszähne zu screenen? _____	28
2.4	Und ab ins Bett _____	29
<b>3</b>	<b>Schlüsselkonzepte fairer Behandlungstests</b> _____	<b>31</b>
3.1	Faire Untersuchungen von medizinischen Behandlungen _____	32
3.2	Vermeidung von Vergleichen mit systematischen Fehlern _____	35
3.3	Wie man Vergleiche ohne Bias interpretiert _____	41
3.4	Entdeckung und Untersuchung unvorhergesehener Behandlungseffekte _____	43
3.5	Berücksichtigung aller relevanten Daten _____	45
<b>4</b>	<b>Umgang mit der Unsicherheit von Behandlungsergebnissen</b> _____	<b>51</b>
4.1	Dramatische Effekte: selten und sofort erkennbar _____	53
4.2	Moderate Behandlungseffekte: üblich und nicht so offensichtlich _____	54
4.3	Wenn Praktiker nicht einverstanden sind _____	55
4.4	Reduzierung von Unsicherheiten bei Behandlungseffekten _____	62
4.5	Ethik, Ethikkomitees und die Patienteninteressen _____	66
<b>5</b>	<b>Klinische Forschung: die gute, die schlechte und die überflüssige</b> _____	<b>69</b>
5.1	Gute Forschung _____	69
5.2	Schlechte Forschung _____	72
5.3	Überflüssige Forschung _____	75
<b>6</b>	<b>Weniger Forschung, bessere Forschung und Forschung aus richtigen Beweggründen</b> _____	<b>77</b>
6.1	Weniger Forschung _____	77
6.2	Bessere Forschung _____	81
6.3	Forschung aus richtigen Beweggründen _____	83

<b>7</b>	<b>Die Verbesserung von Behandlungstests ist jedermanns Aufgabe_____</b>	<b>89</b>
7.1	Patienten brauchen Informationen _____	92
7.2	Faire Behandlungstests werden aufs Spiel gesetzt _____	98
7.3	Schritte zu besseren Testverfahren _____	102
7.4	Wie sollten Patienten und die Öffentlichkeit involviert werden? _____	105
<b>8</b>	<b>Der Plan für tiefgreifende Veränderungen _____</b>	<b>109</b>
8.1	Unser Entwurf _____	111
8.2	Zum Abschluss _____	114
	Literaturverzeichnis _____	116
	Zusätzliche Quellen _____	122

# 1 Neu – aber nicht besser, sondern eher schlechter

Es vergeht praktisch keine Woche, in der es nicht eine Nachrichtenmeldung gibt, die entweder über eine nicht erwartete Nebenwirkung eines Medikaments oder über ein Missgeschick bei einem chirurgischen Eingriff, über eine grassierende Infektion oder eine schlechte Schwangerschaftsbetreuung berichtet. Einige Kritiker gehen noch weiter: sie bezeichnen die heutige wissenschaftsbasierte Medizin als inhuman – wie wenn die Metzerei, die der modernen Chirurgie vorausging, oder die Gifte, die einst für therapeutische Arzneimittel zugelassen waren, in irgendeiner Weise humaner gewesen wären (2).

Dennoch ist die moderne Medizin enorm erfolgreich (3). Die Entwicklung von wirksamen Arzneimitteln hat die Behandlung von Herzinfällen und Bluthochdruck revolutioniert und vielen Menschen mit Schizophrenie ermöglicht, die psychiatrische Klinik zu verlassen und zuhause zu leben. Durch die Effektivität von Arzneimitteln bei Magengeschwüren gibt es keinen Bedarf mehr an großen chirurgischen Eingriffen; nutzlose Behandlungen wie Milch-Diäten gehören der Vergangenheit an. Immunisierung in der Kindheit hat Polio und Diphtherie in Vergessenheit geraten lassen. Es wird leicht vergessen, dass Leukämie früher eine fast immer tödliche Erkrankung war; und heute leben Patienten regelmäßig mit anderen Krebserkrankungen statt daran zu sterben. In West- und Äquatorial-Afrika sind viele Menschen früher an einer Krankheit, die als Flussblindheit bekannt ist, erblindet. Diese Krankheit wird durch die

Larve einer Fliegenart hervorgerufen. Mittlerweile ist sie durch medikamentöse Behandlung praktisch ausgerottet.

Moderne Techniken haben ebenfalls signifikanten Nutzen gebracht. Ultraschall, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) haben dazu beigetragen, dass die Patienten eine sorgfältige Diagnostik und die richtige Behandlung erhalten. MRI kann beispielsweise aufdecken, welche Form von Schlaganfall ein Patient erlitten hat. Wenn ein Schlaganfall durch eine Hirnblutung verursacht ist (hämorrhagischer Schlaganfall), kann Aspirin, das bei anderen Formen hilfreich sein kann, gefährlich werden. Chirurgische und Narkose-Techniken sind ebenfalls großartig verbessert worden. Künstliche Gelenke haben unzähligen Menschen geholfen, und Organtransplantationen sind an der Tagesordnung.

### **Der Tod von König Charles II**

Sir Raymond Crawford (1865–1938) schrieb einen anschaulichen Bericht über den Tod von König Charles II im Jahr 1685. Der König hatte einen Schlaganfall erlitten. Seine Ärzte verfielen in Aktionismus mit einer Vielzahl von unmenschlichen Therapien:

„16 Unzen Blut wurden ihm aus einer Vene seines rechten Arms entnommen, was sofort eine gute Wirkung zeigte. Der König durfte in dem Stuhl sitzen bleiben, in dem er den Anfall erlitten hatte, was damals als bewährte Praxis galt. Sein Gebiss wurde gewaltsam offen gehalten, um zu verhindern, dass er sich auf die Zunge beißt. Das Heilprogramm sah vor, wie Roger North es prägnant beschreibt, ihn zunächst dazu zu bringen wach zu werden und ihn dann am Einschlafen zu hindern. Eindringliche Botschaften waren an die zahlreichen Privatärzte des Königs geschickt worden, die schnell in Scharen kamen, um ihm beizustehen; sie waren herbeigerufen worden, unabhängig von Unterschieden in ihrem Glaubensbekenntnis und ihrer politischen Gesinnung, und sie kamen. Sie bestellten Schröpfgläser, die sogleich an seinen Schultern zur Anwendung kamen und tiefe Hauteinritzungen zur Folge hatten, wodurch es ihnen gelang, weitere 8 Unzen Blut abzulassen. Ein starkes antimonhaltiges Emetikum {ein Medikament, das Erbrechen hervorruft} wurde verabreicht, da aber der König nur dazu bewegt werden konnte, eine kleine Portion davon zu schlucken, beschlossen sie, mit einer vollen Dosis Zinksulfat auf Nummer Sicher zu gehen. Starke Abführmittel wurden gegeben und durch eine Reihe von Klistier-Einläufen ergänzt. Das Haar wurde kurz geschoren, und stark brennende Mittel wurden über seinem gesamten Kopf verteilt. Und als ob das noch nicht genug gewesen wäre, wurde zusätzlich nach einem rot glühenden Brenneisen verlangt. Der König entschuldigte sich dafür, dass er über eine so unglaublich lange Zeit ein Sterbender sei.“

*Crawford R. Last days of Charles II. Oxford: The Clarendon Press, 1909*

Viele Verbesserungen im Gesundheitswesen sind natürlich auf Fortschritte im sozialen und öffentlichen Bereich zurückzuführen, wie sauberes Leitungswas-

ser, sanitäre Einrichtungen, bessere Ernährung und Unterbringung. Aber selbst Skeptiker täten sich schwer, die eindrucksvolle Wirkungskraft der modernen medizinischen Versorgung einfach abzutun. Ein Großteil unserer höheren Lebenserwartung kann der besseren Gesundheitsversorgung in den letzten 50 Jahren zugeordnet werden, z. B. die verbesserte Lebensqualität bei Menschen mit chronischen Erkrankungen (4).

Dennoch werden auch heute noch zu viele medizinische Entscheidungen auf dem Boden unzureichender Daten getroffen, und es gibt immer noch zu viele medizinische Behandlungen, die den Patienten schaden, aber auch nützliche Therapien, die nicht ausreichend angewendet werden (s. u. und Kap. 5). Es wird immer Unsicherheiten bezüglich der Wirkung und Wirksamkeit geben, wenn neue Behandlungsmethoden entworfen werden – die Wirkung von Behandlungen ist sehr selten überwältigend deutlich. Deshalb sind sorgfältig geplante faire Studien notwendig, um die Wirkung zuverlässig feststellen zu können (s. Kap. 3). Ohne eine faire – frei von systematischen Fehlern – Bewertung besteht die Gefahr, dass nutzlose oder sogar schädliche Behandlungen für hilfreich gehalten werden und dass im Gegenzug hilfreiche Therapien als nutzlos verworfen werden. Nicht untersuchte Theorien über Behandlungseffekte – auch wenn sie noch so überzeugend klingen – sind nicht ausreichend. Bei einigen Behandlungen hat man vorausgesagt, dass sie etwas nützen werden, wobei dann die tatsächlichen Daten das Gegenteil aufgedeckt haben; bei anderen Therapien war man überzeugt davon, dass sie keinen positiven Effekt haben werden, während dann die Untersuchungen gezeigt haben, dass sie tatsächlich hilfreich waren.

Das ist nichts Neues: im 18. Jahrhundert hat James Lind eine faire Untersuchungsmethode angewendet, um sechs der damals üblichen Medikamente zur Behandlung von Skorbut miteinander zu vergleichen, einer Krankheit, durch die eine große Zahl von Seeleuten auf langen Reisen ums Leben kamen. Er zeigte, dass (Vitamin-C-haltige) Orangen und Zitronen ein sehr effektives Heilmittel waren. Im Wesentlichen hat Lind das durchgeführt, was man heute eine kontrollierte Studie nennt.

Im Jahr 1747, in der Zeit als James Lind als Schiffsarzt an Bord der *HM Salisbury* seinen Dienst tat, führte er 12 seiner Patienten zusammen, die in einem vergleichbaren Krankheitsstadium waren, brachte sie im gleichen Teil des Schiffs unter und stellte sicher, dass sie die gleiche Basisdiät erhielten. Das war äußerst wichtig – dadurch verschafft man sich eine wichtige Ausgangsposition (s. Kap. 3 und 4, Erklärung auf S. 66 [Randomisation]). Lind teilte dann zwei Seeleuten die sechs Behandlungen zu, die damals bei Skorbut Anwendung fanden und von denen sie jede einzelne erhalten sollten – Apfelwein, Schwefelsäure, Essig, Seewasser, Muskatnuss oder zwei Orangen und eine Zitrone. Die Früchte waren den anderen Maßnahmen eindeutig überlegen, und später veranlasste die Admiralität, dass Zitronensaft auf allen Schiffen zur Verfügung stehen sollte, was zu dem Ergebnis führte, dass die tödliche

Krankheit gegen Ende des 18. Jahrhunderts bei der Royal Navy verschwunden war. Von den von Lind miteinander verglichenen Behandlungen favorisierte das Royal College of Physicians (Königliche Ärztevereinigung) Schwefelsäure, während die Admiralität Essig bevorzugte – Linds faire Untersuchung zeigte, dass beide dieser Autoritäten Unrecht hatten. Und man kann sagen, dass die medizinische Autorität nicht selten irrt (s. Kap. 2, 5 und 6).

Ähnliche Unsicherheiten bezüglich der Behandlungseffekte werden heutzutage häufig deutlich, wenn Ärzte und andere Kliniker unterschiedlicher Meinung sind über die beste Vorgehensweise bei einer bestimmten Erkrankung (s. Kap. 4). Für die Öffentlichkeit und auch für die Ärzte ist es wichtig, diese Unsicherheiten anzusprechen. Es ist von überwältigendem Interesse für die Patienten und auch für die Gesundheitsexperten, dass die Forschung über Behandlungsmaßnahmen absolut strikt durchgeführt wird. Genauso wie Ärzte sicher sein müssen, dass ihre Behandlungsempfehlungen auf soliden Daten beruhen, so müssen auch die Patienten darauf bestehen. Nur durch die Entwicklung solch einer kritischen Partnerschaft kann die Öffentlichkeit Vertrauen in das haben, was die moderne Medizin zu bieten hat (s. Kap. 7)

### 1.1 Unvorhergesehene schlechte Effekte

Ärzte waren sich früher nicht sicher, ob man schwangeren Frauen mit vorausgegangenem Fehlgeburten und Totgeburten durch ein synthetisches (nicht natürliches) Östrogen mit dem Namen Diethylstilboestrol (DES) helfen könnte. Einige von ihnen verordneten es, andere dagegen nicht. DES wurde in den frühen 50er Jahren populär, und man glaubte, es würde eine Dysfunktion der Plazenta verbessern, von der man als Ursache für diese Probleme ausging. Jene die es anwendeten, wurden durch Berichte von Frauen mit früheren Fehl- und Frühgeburten ermutigt, die nach der Behandlung mit DES ein überlebendes Kind geboren hatten.

Ein britischer Geburtshelfer, der von einer Frau mit zwei vorangegangenen Totgeburten konsultiert wurde, verschrieb das Medikament ab einem frühen Stadium der Schwangerschaft, die dann mit der Geburt eines lebenden Babys endete. Mit der Begründung, dass sich die „natürliche“ Fähigkeit der Frau für eine erfolgreiche Mutterschaft in dieser Zeit verbessert haben könnte, verzichtete der Geburtshelfer auf eine Gabe von DES während der vierten Schwangerschaft der Frau; das Baby starb in der Gebärmutter an Plazenta-Insuffizienz. Deshalb waren während der fünften und sechsten Schwangerschaft der Frau beide, der Geburtshelfer und die Frau, davon zweifelsfrei überzeugt, dass DES wieder verabreicht werden sollte, und beide Schwangerschaften endeten mit lebend geborenen Babys. Sowohl der Geburtshelfer als auch die Frau schlossen daraus, dass DES ein nützliches Medikament ist. Unglücklicherweise wurde diese Schlussfolgerung niemals in den biasfreien Studien untermauert (5).

Umso schlimmer ist, dass fast 20 Jahre später die Mutter einer jungen Frau mit einem seltenen Tumor der Vagina die Vermutung äußerte, dass möglicherweise der Krebs ihrer Tochter durch die Gabe von DES verursacht sein könnte, das sie während ihrer Schwangerschaft verordnet bekommen hatte (6). Seitdem haben zahlreiche Studien eine Palette von ernsthaften Nebenwirkungen von DES sowohl bei Männern als auch bei Frauen gezeigt, wenn sie als Foeten dem Hormon im Mutterleib ausgesetzt waren. Es wurde nicht nur eine erhöhte Frequenz von seltenen Krebsarten festgestellt, sondern auch über Anomalien im Fortpflanzungssystem berichtet.

Zu dem Zeitpunkt als offiziell erklärt wurde, dass DES nicht bei einer bestehenden Schwangerschaft eingenommen werden sollte, waren mehrere Millionen Männer und Frauen dem Medikament bereits ausgesetzt gewesen. Mit dem, was wir heute wissen, kann man sagen, dass erheblich weniger Ärzte DES verschrieben hätten, wenn sie gewusst hätten, wie sie die sehr verlässlichen Forschungsergebnisse über DES, die in den 50er Jahren zur Verfügung standen, hätten erfahren können. Hinzu kommt, dass DES sich nie tatsächlich als wirksam für die Beschwerden, für die es ursprünglich verordnet worden war, erwiesen hat. Tragischerweise wurde dieser Mangel an Daten über den Nutzen fast nicht beachtet (7).

Ein weiteres entsetzliches Beispiel einer medizinischen Behandlung, die mehr Schaden als Nutzen gebracht hat, ist Thalidomid (8). Dieses Schlafmittel wurde in den späten 50er Jahren eingeführt als eine sicherere Alternative zu den Barbituraten, die damals regelmäßig verordnet wurden; anders als bei den Barbituraten führte eine Überdosis von Thalidomid nicht zum Koma. Thalidomid wurde speziell für schwangere Frauen empfohlen, bei denen es auch gegen die morgendliche Übelkeit eingesetzt wurde.

### **Eine tragische Epidemie von Blindheit bei Babys**

In der Zeit direkt nach dem 2. Weltkrieg wurden viele neue Behandlungsmethoden eingeführt, die die Chancen für Frühgeborene verbessern sollten. In den folgenden Jahren zeigte sich auf schmerzliche Weise, dass eine ganze Reihe von Veränderungen bei den pflegerischen Praktiken zu völlig unerwarteten schädlichen Auswirkungen führte. Die bedeutendste dieser tragischen klinischen Erfahrungen war eine „Epidemie“ von Blindheit, retrolentale Fibroplasie, in den Jahren 1942–54. Man stellte fest, dass die Funktionsstörung im Zusammenhang stand mit der Art, wie zusätzlicher Sauerstoff bei der Versorgung von unvollständig entwickelten Frühgeborenen zur Anwendung kam. Der 12 Jahre dauernde Kampf gegen den Ausbruch der Krankheit sorgte für eine ernüchternde Demonstration für den Bedarf an einem Evaluationskonzept für alle medizinischen Neuerungen, bevor sie für die allgemeine Anwendung freigegeben werden.

*Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown. Oxford: Oxford University Press, 1985: vii–viii.*

Mit Beginn der 60er Jahre stellten Geburtshelfer Fälle von schwer missgebildeten Armen und Beinen bei Neugeborenen fest. Diese bis dahin seltene Form von Missbildung führt zu so extrem verkürzten Gliedern, dass die Hände und Füße direkt am Körper zu entspringen scheinen. Die Ärzte in Deutschland und Australien sahen in diesen kindlichen Missbildungen eine Verbindung zu der Tatsache, dass die Mütter in der Frühschwangerschaft Thalidomid eingenommen hatten. Eine der deutschen Mütter mit einem betroffenen Baby spielte eine ausschlaggebende Rolle bei dieser Entdeckung – sie berichtete, dass sie Kribbeln und Schwäche in den Händen und Füßen gespürt habe, als sie das Medikament eingenommen hat, was die Ärzte nachdenklich machte.

Ende 1961 wurde Thalidomid vom Markt genommen. Viele Jahre später, nach öffentlichen Kampagnen und gerichtlichen Klagen, wurde mit Entschädigungen für die Opfer begonnen. Der Schaden durch diese verheerenden Missbildungen war immens – quer durch die etwa 46 Länder, in denen Thalidomid verordnet wurde (in manchen Ländern wurde es sogar über den Ladentisch verkauft), waren Tausende von Babys betroffen. Die Thalidomid-Tragödie machte die Ärzte ebenso fassungslos wie die Pharmaindustrie und die Patienten und führte zu einer weltweiten generellen Überarbeitung des Prozesses der Arzneimittelentwicklung und Lizenzvergabe (9).

Das Medikament Practolol mag nicht annähernd so bekannt sein wie Thalidomid, aber es hat ebenfalls immensen Schaden verursacht. Practolol gehört zu einer Medikamentengruppe, die Beta-Blocker genannt werden. Sie kommen bei Herzrhythmusstörungen und bei Herzerkrankungen, die durch eine schlechte Blutversorgung des Herzens verursacht sind, zum Einsatz. Als die ersten Beta-Blocker eingeführt wurden, gab es Warnungen, dass sie nicht bei Patienten mit Asthma angewendet werden sollten, weil sie deren Schwierigkeiten mit der Atmung verschlechtern würden; sie schienen ebenfalls Depressionen bei den Patienten auszulösen – „Beta-Blocker-Blues“. Als Practolol auf den Markt kam, nachdem es nach Tierversuchen und kurzen klinischen Tests an Patienten amtlich zugelassen war, wurde damit geworben, dass es eine spezifischere Wirkung auf das Herz habe als seine Vorgänger und dadurch sicherer sei für Patienten mit Asthma. Es verursachte außerdem weniger Depressionen. Alles in allem sah es sehr viel versprechend aus.

Aber nach vier Jahren wurde bei einigen der Patienten, die das Medikament erhalten hatten, eine Konstellation von Nebenwirkungen bemerkbar, die als Practolol-Syndrom bekannt wurde (10). Es gab Komplikationen mit den Augen wie beispielsweise trockene Augen durch eine verminderte Tränensekretion, Konjunktivitis und Schädigung der Hornhaut mit daraus folgender Sehschwäche. Es gab auch Berichte über Hautreaktionen, Taubheit und eine ernsthafte Erkrankung, bekannt als sklerosierende Peritonitis (Bauchfellentzündung), bei der sich die normalerweise transluzente Auskleidung des Abdomens in eine Masse von fasrigem Narbengewebe verändert, das den Darm und andere abdominale Organe stranguliert.

## 1.2 Erhoffte Effekte, die sich nicht verwirklichen

Im Nachhinein muss man sagen, dass schon frühzeitig nach Einsatz von Practolol für den klinischen Gebrauch Patienten ihren Hausärzten von der Augensymptomatik berichtet hatten, aber die Ärzte hatten keinen Bezug zum Medikament erkannt. Diese Verzögerung in der Problemerkennung forderte ihren Tribut – als der Hersteller Practolol 1975 aus dem Verkehr zog, hinterließ es unmittelbar mindestens 7.000 Opfer allein in UK [United Kingdom-Vereinigtes Königreich: Großbritannien + Nordirland].

### Das Gelbe-Karten-System

Das Gelbe-Karten-System wurde 1964 in Britannien eingeführt, nachdem die durch Thalidomid verursachten Geburtsmissbildungen deutlich gemacht haben, wie extrem wichtig es ist, die Probleme, die nach der Zulassung eines Medikaments auftreten, im Auge zu behalten. Seit damals wurden 400.000 Berichte an das CSM [Committee on Safety of Medicines – Komitee für die Sicherheit von Medikamenten] geschickt, das eine Einrichtung des Department of Health [Gesundheitsministerium] ist, in der die erhaltenen Ergebnisse analysiert werden. Anfangs konnten nur Ärzte die Berichte einsenden, aber die Krankenschwestern, Pharmazeuten, Leichenbeschauer, Zahnärzte, Radiologen und Optiker sind alle ermutigt worden, die „gelben Karten“ zu signieren und bekannt zu machen. Nach einer Überprüfung des Systems im letzten Jahr sind die Patienten und das Pflegepersonal angehalten, über verdächtige ungünstige Reaktionen im Rahmen eines Pilotprojekts zu berichten, das im letzten Monat unter [www.yellowcard.gov.uk](http://www.yellowcard.gov.uk) eingerichtet wurde. Es bietet nicht nur die Möglichkeit, einen Bericht online zu versenden, sondern auch Einsicht in die Berichte anderer zu nehmen. Dadurch erhält man gute Hinweise auf möglicherweise auftretende Probleme beim Einsatz eines einzelnen Medikaments, auch wenn es sich dabei um Berichte bisher nicht bewiesener Vermutungen handelt.

*McCartney M. Doctor's notes. The Guardian. Health, 2005, Feb 8, p 9.*

30 Jahre später wurden die Vorschriften zur Medikamentenerprobung erheblich verschärft, könnte also so etwas wieder passieren? Das Risiko ist zweifellos geringer geworden, aber auch mit den allerbesten Testverfahren für Medikamente gibt es keine absolute Sicherheitsgarantie. Die Practolol – Geschichte erteilt eine eindrucksvolle Lektion, die auch heute noch ihre Gültigkeit hat – die Beobachtungen der Patienten und die klinische Wachsamkeit bleiben lebenswichtig bei der Erkennung von unerwarteten Medikamentenreaktionen (11).

## 1.2 Erhoffte Effekte, die sich nicht verwirklichen

Man sollte nicht glauben, dass nur Medikamente schaden können – auch Ratschläge können tödlich sein. Die meisten Menschen haben schon von dem amerikanischen Kinderspezialisten

Dr. Benjamin Spock gehört – sein Bestseller-Buch *Baby and Child Care* [Baby und Kinder Pflege] wurde eine Art Bibel für sowohl Fachkräfte als auch Eltern. Jedoch hat sich Dr. Spock in einem seiner gut gemeinten Ratschläge ganz furchtbar geirrt. Mit scheinbar unbestreitbarer Logik – und natürlich einem gewissen Grad an Autorität – behauptete er seit der 1956 erschienenen Ausgabe seines Buches: „Es gibt zwei Nachteile, wenn ein Baby auf dem Rücken schläft. Falls es spuckt, hat es ein höheres Risiko, an dem Erbrochenen zu ersticken. Außerdem neigt es dazu, den Kopf immer zur gleichen Seite zu drehen ...das könnte die Kopfseite abflachen lassen ... Ich denke, es ist vorzuziehen, das Baby von Anfang an in der Bauchlage zum Schlafen zu legen.“

Es wurde zur Standardmaßnahme in Krankenhäusern, Babys in Bauchlage (prone) zum Schlafen zu legen, und das wurde auch zuhause pflichtbewusst von Millionen Eltern befolgt. Aber wir wissen jetzt, dass diese Praxis – die niemals gründlich evaluiert wurde – dazu geführt hat, dass mehrere zehntausend Kinder durch einen vermeidbaren plötzlichen Kindstod starben (12). Obwohl nicht alle Fälle von plötzlichem Kindstod auf diesen unglückseligen Ratschlag zurückzuführen sind, gab es einen dramatischen Rückgang dieser Todesfälle, als diese Maßnahme verworfen wurde und der entgegen gesetzte Rat propagiert wurde. Als eindeutige Daten über die schädlichen Effekte durch die Schlafposition in Bauchlage in den 80er Jahren auftauchten, begannen die Ärzte und die Medien vor diesen Gefahren zu warnen, und die Anzahl der Todesfälle durch plötzlichen Kindstod begann dramatisch zu sinken. Dieser Mitteilung wurde später durch eine gemeinsame Kampagne „back to sleep“ mehr Nachdruck verliehen, um ein für alle Mal den negativen Einfluss von Dr. Spocks bedauerlicher Verkündigung zu beseitigen.

Dr. Spocks Rat mag logisch erschienen sein, aber er basierte auf nicht geprüfter Theorie. Beispiele, die die Gefahren bei solchem Vorgehen zeigen, sind leicht zu finden. Nach einem Herzanfall entwickeln manche Menschen Unregelmäßigkeiten beim Herzrhythmus – Arrhythmien. Jene, die Arrhythmien zeigen, haben ein größeres Risiko vorzeitig zu sterben als jene ohne diese Unregelmäßigkeiten. Nachdem es Medikamente gibt, die diese Arrhythmien unterdrücken, erschien es logisch anzunehmen, dass sie auch das Risiko eines frühzeitigen Todes nach einem Herzanfall reduzieren würden. Tatsächlich aber hatten die Medikamente genau den gegenteiligen Effekt. Sie waren in klinischen Studien getestet worden, aber nur um zu sehen, ob sie Herzrhythmusstörungen verringerten. Als die angesammelten Daten von Studien zum ersten Mal systematisch in einer Übersicht zusammengestellt wurden im Jahr 1983, gab es keine Anzeichen für eine Senkung der Mortalität durch die Medikamente (13). Dennoch wurden die Arzneimittel weiterhin angewendet – und sie töteten Menschen – fast ein ganzes Jahrzehnt lang. Auf dem Höhepunkt des Medikamentenverbrauchs in den späten 80er Jahren gab es eine Schätzung, die besagte, dass durch die Medikamente allein in den USA zehntausende vorzeitige Todesfälle pro Jahr verursacht wurden. Sie töteten mehr Amerikaner

jedes Jahr als während des ganzen Vietnam-Kriegs gefallen sind (14). Es stellte sich später heraus, dass aus kommerziellen Gründen die Ergebnisse von einigen Studien, die auf die tödliche Gefahr hindeuteten, nie veröffentlicht worden waren (15).

Wenn es möglich wäre, bei einem erlittenen Schlaganfall das Ausmaß der Hirnschädigung zu begrenzen, sollte das Risiko für eine Behinderung des Patienten geringer werden. In den 80er Jahren wurde ein Medikament namens Nimodipin, das zu der Medikamentengruppe der so genannten Calcium-Antagonisten gehört, zu diesem Zweck bei Schlaganfall-Patienten getestet; denn einige Tierversuche zeigten ermutigende Ergebnisse. Die Zukunft für Nimodipin sah glänzend aus, als eine klinische Studie mit Schlaganfall-Patienten, die 1988 veröffentlicht wurde, auf einen Nutzen bringenden Effekt hindeutete. Jedoch bewiesen die Ergebnisse von mehreren weiteren klinischen Studien mit Nimodipin und anderen Calcium-Antagonisten das Gegenteil. Es war möglich, dass Patienten nur dann einen Nutzen hatten, wenn das Medikament frühzeitig nach dem Schlaganfall-Ereignis gegeben wurde; eine Übersicht von Nimodipin-Studien schien das zu bestätigen. Aber als die zusammengetragenen Daten von klinischen Studien mit annäherungsweise 8.000 Patienten 1999 in einer Übersichtsarbeit systematisch bewertet wurden, fand sich insgesamt kein nutzbringender Effekt durch die Medikamente, auch nicht bei frühzeitiger Verabreichung (16).

Wie konnte so etwas passieren, nachdem die Anwendung von Nimodipin doch offensichtlich mit soliden Daten begründet war. Als dann angesichts der Ergebnisse bei den Patientenstudien zum ersten Mal die Resultate der Tierversuche systematisch in einer Übersicht bearbeitet wurden (17), zeigte sich deutlich, dass sie bestenfalls zweifelhaft waren. So gesehen hat es nicht einmal eine überzeugende Berechtigung für die Ausführung von Studien mit Schlaganfallpatienten gegeben (s. Kap. 5).

### **Ratschläge können töten, wenn sie auf nicht geprüfter Theorie beruhen**

Die Empfehlung, Kinder in Bauchlage schlafen zu legen, wurde in den USA mit der Veröffentlichung der 1956 erschienenen Ausgabe von *A Baby's First Year* von Dr. Spock populär. Die gleiche Empfehlung wurde in Europa und Australasien ungefähr ein Jahrzehnt später übernommen und hatte einen steilen Anstieg der Inzidenz von SIDS [Sudden Infant Death Syndrome – Plötzlicher Kindstod] in den 70er und 80er Jahren bezogen auf die in Bauchlage platzierten Babys zur Folge. Wäre 1970 eine systematische Übersichtsarbeit von den Daten erstellt worden, hätte sich gezeigt, dass Babys in Bauchlage ein dreimal höheres Risiko von SIDS im Vergleich zu jeder anderen Lage haben. Es hätten jedoch nur wenige Wissenschaftler von diesen Ergebnissen Kenntnis genommen, auch wenn die erste Zusammenfassung erst 1988 zur Verfügung stand. Es dauerte nämlich bis in die frühen 90er Jahre – nachdem SIDS Vorfälle um etwa 70% in den Gebieten zurückgingen, in denen Wissenschaftler die Emp-

fehlungen zur Schlafposition umgedreht hatten – bis endlich mit nationalen „back to sleep“ – Kampagnen darauf reagiert wurde. Das geschah in UK, 21 Jahre nach dem Vorliegen von ersten deutlichen Daten über schädliche Auswirkungen, wobei mindestens 11.000 Todesfälle von Kindern zu beklagen waren, die vermeidbar gewesen wären. In den USA, wo die Bauchlage viel selbstverständlicher war und auch länger praktiziert wurde, war die Todesrate noch viel höher.

*Adaptiert von Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940–2000. International Journal of Epidemiology 2005; 34:74–87.*

Bei Frauen im Klimakterium ist eine Hormonersatztherapie [hormone replacement therapy (HRT)] in Bezug auf eine Verminderung der weit verbreiteten störenden Hitzewallungen sehr effektiv, außerdem gibt es einige Daten, die darauf hindeuten, dass sie zur Verhinderung von Osteoporose beitragen könnten. Nach und nach wurden immer mehr positive Effekte der HRT zugeordnet, einschließlich der Verhinderung von Herz- und Schlaganfällen. Millionen Frauen folgten dem Rat ihrer Ärzte und begannen HRT immer länger anzuwenden wegen der angeblichen vielen Vorteile. Dennoch war die Basis für diese Aussagen sehr zweifelhaft.

Schaut man sich nur einmal die Herzanfälle an, so stellt man fest, dass über mehr als 20 Jahre den Frauen erzählt wurde, dass HRT ihr Risiko für diese ernsthafte Erkrankung reduziert – tatsächlich basierte diese Mitteilung auf Ergebnissen von unläutereren Studien (unfairen), d. h. die Studien enthielten einen systematischen Fehler – in Fachkreisen Bias genannt (s. o. und Kap. 3, siehe Erklärung auf S. 32 [Zum Verständnis des Bias]). Im Jahr 1997 gab es dann eine Warnung, dass die Empfehlung möglicherweise falsch sein könnte: Wissenschaftler aus Finnland und UK (18) bewerteten systematisch die Ergebnisse von gut durchgeführten Studien. Sie fanden heraus, dass HRT – statt Herzerkrankungen zu verhindern – diese tatsächlich sogar fördern könnte. Einige prominente Kommentatoren verwarfen diese Schlussfolgerung, aber das sich andeutende Ergebnis wurde jetzt durch zwei große biasfreie Studien bestätigt. Wäre die Wirkung der HRT richtig bestimmt worden, als sie anfangs eingeführt wurde, wären die Frauen nicht falsch informiert worden, und viele von ihnen wären nicht vorzeitig gestorben. Was die Angelegenheit noch schlimmer macht, ist die Tatsache, dass biasfreie Daten jetzt zeigen, dass die HRT das Schlaganfall-Risiko und die Entwicklung von Brustkrebs erhöht (19).

Insgesamt bleibt HRT weiterhin eine wertvolle Therapie für Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Dennoch ist es tragisch, dass sie so massiv empfohlen wurde als Möglichkeit, Herz- und Schlaganfälle zu reduzieren. Obwohl das vergrößerte Risiko für diese ernsthaften Krankheiten moderat ist, ist die Anzahl der insgesamt betroffenen Frauen in der Tat sehr groß, weil HRT so verbreitet verordnet wurde.

Auch wenn unzureichend bewertete Behandlungsmethoden nicht zum Tode führen oder Schaden zufügen, so können sie dennoch Geld verschwenden. Ein Ekzem ist ein beeinträchtigendes Hautleiden, das sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft. Die Hautläsionen sind hässlich und jucken außerdem. Obwohl die Anwendung von steroidhaltigen Salben in diesem Fall effektiv ist, gab es Bedenken wegen der Nebenwirkungen bei diesen Behandlungen. In den frühen 80er Jahren tauchte ein natürlicher Pflanzenöl-Extrakt – Nachtkerzenöl – als mögliche Alternative mit wenigen Nebenwirkungen auf (20). Nachtkerzenöl enthält eine essentielle Fettsäure, Gamma Linolenic Acid (GLA) genannt, und es gab plausible Gründe es anzuwenden. Man zog nämlich die Möglichkeit in Erwägung, dass beispielsweise beim Ekzem der Stoffwechsel von GLA im Körper gestört ist. Demnach müsste theoretisch eine Gabe von GLA Ergänzungsstoffen helfen. Borretsch-Öl (Gurkenkrautöl), auch bekannt als Sternblumenöl, enthält sogar noch größere Mengen von GLA und wurde ebenfalls für Ekzeme empfohlen.

GLA wurde für sicher gehalten, aber war es auch effektiv? Es wurden zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen gemacht, um das herauszufinden, aber die Ergebnisse waren widersprüchlich. Die veröffentlichten Daten waren stark beeinflusst von Studien, die von den Herstellern der Ergänzungsstoffe gesponsert waren. 1995 wurden Wissenschaftler, die in keiner Beziehung zu den Herstellern von Nachtkerzenöl standen, vom Gesundheitsministerium aufgefordert 20 publizierte und nicht publizierte Studien zu bewerten. Es wurden keine Daten gefunden, die einen Nutzen erkennen ließen. Das Ministerium hat diesen Bericht niemals veröffentlicht, weil die Hersteller des Präparats protestierten. Aber fünf Jahre später zeigte eine weitere Übersichtsarbeit über sowohl Nachtkerzenöl als auch Borretschöl, die von den gleichen Wissenschaftlern durchgeführt wurde, dass es in den größten und vollständigsten Studien keine überzeugenden Daten dafür gab, dass diese Behandlungen etwas nutzten. Dieses Mal wurden die Ergebnisse veröffentlicht (21).

### **Kein Wunder, dass sie irritiert war**

Im Januar 2004 schrieb eine Patientin, bei der eine Hysterektomie [Gebärmutterentfernung] durchgeführt worden war, diesen Brief an *The Lancet*:

„1986 wurde bei mir wegen der Bildung von Fibromen eine Hysterektomie durchgeführt. Der Operateur entfernte ebenfalls die Ovarien und stellte fest, dass ich zusätzlich eine Endometriose hatte. Weil ich damals erst 45 Jahre alt war und eine sofortige Menopause eingesetzt hätte, wurde bei mir eine Hormonersatztherapie (HRT) vorgenommen. Im ersten Jahr nahm ich konjugierte Östrogene (Premarin) ein, aber von 1988 bis 2001 bekam ich alle sechs Monate Östrogen Implantate, die mir von dem Chirurgen, der mich operiert hatte, persönlich gegeben wurden. Ich war immer ein wenig unsicher bezüglich dieser Therapie, weil ich das Gefühl hatte, keinerlei Kontrolle über die Abläufe zu haben, wenn das Implantat einmal verabreicht war, und weil ich über mehr-

ere Jahre viel mit Kopfschmerzen zu tun hatte. Abgesehen davon fühlte ich mich sehr fit.

Mein Chirurg versicherte mir aber, dass HRT so viele Vorzüge hätte und dass sie mir gut täte, was ich bestätigen konnte. Im Lauf der Zeit wurde über immer noch mehr Vorteile von HRT berichtet und verbreitet, dass sie nicht nur als kosmetische Maßnahme angesehen werden sollte, wofür sie in den ersten Jahren wohl eingesetzt worden war. Jetzt war sie gut für das Herz und Osteoporose und bot einen partiellen Schutz gegen Schlaganfälle. Immer wenn ich meinen behandelnden Arzt aufsuchte, schien er noch mehr Daten über die Vorteile der HRT zu haben.

Mein Chirurg ging 2001 in den Ruhestand, und ich wendete mich an den Arzt vom Staatlichen Gesundheitsdienst. Welch ein Schock! Er erzählte mir genau das Gegenteil von dem, was mein bisheriger Arzt gesagt hatte – dass es eine gute Idee wäre, von HRT weg zu kommen: sie könnte das Risiko von Herzerkrankungen, Schlaganfällen und Brustkrebs erhöhen und die Ursache für Kopfschmerzen sein. Ich bekam noch ein weiteres Implantat und wechselte dann für eine kurze Zeit zu Premarin, aber seitdem habe ich HRT etwa acht Monate nicht genommen. Mein Arzt sagte mir, es sei meine Entscheidung, ob ich dabei bleibe oder nicht. Ich war so verwirrt ...

Ich kann nicht verstehen, wie HRT mit all den wunderbaren Vorteilen in solch einer kurzen Zeit in ihrer Wirkung entgegengesetzt eingestuft werden kann. Wie kann ein Laie wie ich da eine klare Entscheidung treffen? Ich habe viele Stunden damit verbracht, darüber zu diskutieren und nachzudenken, ob ich besser bei HRT geblieben wäre, obwohl ich bisher kaum unangenehme Folgen durch die Hysterektomie gespürt habe. Ich bin sehr verwirrt wegen dieser ganzen Angelegenheit, und ich bin sicher, es geht anderen Frauen ebenso.“

*Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. Lancet 2004; 363:332*

Es gab nur noch eine Möglichkeit – vielleicht wirkte GLA nur in sehr hoher Dosierung. 2003 wurde sogar dieser Anspruch durch einen sorgfältig durchgeführten fairen Test zunichte gemacht (22). Als diese Ergebnisse dann publiziert wurden, hatte ironischerweise die medizinische Kontrollbehörde bereits im Oktober 2002 endlich die Produktlizenz für Nachtkerzenöl entzogen – ein teures Präparat – weil es keine Daten für einen Nutzen dieses Medikaments gab.

Es ist genauso wichtig, sich nicht von Erfolgsmeldungen über die neuesten Hightech-Erregenschaften für eine lebensbedrohliche Erkrankung blenden zu lassen. Eine schwere Infektion mit bestimmten Bakterien kann zu einer sehr ernsthaften Komplikation führen, die als septischer Schock bekannt ist. Das passiert in der Regel bei Menschen mit einer Grunderkrankung oder wenn das Immunsystem gestört ist. Bei Patienten mit septischem Schock fällt der Blutdruck auf ein gefährlich niedriges Niveau, und die großen Körperorgane versagen. Trotz intensiver Behandlung können vier von fünf Patienten sterben (23).

Obwohl man immer noch nicht genau weiß, wie die Bakterien den septischen Schock verursachen, führten erste wissenschaftliche Erkenntnisse in den 80er Jahren zu einer Theorie, die eine Missfunktion des Immunsystems mit der körperlichen Verfassung in Verbindung brachte. Schwerste bakterielle Infektionen werden von gram-negativen Bakterien verursacht (die Bezeichnung ist auf eine Standardmethode zur Klassifizierung von Bakterien zurückzuführen). Insbesondere von gram-negativen Bakterien weiß man, dass sie septische Schocks auslösen, obwohl die gram-positiven Bakterien das auch manchmal machen. Gram-negative Bakterien verursachen einen septischen Schock, indem sie toxische Substanzen, die Endotoxine, in die Blutbahn freisetzen; diese stimulieren dann Zellen zur Freisetzung von anderen Substanzen, den sog. Zytokinen. Die Zytokine schädigen die Wände der Kapillaren, – das sind die kleinen Blutgefäße, die den Körper durchziehen – verursachen, dass sie durchlässig werden und führen so zum Schock und zum Abfall des Blutdrucks.

Wenn es gelingen würde, das Blut von den zerstörerischen Endotoxinen und Zytokinen zu befreien, müssten dadurch die Folgen des septischen Schocks verringert werden. Mit diesem Ziel wendeten Wissenschaftler die neuesten Technologien an, um Antikörper herzustellen, die speziell zur Neutralisation der Endotoxinwirkung eingesetzt werden sollten. Diese Antikörper wurden zuerst an Tieren getestet, wobei es zu ermutigenden Ergebnissen kam: ein gram-negativer Schock konnte verhindert werden, vorausgesetzt die Antikörper wurden sehr früh im Verlauf der Infektion verabreicht. Dennoch besteht für die Ärzte die Schwierigkeit, bei einem septischen Schock zu unterscheiden, ob gram-negative oder gram-positive Bakterien involviert sind, was direkt nicht möglich ist. Bis man dazu die Untersuchungsergebnisse bekommt, kann es bis zu 72 Stunden dauern. Dennoch wurden die Ergebnisse der ersten fairen (ohne Bias) Studie mit Patienten als Erfolg gewertet (24).

Aber bald stellten sich Zweifel ein. Bei näherer Betrachtung wurde klar, dass die Ergebnisse nicht richtig interpretiert worden waren. Nachfolgende klinische Studien mit maßgefertigten Antikörpern ließen jeglichen Nutzen vermissen, und manchmal zeigte sich sogar eine kleine schädliche Auswirkung. Diese konstant negativen Ergebnisse bei biasfreien Studien ließen die wissenschaftliche Theorie über das Immunsystem bei einem septischen Schock zweifelhaft erscheinen; denn sie zeigten, dass die Beziehung zwischen Endotoxinen, Zytokinen und septischem Schock viel komplexer war als ursprünglich angenommen. Es überraschte nicht, dass der anfängliche Enthusiasmus für die Anwendung der Antikörper nachließ.

### **Wir machen Dinge, weil ...**

„Wir (Ärzte) machen Dinge, weil andere Ärzte es auch so machen und wir nicht anders sein wollen, deshalb machen wir es so; oder weil es uns so beigebracht wurde [von Lehrern, wissenschaftlichen Mitarbeitern (fellows) und Assistenten

(residents\*)); oder weil wir dazu gezwungen wurden [von Lehrern, Verwaltungsdirektoren, Aufsichtsorganen, Verfassern von Richtlinien] und denken, dass wir es so machen müssen; oder weil Patienten es so wollen und wir denken, dass wir es so machen sollten; oder wegen größerer Anreize [unnötige Untersuchungen (speziell von handlungsorientierten Ärzten) und Arztbesuche], wir denken, wir sollten es so machen; oder aus Angst [vor der Rechtsordnung, Rechenschaftsberichten] haben wir das Gefühl, dass wir es machen sollten [so genannter Selbstschutz]; oder weil wir etwas Zeit brauchen [um der Natur ihren Lauf zu lassen], deshalb machen wir es so; und schließlich und besonders häufig, damit wir etwas zu tun haben [Rechtfertigung] und wir versäumen es, den gesunden Menschenverstand einzusetzen, deshalb machen wir es so.“

\* Dieser Beitrag stammt aus Nordamerika, wo ein resident gleichbedeutend ist mit einem jungen Klinikarzt in UK.

*Parmar MS. We do things because.*

*British Medical Journal Rapid Response, 2004, March 1.*

### Key Points

- Studien mit Bias (unfaire) können zu vermeidbarer Krankheit und vorzeitigem Tod führen.
- Weder Theorien noch Fachmeinungen für sich alleine sind eine verlässliche Richtlinie für sichere effektive Behandlungen.
- Systematische Übersichtsarbeiten von Studien sind erforderlich für die Planung und das Verständnis von sowohl Human- wie Tierversuchen.
- Patienten können ihre Aufmerksamkeit unerwarteten Behandlungsergebnissen widmen.

## 2 Angewendet, aber unzureichend getestet

In Kapitel 1 haben wir erfahren, dass einige neue Behandlungsmethoden schädliche Effekte hatten, die nicht vorhersehbar waren; die erhofften Ergebnisse von anderen Methoden wurden nicht verwirklicht; und einige Vorhersagen über nicht wirksame Maßnahmen wurden widerlegt. Dieses Kapitel beschäftigt sich damit, dass allgemein angewendete Behandlungen möglicherweise zuvor nicht ausreichend getestet wurden. Wie kann das passieren? Die empfohlenen Therapien für Brustkrebs – über die häufig berichtet wird – erteilen einige besonders wertvolle Lektionen.

### 2.1 Wenn mehr nicht zwangsläufig besser ist

Während des 20. Jahrhunderts und sogar bis ins 21. Jahrhundert hinein haben Frauen mit Brustkrebs einige ausgesprochen brutale und leidvolle Behandlungen ertragen. Diese sowohl chirurgischen als auch medizinischen Maßnahmen gingen weit über das hinaus, was tatsächlich erforderlich gewesen wäre, um die Krankheit zu bekämpfen. Aber sie waren zweifellos bei einigen Patienten sowie bei ihren Ärzten populär. Die Patienten waren davon überzeugt, dass je radikaler oder toxischer die Therapie, umso größer die Chance, die Krankheit zu besiegen. Mutige Ärzte und offene Patientenanwälte brauchten viele Jahre, um zu erreichen, dass man von diesem vorherrschenden Irrglauben langsam

abließ. Sie mussten nicht nur verlässliche Daten beibringen, um das Märchen von „mehr ist besser“ zu verbannen, sondern auch den Spott ihrer Kollegen ertragen und den Widerstand von hoch angesehenen Praktikern.

Sogar noch heute steuert die Angst gepaart mit dem Glauben, dass mehr besser sein muss, die Auswahl der Therapie. Das veranlasst einige Patienten und ihre Ärzte, sich für „traditionelle“ verstümmelnde und schmerzhaftere Behandlungen zu entscheiden, für die es keine Daten für einen Nutzen gegenüber einfacheren Maßnahmen gibt. Wie kann das sein?

Bis Mitte des 20. Jahrhunderts war die Operation die Hauptbehandlungsmethode für Brustkrebs. Das basierte auf der Annahme, dass sich der Krebs langsam und geordnet weiter entwickelt, anfangs beispielsweise mit Sitz des Tumors in der Brust hin zu den lokalen Lymphknoten in der Achselhöhle. Demzufolge hat man angenommen, dass je radikaler und schneller der Tumor operiert wird, desto besser die Chance, den Krebs an der Ausbreitung zu hindern. Die Therapie war im Grunde genommen eine ausgedehnte „lokale“ Operation – das bedeutet ein chirurgischer Eingriff an oder nahe der Brust. Es mag lokal genannt worden sein, aber eine radikale Mastektomie war alles andere als das – es beinhaltete die Entfernung von großen Bereichen des Brustmuskels und von viel Lymphknotengewebe in der Achselhöhle.

### **Eine drastische Behandlung ist nicht immer die beste**

„Es ist für diejenigen unter uns, die Krebsbehandlungen vornehmen, sehr einfach anzunehmen, dass ein besseres Ergebnis auf eine drastischere Behandlung zurückzuführen ist. Randomisierte Studien, die radikale Behandlungsmaßnahmen mit weniger rigorosen vergleichen, sind lebensnotwendig, um Patienten vor sinnlosen Risiken zu schützen und vor den frühen oder späten Nebenwirkungen einer unnötig aggressiven Behandlung. Solch ein Vergleich ist ethisch vertretbar, weil diejenigen, die auf einen möglichen Nutzen verzichten, gleichzeitig auch vor einem möglichen unnötigen Schaden bewahrt bleiben – niemand weiß nämlich, wie es sich letztendlich entwickelt.“

*Rees G, ed. The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.*

Dennoch haben einige rücksichtsvolle und aufmerksame Brustkrebsspezialisten bemerkt, dass diese zunehmend verstümmelnden Operationen überhaupt keine Auswirkung auf die Todesrate beim Brustkrebs zu haben schienen. Deshalb haben sie eine neue Theorie aufgestellt – dass Brustkrebs sich nicht von der Brust aus in geordneter Weise über die nahe gelegenen Lymphknotenstationen ausbreitet, sondern dass Brustkrebs vielmehr von Anfang an eine Systemerkrankung ist. Mit anderen Worten, die Krebsspezialisten gingen davon aus, dass zu dem Zeitpunkt der Entdeckung des Knotens in der Brust sich schon Krebszellen woanders im Körper befunden haben müssen. Sie empfahlen, falls die Annahme stimmen sollte, die Entfernung des Tumors in einem

angemessenen Abstand im gesunden Gewebe und zusätzlich die Durchführung einer Strahlentherapie; das wäre zum einen angenehmer für die Frau und könnte unter Umständen genauso effektiv sein wie die radikale Maßnahme. Die Einführung einer „systemischen Behandlung“ ungefähr zur gleichen Zeit – das sind Behandlungsmaßnahmen, die auf die Produktion oder Entwicklung von Krebszellen irgendwo anders im Körper abzielten – basierte ebenfalls auf dieser neuen Theorie der Brustkrebsausbreitung.

Als direkte Folge dieser neuen Denkweise traten die Ärzte für einen eingeschränkten chirurgischen Eingriff ein, bekannt als Lumpektomie (Knotenentfernung: Brust erhaltende Operation) – das beinhaltet Entfernung des Tumors und eines Teils des umgebenden normalen Gewebes – gefolgt von Strahlentherapie und bei einigen Frauen auch von Chemotherapie. Sie stießen aber auf riesigen Widerstand beim Vergleich der neuen Vorgehensweise mit dem radikalen chirurgischen Eingriff. Einige Ärzte waren fest von der einen oder der anderen Maßnahme überzeugt, und die Patienten forderten lautstark die eine oder die andere Behandlung. Daraus ergab sich, dass erst mit massiver Verzögerung die entscheidenden Daten über die Vor- und Nachteile des vorgeschlagenen neuen Therapieansatzes im Vergleich zu dem alten erstellt werden konnten.

Dennoch wurde schließlich trotz dieser Schwierigkeiten die chirurgische Überbehandlung abgelehnt, sowohl von den Operateuren, die angesichts des fragwürdigen Nutzens für ihre Patienten damit nicht mehr fortfahren wollten, als auch von aufgeschlossenen Frauen, die keine verstümmelnden Operationen über sich ergehen lassen wollten.

### **Die klassische radikale Mastektomie (nach Halsted)**

Die radikale Mastektomie, im späten 19. Jahrhundert von Sir William Halsted entworfen, war die am häufigsten durchgeführte Operation bei Brustkrebs bis ins 3. Viertel des 20. Jahrhunderts hinein. Der Chirurg entfernte die gesamte Brust und schnitt ebenfalls den Muskel *pectoralis major* heraus, der die Brustwand bedeckt. Der kleinere Muskel *pectoralis minor* wurde ebenfalls entfernt, damit der Chirurg leichteren Zugang zur Achselhöhle (*axilla*) hatte, um dort die Lymphknoten und das umgebende Fettgewebe auszuräumen.

### **Ausgedehnte radikale Mastektomie**

Zu der Zeit führte der Glaube „mehr ist besser“ radikale Operateure dazu, sogar noch stärker ausgedehnte Operationen durchzuführen, bei denen auch Lymphknotenketten unter dem Schlüsselbein und die Lymphknoten entlang der *arteria mammaria interna*, die beidseitig unter dem Brustbein verläuft, entfernt wurden. Um an diese Lymphknoten heranzukommen, wurden mehrere Rippen entfernt, und das Brustbein wurde mit einem Meißel gespalten. Damit nicht genug gingen einige Chirurgen so weit und entfernten den Arm der betroffenen Seite und schnitten überall im Körper verschiedene Drüsen heraus (Nebennieren, Hypophyse, Eierstöcke), um die Hormonproduktion zu

unterdrücken, da man glaubte, dass durch sie die Ausbreitung des Tumors gefördert würde.

Falls eine Frau diese Operationen überlebte, behielt sie einen schwer verstümmelten Brustkorb zurück, der schwer unter irgendeiner Kleidung zu verdecken war. Wenn die Operation auf der linken Seite ausgeführt worden war, verblieb nur eine dünne Hautschicht zur Abdeckung des Herzens.

*Adaptiert von Lerner BH, The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.*

Mitte der 50er Jahre ging George Crile, ein amerikanischer Chirurg, allen voran, indem er mit seinen Bedenken bezüglich der „mehr ist besser“ Einstellung an die Öffentlichkeit ging. Überzeugt davon, dass es keine andere Taktik gab, um die Ärzte zu kritischem Denken zu bewegen, appellierte Crile in einem Artikel im *Life* Magazin (25) an sie. Er traf den richtigen Ton: die Debatte unter den Medizinerinnen war jetzt eröffnet und stand voll im öffentlichen Interesse. Ein weiterer amerikanischer Chirurg, Bernard Fisher, der mit Kollegen aus anderen Fachgebieten zusammenarbeitete, entwarf dann eine Reihe von strikten Experimenten, um die Biologie des Krebses zu untersuchen. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Krebszellen sich tatsächlich mit dem Blutstrom weit ausbreiten können, sogar vor der Entdeckung des Primärtumors. Zunehmend aggressive chirurgische Eingriffe machten somit wenig Sinn, wenn Krebszellen schon woanders im Körper vorhanden waren.

Während Crile seine klinische Einschätzung dazu genutzt hat, die weniger radikalen lokalen Therapien zu propagieren und anzuwenden, arbeiteten Fisher und eine wachsende Gruppe von Wissenschaftlern zusammen an einem mehr formalen und strikten Lösungsweg. Sie bemühten sich, den Nutzen von radikalen chirurgischen Maßnahmen entweder zu beweisen oder zu widerlegen, und zwar mit Hilfe der bestens bekannten fairen Methode, die frei von systematischen Fehlern ist – randomisierten kontrollierten Studien (s. Kap. 3). Sie gingen davon aus, dass durch solche Studien die medizinische Fachwelt und die allgemeine Öffentlichkeit entweder in der einen oder der anderen Richtung überzeugt werden könnten. 1971 erklärte der aufgeschlossene Fisher außerdem, dass Chirurgen eine ethische und moralische Verantwortung hätten, ihre theoretischen Überlegungen mit Hilfe solcher Studien zu überprüfen. Zweifellos zeigte die über 20 Jahre laufende Weiterverfolgung der Studien von Fisher, dass Brustkrebs – gemessen am Risiko eines frühen Todes – genauso effektiv durch eine Lumpektomie (Operation, die sich auf die Entfernung der Knoten in der Brust beschränkt) mit anschließender Strahlentherapie behandelt werden konnte wie durch eine totale Mastektomie (totale Brustentfernung) (26).

Inzwischen wurde in UK die erste randomisierte kontrollierte Studie (s. Kap. 3 und 4, siehe Erklärung auf S. 66 [Randomisation]) von Hedley und Atkins und Kollegen am Guy's Hospital in den frühen 60er Jahren durchgeführt, in der die Brust erhaltende Therapie mit der klassischen radikalen Mas-

tektomie verglichen wurde. Es stellte sich dabei ebenfalls heraus, dass es in den zwanzig Jahren nach der Diagnose im Ergebnis wenig Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden gab. Andere randomisierte Studien, die sowohl in Schweden und Italien wie auch in UK und den USA durchgeführt wurden, hat man initiiert, um viele andere Behandlungsformen miteinander vergleichen zu können – zum Beispiel Strahlentherapie nach chirurgischem Eingriff verglichen mit nur chirurgischem Eingriff und Langzeitchemotherapien verglichen mit Kurzzeitchemotherapien.

Um das Jahr 1985 machte es allein die Anzahl an Brustkrebsstudien für die Ärzte schwierig, hinreichend über all die Ergebnisse informiert zu sein. Um dieses Problem zu bewältigen, haben Richard Peto und seine Kollegen in Oxford alle Studienergebnisse in einer ersten systematischen Übersichtsarbeit (s. Kap. 3) zusammengefasst, die alle Informationen von allen Frauen enthält, die an den vielen Studien teilgenommen hatten (27). Krebspezialisten und die allgemeine Öffentlichkeit konnten somit jetzt auf die neuesten weltweit zusammengefassten Daten zurückgreifen. Systematische Übersichtsarbeiten von Behandlungen von Brustkrebs werden heutzutage regelmäßig auf den neuesten Stand gebracht und veröffentlicht.

Dennoch bedeutete das Ende der verstümmelnden Chirurgie nicht das Ende der Denkweise „mehr ist besser“ – ganz im Gegenteil; denn während der letzten zwei Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts setzte sich in beträchtlichem Maß ein Behandlungsansatz mit hoch dosierter Chemotherapie durch, gefolgt von Knochenmarktransplantation oder „Rettung durch Stammzellen.“ Ein kritischer Sonderbericht in der *New York Times* im Jahr 1999 listete die Argumentation für diesen Behandlungsansatz auf:

*„Ärzte entfernen etwas Knochenmark oder rote Blutkörperchen bei Patienten, überhäufen sie dann mit riesigen Mengen von toxischen Medikamenten; Unmengen, die das Knochenmark zerstören. Sie haben die Hoffnung, dass die hohe Dosis den Krebs beseitigen wird und dass das vorher entnommene Knochenmark, wenn es in den Körper zurückgeführt wird, schnell genug wieder nachwächst, sodass der Patient nicht an einer Infektion stirbt. Eine Version dieser Prozedur, bei der man Knochenmark von Spendern benutzt, war lange Zeit als effektive Maßnahme bei Blutkrebs etabliert, aber nur deshalb, weil sich der Krebs in dem Knochenmark befand, das ersetzt worden war. Die Anwendung dieser Behandlungsmethode wurde aus einer völlig anderen – ungetesteten – Argumentation heraus vorgenommen“ (28).*

Besonders in den USA baten Tausende verzweifelter Frauen die Ärzte und Krankenhäuser um diese sehr unangenehme Behandlung, und die waren nur zu gerne bereit, ihnen das zu ermöglichen. Fünf von hundert Patienten starben an der Behandlung. Tausende von Dollars wurden ausgegeben, wovon ein Anteil aus der eigenen Tasche des Patienten bezahlt werden musste. Am Ende bekamen einige Patienten eine Rückerstattung von ihren Krankenversiche-

rungen, die dem öffentlichen Druck nachgaben, obwohl es keine Daten dazu gab. Viele Hospitäler und Kliniken wurden reich durch den finanziellen Erlös. 1998 hatte eine Krankenhausgesellschaft Einkünfte in Höhe von 128 Millionen Dollar, größtenteils durch die Krebszentren, in denen Knochenmarktransplantationen durchgeführt wurden. Für amerikanische Ärzte war es eine lukrative Einnahmequelle, und es verschaffte Ansehen und bot ein weites Feld für Publikationen. Eine hartnäckige Nachfrage von Seiten der Patienten heizte den Markt an. Die Konkurrenz privater amerikanischer Hospitäler, die diese Behandlungen anboten, betrieb intensive Werbung beispielsweise mit preisgünstigen Angeboten. In den 90er Jahren haben sogar akademische medizinische Zentren in den Vereinigten Staaten, die immer auf der Suche nach Patienten für klinische Studien sind, diese Behandlung angeboten. Diese fragwürdigen Programme sind zum Goldesel für die Krebszentren geworden.

Uneingeschränkter Zugang zu solchen nicht bewiesenen Behandlungsverfahren hatte eine weitere ernsthafte Kehrseite: es standen nicht genügend Patienten für Studien zur Verfügung, in denen diese Verfahren mit Standardtherapien verglichen werden sollten. Das hatte zur Folge, dass es viel länger als vorgesehen dauerte, verlässliche Antworten zu bekommen.

### **Der Kampf um Daten ohne Bias**

Wissenschaftler erwarteten, dass es etwa drei Jahre dauern würde, um zirka tausend Frauen in die zwei Studien aufnehmen zu können. De facto dauerte es sieben Jahre ... Das überrascht nicht weiter ... Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, müssen ein Einwilligungsförmular unterschreiben, in dem genau erklärt wird, welche unerbittliche Prognose sie haben, und in dem klar gelegt wird, dass es keine Daten gibt, die zeigen, dass eine Knochenmarktransplantation in irgendeiner Weise besser ist als die Standardtherapien. Um in die Studie aufgenommen zu werden, muss man sich diesen Tatsachen stellen, was nie einfach ist. Wenn aber die Patientin außerhalb einer Studie mit einer Patienten-Kontrollgruppe, bekannt als randomisierte Studie, eine Transplantation bekommt, könnte es sein, dass begeisterte Ärzte ihr erzählen, dass eine Transplantation ihr Leben retten könnte. Obwohl Patienten einen Anspruch auf die Wahrheit haben, werden sie verständlicherweise nicht zu Ärzten gehen, die ihnen die Hoffnung nehmen.

*Adaptiert von Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Times Special Report, 1999, 2 October.*

Aber trotz der Schwierigkeiten, unter solchem Druck Daten ohne Bias zu erhalten, wurden einige klinische Studien durchgeführt und andere Daten kritisch bewertet. Im Jahr 2004 wurde dann durch eine systematische Übersichtsarbeit über alle zusammengetragenen Ergebnisse von Hochdosis - Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation, als übliche Behandlung bei Brustkrebs, aufgedeckt, dass es keine überzeugenden Daten für einen Nutzen gab (29), (30).

## 2.2 Screening von offensichtlich Gesunden, um frühe Krankheitszeichen zu erkennen

Screening von offensichtlich Gesunden, um frühe Krankheitszeichen zu erkennen, klingt sehr vernünftig – wie könnte man ernsthafte Konsequenzen von Krankheiten besser abwenden und gesund bleiben? Das Ziel von staatlichen Screening Programmen sind verschiedene Funktionsstörungen, aber insbesondere Karzinome. Zahlreiche Privatkliniken werben für regelmäßige Gesundheitsvorsorgeuntersuchungen, – insbesondere eine ganze Menge von Screening Tests – indem sie behaupten, dass diese Untersuchungen ihren Patienten helfen, gesund zu bleiben. Während einige Screening Tests hilfreich sind – die Blutdruckmessung beispielsweise – können andere hingegen schädlich sein.

Deshalb ist es sinnvoll, einen Moment innezuhalten, bevor man überstürzt in breite Screening Maßnahmen einsteigt, um darüber nachzudenken, was durch das Screening erreicht werden soll. Das Hauptziel, weshalb man Einzelpersonen oder ganze Bevölkerungsgruppen vorsorglich untersucht, ist die Minimierung des Risikos von Tod oder ernsthafter Behinderung durch eine bestimmte Krankheit, indem man einen Test anbietet, der das erklärte Ziel hat, Menschen zu identifizieren, die aus einer Behandlung Nutzen ziehen könnten (31). Die Basiskriterien für eine Bewertung der Screening Tests wurden in einem Bericht von der Weltgesundheitsorganisation im Jahr 1968 in groben Zügen dargestellt, und sie sind immer noch erwähnenswert:

- Die gesuchte Erkrankung sollte ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen.
- Es sollte eine effektive und annehmbare Behandlungsmethode für diese Beschwerden geben.
- Es sollten angemessene Möglichkeiten für die Diagnostik und Therapie der entdeckten Gesundheitsstörungen zur Verfügung stehen.
- Es sollte sich um ein erkennbar frühes Stadium der Erkrankung handeln.
- Es sollte einen validen (stichhaltigen) Test geben.
- Der Test sollte für die Bevölkerung annehmbar sein.
- Der natürliche Krankheitsverlauf (ohne Behandlung) sollte hinreichend bekannt sein.
- Das Risiko von physischem oder psychischem Schaden für die Untersuchten sollte geringer sein als der mögliche Nutzen.
- Die Screening Maßnahme sollte Teil eines fortlaufenden Prozesses sein und kein „Ein für allemal- Projekt“.
- Das Screening Programm sollte kosteneffektiv sein (32).

### Vom Menschen zum Patienten

Es ist unvermeidbar, dass einige Menschen durch das Screening, wenn bei ihnen „positive“ Ergebnisse erhoben werden, zu Patienten werden – eine Veränderung, die man nicht so einfach wegsteckt. „Falls ein Patient einen Arzt um Hilfe bittet, unternimmt der Arzt das Bestmögliche. Der Arzt ist nicht verantwortlich für einen Mangel an medizinischen Erkenntnissen. Wenn aber der Praktiker Screening Maßnahmen veranlasst, dann ist er in einer völlig anderen Situation. Der Arzt sollte unserer Meinung nach überzeugende Daten haben, dass Screening den natürlichen Krankheitsverlauf verändern kann, und zwar bei einem signifikanten Teil derer, die sich dem Screening unterzogen haben.“

*Cochrane AL. Holland WW. Validation of screening procedures.  
British Medical Bulletin 1971; 27: 3-8.*

Heute kann man im Nachhinein drei wichtige Mängel an diesen Grundsätzen feststellen. Da sind zunächst die schädlichen Folgen von Screening-Maßnahmen zu nennen, die nicht genügend hervorgehoben werden. Nur wenige Tests, wenn überhaupt welche, sind frei von Risiken – in dem Sinn, dass sie die fragliche Erkrankung nur unzulänglich genau erkennen. Sie sind nicht sensitiv genug, um beispielsweise alle oder zumindest die meisten Menschen mit der Krankheit zu entdecken. Oder es kann sein, dass sie bei der Diagnose der Krankheit über das Ziel hinausschießen, weil sie nicht spezifisch genug sind. Wenn Menschen erst einmal der Stempel einer Krankheit aufgedrückt wurde, befinden sie sich in einer Schleife weiterer Tests, verbunden mit Ängsten und manchmal ungerechtfertigter Diskriminierung, beispielsweise durch Versicherungsgesellschaften. Der zweite Punkt betrifft die Forderung, dass ein Screening nur gerechtfertigt ist, wenn für die anschließende Behandlung der Krankheit eine effektive und akzeptable Methode zur Verfügung steht. Leider sind aber viele derzeit akzeptierte Therapien ohne bewiesenen Nutzen. Therapieempfehlungen, die auf Ergebnissen dieser unzureichend geprüften Screening Tests beruhen, beinhalten zwangsläufig ihr eigenes Risiko. Als drittes muss bemängelt werden, dass in den Kriterien zur Durchführung von Screening Tests nicht mit Nachdruck darauf hingewiesen wird, dass die Entscheidung für ein Screening Programm auf qualitativ guten Daten basieren sollte (33).

Was kann man von den derzeitigen Screening-Programmen lernen? Die Erfahrung mit Screening beim Neuroblastom – ein seltener maligner Tumor, der vornehmlich junge Kinder befällt – ist aufschlussreich. Es gab aus vier Gründen eine verführerische Zielsetzung für das Screening: (1) Man weiß, dass Kinder, die vor dem ersten Lebensjahr einer Diagnostik unterzogen werden, eine bessere Prognose haben als die, bei denen erst später diagnostiziert wird; (2) Kindern mit fortgeschrittener Krankheit geht es wesentlich schlechter als jenen mit der Erkrankung im frühen Stadium; (3) es gibt einen einfachen und billigen Screening Test, der durchgeführt werden kann, indem man nasse

Windeln abtupft und eine Substanz im Urin misst; (4) durch diesen Test werden neun von zehn Kindern mit Neuroblastom entdeckt (34).

### **Welche Gesundheitsvorsorgeuntersuchung – das ist die Frage**

„Private Gesundheitsvorsorge ist ein Riesengeschäft: wir geben ungefähr 65 Millionen englische Pfund im Jahr für Tests aus, von denen man überzeugt ist, dass sie lauernde Krankheiten ausfindig machen. Die meisten von uns verstehen nicht genau, was diese Testverfahren bewirken, aber dennoch vertrauen wir ihnen. „Es ist vergleichbar mit einer Kfz-Inspektion deines Fahrzeugs“, erklärt Dr. Muir Gray, Programmdirektor für das NHS Screening-Komitee. „Du weißt möglicherweise nicht sicher, welche Überprüfungen gemacht werden, aber du gehst davon aus, dass sie helfen, einen Unfall zu verhindern.“ Während Privatkliniken überzeugend darstellen wollen, dass die Zahlung für ein ganzes Paket von Gesundheitsuntersuchungen der Schlüssel für künftiges Wohlergehen ist, gibt es wenig Daten, um diese Aussage zu stützen.“

*Consumers' Association. Health screens fail our tests. Which? 2004, August, pp 10–12.*

Massen-Screening wegen Neuroblastom wurde zuerst in Japan in den 80er Jahren eingeführt, aber zwanzig Jahre später gab es keine Daten dafür, dass Neuroblastom Screening das Todesrisiko durch diese Krebsart verringert hätte. Das Screening wurde in Japan begonnen, ohne den Nutzen von fairen Daten (ohne Bias) aus klinischen Studien nachgewiesen zu haben. Im Gegenteil, klinische Studien, die in Kanada und Deutschland durchgeführt wurden, wobei ungefähr drei Millionen Kinder involviert waren, ließen darauf schließen, dass es keinen erkennbaren Nutzen durch das Screening gab, dafür aber einen deutlichen Schaden (35). Der Schaden beinhaltete ungerechtfertigte Operationen und Chemotherapie, die schwerwiegende ungewollte Auswirkungen haben können. Ein Spezialist, der die kanadischen und deutschen Ergebnisse kommentierte, sprach eine deutliche Sprache:

*„Screening bei Neuroblastom macht deutlich, wie leicht man sich dazu verleiten lassen kann anzunehmen, dass Screening sinnvoll sein muss, nur weil eine Krankheit früh erkannt werden kann. Die beiden Studien zeigen deutlich, dass Screening bei Neuroblastom nicht nur nutzlos war, sondern dass es zu einer „übertriebenen Diagnostik“ führte und Tumore identifiziert haben muss, die sich spontan zurückgebildet hätten. Beide Studien schilderten Fälle, bei denen die Kinder in der Screening Gruppe unter den schweren, durch die Behandlung verursachten Komplikationen gelitten haben ... Man kann nur hoffen, dass man daraus gelernt hat und diese Erkenntnis einbringt bei der Überlegung, andere Screening Programme einzuführen – zum Beispiel Screening bei Prostatakrebs (36).“*

Prostatakrebs unterscheidet sich sehr deutlich vom Neuroblastom – es ist eine sehr häufig auftretende Krebserkrankung, die erwachsene Männer betrifft. (In England und Wales ist es die zweithäufigste Krebsart bei Männern

(37).) Dennoch sollten die gleichen Prinzipien für Screening angewendet werden. Also wie schneidet das Screening bei Prostatakrebs ab? Ein erhöhter Blutwert einer Substanz, die Prostata Spezifisches Antigen (PSA) genannt wird, ist verbunden mit einem erhöhten Risiko, am Prostatakrebs zu sterben. Es gibt aber keine veröffentlichten fairen (ohne Bias) Studien, die zeigen, dass eine frühere Entdeckung des Tumors die Situation verbessert (38). Dennoch ist klar, dass der PSA Test Schaden verursachen kann. Einige Männer wird man behandeln, auch wenn ihr Tumor zu weit fortgeschritten ist, um noch helfen zu können; andere hingegen wird man unnötigerweise behandeln, wenn sie die Form des Prostatakrebses haben, die niemals eine Gefahr für Gesundheit oder Leben bedeutet hätte. Bei beiden Männergruppen kann die Behandlung, die wegen eines erhöhten PSA Messwertes durchgeführt wurde, sehr unangenehme Nebenwirkungen verursachen, wie Inkontinenz und Impotenz.

Dennoch haben beispielsweise in den USA und in Italien mindestens ein Drittel gesunde Männer im Alter von über 50 Jahren den PSA Wert messen lassen. Die Pro-PSA-Lobby ist in den USA besonders einflussreich – und das schließt sowohl die Öffentlichkeit, die Patienten und auch die Ärzte ein. Im Jahr 2001 veröffentlichte der *San Francisco Chronicle* einen Artikel über den Manager der Baseball Mannschaft der Stadt. Er hatte sich gerade einer Prostatakrebs-Operation unterzogen, nachdem das Ergebnis eines Routine PSA Tests als „positiv“ eingestuft worden war. In dem Artikel wurde das PSA Screening in einem sehr vorteilhaften Licht dargestellt; die Nachteile wurden nicht erwähnt. In der Absicht, das Gleichgewicht wiederherzustellen, bevor die männlichen Leser des *Chronicle's* einen völlig optimistischen Eindruck vom PSA Screening bekamen, kontaktierten zwei Ärzte die Zeitung und brachten hervor, dass der Artikel nicht die massive Auseinandersetzung widerspiegeln würde, die das PSA Screening umgibt. Sie wurden aufgefordert, einen Beitrag zu schreiben, in dem die Gründe diskutiert werden, warum Männer sich nicht screenen lassen sollten.

### **Wie die Menschen den Nutzen und den Schaden des Screenings einschätzen**

„Die Menschen schätzen den Nutzen und den Schaden des Screenings möglicherweise unterschiedlich ein. So mögen beispielsweise schwangere Frauen, die ein Screening für das Down Syndrom in Erwägung ziehen, unterschiedliche Entscheidungen treffen, je nachdem wie sie das Risiko, ein Baby mit Down Syndrom zu bekommen, bewerten gegenüber dem Risiko, eine iatrogene (unabsichtlich durch den Arzt verursachte) Fehlgeburt durch die Amniozentese zu erleiden. Personen, die sich für eine Teilnahme an einem Screening Programm entscheiden, ziehen (aus ihrer Sicht) daraus einen Nutzen, und andere Personen haben (aus ihrer Sicht) einen Nutzen, weil sie nicht daran teilnehmen. Jeder Einzelne kann nur für sich selbst die richtige Wahl treffen, wenn er Zu-

gang zu hochwertiger Information über die Vor- und Nachteile durch das Screening hat und in der Lage ist, diese Information richtig einzuschätzen.“

*Barratt A, Irwig L, Glasziou P, et al. Users' guides to the medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Journal of the American Medical Association 1999; 281: 2029–33.*

Dieser Artikel löste eine außergewöhnliche Reaktion aus. Innerhalb von Stunden nach der Publikation hatten Prostatakrebs-Organisationen, Patientenhilfsgruppen und Urologen in großer Anzahl geantwortet. Die Ärzte, die den Beitrag geschrieben hatten, wurden überschüttet mit Beschimpfungen per E-Mail, wurden mit dem Nazi-Arzt Mengele verglichen und beschuldigt, den Tod von Hunderttausenden von Männern zu verantworten zu haben. Sie fragten sich, weshalb sie diese erbitterte Gegenreaktion ausgelöst hatten und schrieben: „Ein Grund ist, dass die PSA-Befürwortergruppe so leidenschaftlich daran glaubt, dass eine routinemäßig durchgeführte Untersuchung gut für die Gesundheit der Männer ist. Sie möchte glauben, dass sich durch das Screening wirklich „andere Welten auf tun.“ Wir haben diese Gruppe verärgert, indem wir ihr Wunschenken anzweifelten. Wir sind außerdem einer sehr wohlhabenden und mächtigen Lobby, die pro Screening eingestellt ist, auf die Zehen getreten, die sich zur Aufgabe gemacht hat, Geld damit zu verdienen, dass sie Männer ermutigt, sich testen zu lassen. Sogar einige Patientenhilfsgruppen haben einen Interessenskonflikt, weil sie auf die Unterstützung von Pharmafirmen angewiesen sind (39).“

### **Angriff auf die Evidence-based Medicine (auf Daten basierende Medizin)**

Im Jahr 1999 hatte in den USA ein junger Arzt, der sich in der Ausbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin befand, einen 53-jährigen Mann zur ärztlichen Untersuchung in der Praxis. Er sprach mit ihm – und dokumentierte das in der Patientenakte – über die Bedeutung des Screenings für das Kolonkarzinom (Darmkrebs), Sitzgurte, zahnmedizinische Versorgung, Bewegung, verbesserte Diät und Sonnenschutzmaßnahmen. Er legte auch die Risiken und den Nutzen durch Screening zur Prostatakrebserkennung dar. Er sah den Patienten nie wieder. Zufälligerweise ging der Mann irgendwann zu einem zweiten Arzt, der einen PSA-Test anordnete, ohne über die möglichen Vorteile und Risiken des Screenings zu diskutieren. Das PSA-Ergebnis fiel sehr hoch aus, und man ging in der Folge davon aus, dass er unheilbar an Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium erkrankt sei. Obwohl es keine Daten dafür gibt, dass eine frühe Entdeckung den Krankheitsverlauf des Mannes verändert hätte, verklagte der Patient den ersten Arzt und dessen Institution, die ihn zum Allgemeinarzt weiterbildete. Die eigenen Worte des Arztes schildern den weiteren Verlauf der Geschichte: „Obwohl wir die Gutachten von allen staatlich anerkannten Gruppen erhalten hatten, die mein Vorgehen für richtig hielten, und aus der Literatur klar hervorgeht, dass Screening zur Entdeckung von Prostatakrebs umstritten ist, argumentierte der Anwalt des Klägers anders ... Ein Hauptbestand-

teil im Prozess des Klägers war, dass ich nicht die Standardversorgung im Commonwealth von Virginia durchgeführt habe. Vier praktizierende Ärzte sagten aus, dass sie, wenn sie einen männlichen Patienten im Alter von über 50 Jahren in der Praxis haben, sich mit dem Patienten bezüglich des Screenings als Prostatakrebsvorsorge auf keine Diskussion einlassen: sie veranlassen den Test. Das war ein sehr überzeugendes Argument, nachdem wahrscheinlich mehr als 50% der Ärzte auf diese Weise vorgehen. Man hätte vorbringen können, dass unsere Art der Berufsausübung dem Behandlungsstandard überlegen ist, aber es gibt keinen rechtmäßigen Präzedenzfall für solch ein Argument ... sieben Tage nach Prozessbeginn wurde ich entlastet. Meine Ausbildungsstätte wurde in einer Höhe von 1 Million Dollar für haftpflichtig erklärt ... Die meiner Meinung nach einzige Möglichkeit, als Mediziner tätig zu sein, ist, mit den bestverfügbaren Daten auf dem Laufenden zu sein und das Wissen bei den Patienten einzusetzen. Die meiner Meinung nach einzige Möglichkeit, Patienten zu behandeln, ist, das „Shared-Decision-Making“ Modell (Einbeziehung des Patienten in den Entscheidungsprozess) anzuwenden. Die meiner Meinung nach einzige Möglichkeit, eine medizinische Untersuchung durchzuführen, ist, den Patienten als ganze Person zu betrachten und nicht als potentiellen Kläger. Wenn ich es recht bedenke, muss ich sagen, dass ich nicht sicher weiß, ob ich jemals wieder praktizieren möchte.“

*Merenstein D. Winners and losers. Journal of the American Medical Association 2004; 291: 15-16*

Wie sieht es mit Screening von Neugeborenen wegen Zystischer Fibrose aus? Diese lebensbedrohliche Krankheit bedingt normalerweise schon in der frühen Kindheit Symptome. Neben anderen Komplikationen führt sie zu chronischen und schwächenden Infektionen im Brustraum mit schließlich permanenter Lungenschädigung, zum Scheitern der Nahrungsaufnahme, zu gehemmtem Wachstum und Leberversagen. Zystische Fibrose ist eine genetische Erkrankung, die meistens dann ausbricht, wenn die Kinder zwei krank machende Mutationen in einem Gen haben. Jene mit nur einer Genmutation sind Überträger der Krankheit, haben aber selbst keine Symptome. Davon abgesehen, dass es nicht ganz so einfach ist – ergeben sich umso mehr komplexe Situationen, je mehr über die genetische Basis der Zystischen Fibrose entdeckt wird. Man weiß jetzt, dass es eine Vielzahl von „atypischen“ Formen von Zystischer Fibrose gibt (40).

### **Neugeborenen-Screening zum Nachweis einer Zystischen Fibrose**

#### **Vorteile**

- Jede Familie mit einem Kind mit Zystischer Fibrose erhält die Möglichkeit der fachärztlichen Betreuung.
- Verringerung der Gefahren, die mit einer verzögerten Diagnose verbunden sind.

- Die Möglichkeit, für alle Fälle von Zystischer Fibrose in eine nationale Datenbank aufgenommen zu werden.
- Die Chance, große kontrollierte randomisierte Studien zu Behandlungen durchführen zu können.

### Risiken

- Es gibt keinen perfekten Screening-Test für Zystische Fibrose bei Neugeborenen – Fälle werden übersehen, und die Ärzte müssen auf eine mögliche Diagnose im Erwachsenenalter achten.
- Die Identifikation als Krankheitsüberträger kann Sorgen verursachen.
- Familien könnten entsetzt sein, wenn das Screening – Ergebnis nicht in einer rücksichtsvollen und einfühlsamen Weise übermittelt wird.
- Eltern von Kindern mit Zystischer Fibrose, denen es aber „gut“ geht, werden immer die Situation als sehr belastend empfinden (in mancher Hinsicht ist es schwieriger, mit der Vorahnung zu leben, dass sich die Krankheit in Zukunft verschlimmern wird).

*Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. Journal of the Royal Society of Medicine 2004; 97(suppl 44): 57–9.*

Über die Jahre ist die Lebenserwartung der Menschen mit Zystischer Fibrose zweifelsfrei deutlich gestiegen, nachdem Physiotherapie, Antibiotika und Nahrungsergänzungsmittel immer intensiver angewendet wurden. Theoretisch sollte eine frühe Diagnose mit Hilfe von Screening viel Positives zu bieten haben, besonders bevor die Lungen ernsthaft geschädigt werden. Obwohl es keine generelle Übereinstimmung gibt bezüglich der besten Kombination von Screening Tests, ist das Neugeborenen – Screening bereits in mehreren Ländern eingeführt.

Ein positiver Aspekt ist, dass Kinder, bei denen die Diagnose durch Screening früh gestellt wird, eine größere Chance haben, eine normale Größe und ein normales Körpergewicht zu erreichen als jene, bei denen die Diagnose erst später beim Auftreten von Symptomen gestellt wird (41). Dennoch ist der Zusammenhang zur Verhinderung einer Lungenschädigung viel weniger sicher. Die Nachteile durch die Identifikation von Babys als Genträger der Zystischen Fibrose sollten nicht unterschätzt werden. Das wird später im Leben von Bedeutung sein, wenn die Genträger sich entscheiden, selbst Kinder zu bekommen. Zudem gibt es Auswirkungen auf Verwandte, die ähnlich betroffen sein mögen. Zwei Wissenschaftler haben es folgendermaßen formuliert: „Screening bietet die Möglichkeit, gute Ergebnisse zu erzielen, aber es garantiert nicht automatisch einen guten Folgezustand“ (42).

### **Nachteile bei der Identifikation von Genträgern der Zystischen Fibrose**

„Obwohl die Familie erleichtert sein mag, wenn sie erfährt, dass das Kind nicht von der Zystischen Fibrose betroffen ist, besteht Besorgnis darüber, dass Angst und Leid – als mit der Diagnose des Genträgerstatus verbundene Reaktion – die Familien so stark beeinträchtigen, dass es zu einem gestörten Eltern-Kind Verhältnis kommen kann, Persönlichkeitsprobleme entstehen, zerstörte Beziehungen folgen oder sich eine Variante des „Verwundbaren Kind Syndroms“ entwickelt. Weitere mögliche Nachteile durch die Identifikation von Trägern sind das Erkennen einer Nicht-Vaterschaft (mit daraus folgendem Zusammenbruch der Familie), Stigmatisierung des Kindes, Schwierigkeiten mit Kranken- oder Lebensversicherung, Diskriminierung am Arbeitsplatz (aufgrund einer falschen Einschätzung des möglichen Schadens durch den Trägerstatus) und Abwertung eines Kindes als potentieller Heiratspartner. Schließlich kann es zu einem Problem kommen, wenn die Genmutation bei Zystischer Fibrose eines Kindes nicht im Standard Gen Screening Programm einer Kassenarztpraxis enthalten ist und dadurch ein negatives Screening Ergebnis fälschlicherweise zur Entwarnung führt.“

*David Tj. Newborn screening for cystic fibrosis.  
Journal of the Royal Society of Medicine 2004; 97: 209–10.*

## **2.3 Ist es ratsam, wegen impaktierter Weisheitszähne zu screenen?**

Eines der am regelmäßigsten durchgeführten Screening Programme sind die routinemäßig durchgeführten zahnärztlichen Untersuchungen. Aber es gibt seit mehreren Jahren Daten dafür, dass sie mehr schaden als nützen könnten. Ein Beispiel dafür ist die aus der Untersuchung resultierende Entfernung der Weisheitszähne. Die Weisheitszähne sind die bleibenden Zähne, die als letzte durchbrechen, normalerweise zwischen dem 18. und 24. Lebensjahr. Manchmal jedoch werden sie aus verschiedenen Gründen impaktiert – das heißt, sie können nicht durchs Zahnfleisch durchbrechen. In den meisten Fällen verursachen impaktierte Weisheitszähne keine Probleme, aber einige Menschen jedoch bekommen Probleme, wie beispielsweise eine Entzündung des umgebenden Zahnfleisches und die Zerstörung von angrenzenden Zähnen und von Knochen. Obwohl die Entfernung von impaktierten Weisheitszähnen, die Probleme verursachen, unstrittig ist, muss die Entfernung von impaktierten Zähnen, die gesund sind, unter einem anderen Aspekt gesehen werden. Die Entfernung dieser Zähne ist sowohl schmerzhaft als auch teuer – in England und Wales allein hat der NHS mehrere Millionen Pfund für diese Art von zahnärztlicher Chirurgie ausgegeben. Deshalb wurde das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), das dafür zuständig ist, Daten unparteiisch zu begutachten und Ratschläge zu geben, damit beauftragt, das Problem zu untersuchen und das NHS zu beraten. Nach der Bewertung der Daten war die Schlussfolgerung, die im Jahr 2000 veröffentlicht wur-

de, eindeutig: Impaktierte Weisheitszähne, die frei von Krankheitszeichen sind, sollten nicht operiert werden. NICE lieferte für diese Aussage zwei Gründe: (a) es gibt keine verlässliche Forschungsarbeit, die darauf hindeutet, dass diese Maßnahme den Patienten etwas nützt; und (b) Patienten, denen gesunde Weisheitszähne entfernt werden, sind den Operationsrisiken ausgesetzt. Diese können beispielsweise Nervenschädigungen beinhalten oder die Verletzung anderer Zähne, Infektionen, Blutungen und selten den Tod. Zusätzlich haben Patienten nach einer operativen Weisheitszahnentfernung möglicherweise mit Schwellungen und Schmerzen zu tun und können den Mund nur eingeschränkt öffnen (43).

## 2.4 Und ab ins Bett

Wir haben gesehen, wie Überbehandlung und übereifriges Screenen mehr Schaden als Nutzen bedeuten kann, so kann selbst die Empfehlung von etwas so offensichtlich Unschädlichem wie Bettruhe unsinnig sein. Oft wird Bettruhe als gut für die meisten Erkrankungen angesehen. Dennoch sollten die Vor- und Nachteile ebenso kritisch bewertet werden wie bei jeder anderen Therapie, wenn Bettruhe als Maßnahme zur Beschleunigung der Genesung verordnet wird – und dafür wird sie immer wieder bei einem weit gespannten Krankheitsspektrum und nach operativen Eingriffen eingesetzt. Zweifel bezüglich des Nutzens von Bettruhe kamen zum ersten Mal in den 40er Jahren auf, als Studien mit Patienten nach chirurgischen Eingriffen keine Vorteile durch komplette Bettruhe zeigten, sondern eher darauf hindeuteten, dass dadurch mögliche Gefahren entstanden wie beispielsweise Blutgerinnsel in den Beinen und Dekubitus (Wundliegen). Wie also sieht es mit biasfreien Daten für Nutzen oder Schaden von Bettruhe als Behandlungsmaßnahme aus, wenn es überhaupt welche gibt? 1999 haben sich in Australien Wissenschaftler dazu entschlossen, die veröffentlichten fairen Bewertungen (ohne Bias) von Bettruhe als therapeutische Maßnahme in einer Übersichtsarbeit systematisch aufzuarbeiten, um herauszufinden, ob es irgendwelche Daten für Nutzen oder Schaden gab (44). Sie fanden insgesamt 39 klinische Studien über Bettruhe bei 15 verschiedenen Krankheitszuständen, wobei insgesamt fast 6.000 Patienten eingeschlossen waren, und suchten nach mehreren möglichen Behandlungsergebnissen – guten und schlechten.

Es gab zwei Hauptanwendungen von Bettruhe als Behandlungsmaßnahme: erstens als eine Präventivmaßnahme nach einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff, und zweitens als Initial – (Haupt-)Behandlung. In 24 kontrollierten Studien über Bettruhe nach einem Eingriff wurde kein klarer Nutzen entdeckt. In neun Studien verschlechterte Bettruhe die Situation nach einigen Eingriffen, wobei Bettruhe nach Lumbalpunktion und Spinalanästhesie eingeschlossen war. In 15 Studien zu Bettruhe als Initialtherapie für verschiedene Erkrankungen waren wiederum keine klaren Anzeichen von

Nutzen vorhanden. Und bei neun Studien gab es Daten für Schädigungen bei einigen Krankheitsbildern wie beispielsweise Kreuzschmerzen (low back pain), Entbindungen und Herzanfällen. Insgesamt kann man sagen, dass die Daten über die Auswirkungen von Bettruhe bei den untersuchten Erkrankungen darauf hinweisen, dass sie tatsächlich die Genesung verzögert und sogar schädlich sein kann.

#### **Die Gefahren des „Ins-Bett-Gehens“**

„Bring uns bei so zu leben, dass wir Angst davor haben, unnötig Zeit im Bett zu verbringen. Sieh zu, dass die Menschen aufstehen, dann können wir möglicherweise unsere Patienten vor einem frühen Tod bewahren.“

*Asher R. The dangers of going to bed. British Medical Journal 1947; 14 Dec.  
Reproduced in: Jones FA, ed. Richard Asher talking sense.  
London: Pittman Medical, 1972.*

#### **Key Points**

- Intensivere Maßnahmen sind nicht notwendigerweise nützlich.
- Die Suche nach möglichen Krankheiten bei offensichtlich gesunden Menschen kann mehr schaden als nützen.

### 3 Schlüsselkonzepte fairer Behandlungstests

In den ersten zwei Kapiteln haben wir gezeigt, wie Behandlungsmaßnahmen, die nicht hinreichend untersucht sind, ernsthafte Schädigungen verursachen können. Zweifellos ist es lebensnotwendig, dass Behandlungsmethoden streng überprüft werden, um entscheiden zu können, ob man sie Patienten anbieten sollte.

Irreführende Behauptungen über Therapien sind weit verbreitet, deshalb ist es wichtig, dass jeder von uns in der Lage ist zu entscheiden, ob Behauptungen über die Wirkung von Therapien begründet sind. Ohne dieses Wissen setzen wir uns dem Risiko aus zu folgern, dass nutzlose Behandlungen hilfreich sind oder dass hilfreiche Methoden nutzlos sind. Um Behandlungsmaßnahmen fair und unvoreingenommen zu testen, müssen Schritte unternommen werden, wodurch man verlässliche Informationen über Behandlungseffekte erhält. Äußerst wichtig ist es, dass der verzerrende Einfluss von systematischen Fehlern (Bias) und Zufälligkeiten verringert wird. Wie kann man das erreichen?

#### **Beseitigung von Unsinn auf dem Weg zum Wissen**

Als James Lind (s. Kap. 1) anfang, die Literatur über Skorbut zu lesen, stellte er fest, dass die einzigen existierenden Beschreibungen der Krankheit von Seeleuten – also Laien – verfasst waren und von Ärzten, die niemals zur See gefahren sind. „Kein Arzt, der mit dieser Krankheit auf See vertraut war, hat etwas

dazu beigetragen, dieses Thema zu beleuchten.“ Lind hatte den Eindruck, dass das einer der Gründe dafür war, dass es so viel Verwirrung bezüglich der Diagnose, Verhütung und Heilung dieser Krankheit gab. Lind schrieb unverblümt: „Es war in der Tat notwendig, eine große Menge Unsinn zu beseitigen, bevor dieses Thema ins rechte und klare Licht gerückt werden konnte.“

*Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson, 1753, pviii*

#### **Zum Verständnis des Bias**

Ein Bias bei Behandlungstests ist jener Einfluss und Faktor, der zu Schlussfolgerungen über Behandlungseffekte führen kann, die systematisch von der Wahrheit abweichen, nicht nur zufällig. Obwohl viele Arten von Bias die Ergebnisse von Gesundheitsforschung verzerren können, sind hier diejenigen aufgeführt, die unbedingt auf ein Minimum reduziert werden müssen bei fairen Überprüfungen von Behandlungen:

- Bias bedingt durch Unterschiede der miteinander verglichenen Menschen
- Bias bedingt durch Unterschiede in der Bewertung von Behandlungseffekten
- Mit Bias behaftete Berichterstattung über die zur Verfügung stehenden Daten
- Mit Bias behaftete Selektion der zur Verfügung stehenden Daten

Die Prinzipien, die wir hier abhandeln, werden vielen von ihnen nicht geläufig sein, und einige Leser werden dieses Buchkapitel am stärksten anzweifeln. Umfassendere Informationen und Illustrationen über die Schlüsselfragen gibt es in The James Lind Library ([www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)), und wir hoffen, dass Sie das zusätzliche Material dort als hilfreich empfinden.

## **3.1 Faire Untersuchungen von medizinischen Behandlungen**

Vergleiche sind der Schlüssel zu allen fairen Untersuchungen von Behandlungen; sie sind unentbehrlich für die Beurteilung, ob eine Therapie einen bestimmten Effekt verursacht oder nicht. Manchmal werden zwei oder mehr Behandlungen verglichen; oder eine Therapie wird verglichen mit keiner aktiven Behandlung. Was auch immer der Vergleich ist, er sollte auf eine echte Unsicherheit bezüglich der Behandlungsergebnisse eingehen – das bedeutet, dass es bisher keine überzeugenden Daten aus der Forschung gibt. (Wir haben das Konzept der Unsicherheit in Kapitel 1 angesprochen, und wir beschreiben in Kapitel 4, wie man damit umgeht.) Damit Vergleiche fair sein können, müssen sie mit so wenig systematischen Fehlern behaftet sein, wie nur möglich.

### 3.1.1 Warum Vergleiche unverzichtbar sind

Die Notwendigkeit, Behandlungsmaßnahmen zu vergleichen, ist leicht zu verstehen, wenn man kurz innehält und einen Moment nachdenkt. Die alte Weisheit, dass die Natur ein phantastisches Heilmittel ist, erweist sich als richtig – Menschen erholen sich oft von einer Krankheit ganz ohne jegliche spezifische Behandlung. Deshalb muss das „natürliche“ Fortschreiten und erfolgte Ergebnis einer Krankheit ohne Behandlung mit in Betracht gezogen werden, wenn man Therapieformen testet. Die Behandlung kann das Ergebnis, das natürlicherweise eingetreten wäre, verbessern oder verschlechtern oder auch gar nichts mit dem Ausgang zu tun haben.

#### Das hat nichts mit mir zu tun

„Dieses hervorragende Ergebnis hatte natürlich nichts mit der Therapie zu tun, die sie erhielten, oder mit meinen klinischen Fähigkeiten. Es zeigte aber auf der anderen Seite sehr deutlich, wie relativ unwichtig die Therapie ist im Vergleich zu den Selbstheilungskräften des menschlichen Körpers.“

*Cochrane A. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial. British Medical Journal 1984; 289: 1726-7.*

Die Menschen – Kliniker genauso wie Patienten – stellen manchmal gefühlsmäßig Vergleiche zwischen Behandlungseffekten an. Sie gewinnen den Eindruck, dass sie oder andere auf eine neue Behandlungsmethode anders reagieren als auf früher erfolgte Therapien. Diesen Eindrücken muss nachgegangen werden durch formale Untersuchungen, beispielsweise durch eine anfängliche Analyse der Krankenakten. Solche Analysen können dann zu sorgfältig durchgeführten Vergleichen von neuen und alten Behandlungsmaßnahmen führen.

Gefährlich wird es, wenn nur die Eindrücke allein dazu herangezogen werden, um Behandlungsempfehlungen auszusprechen (s. Kap. 1, S. 4). Behandlungsvergleiche, die auf gefühlsbedingten Eindrücken beruhen, oder anfängliche Analysen sind selten verlässlich. Nur wenn Behandlungseffekte dramatisch sind, wie beispielsweise die Anwendung von Opium zur Schmerzlinderung, Insulin bei Diabetes oder Hüftersatz bei Osteoarthritis (Knochen- u. Gelenkentzündung), dann mag das stimmen (s. Kap. 4). In den meisten Fällen allerdings sind die Behandlungseffekte eher bescheiden, und Vorsichtsmaßnahmen sind erforderlich, um Vergleiche mit systematischen Fehlern (Bias) und falsche Schlussfolgerungen zu vermeiden.

Vergleiche von heute angewendeten Therapien mit Behandlungen, die in der Vergangenheit zum Einsatz kamen, sind oft unglaublich, weil sich in der Zwischenzeit einige relevante Faktoren geändert haben können. Eines der in Kapitel 1 angeführten Beispiele – Anwendung des Hormons Diethylstilboestrol (DES) zur Verhinderung von wiederholten Totgeburten – stellt diesen

Punkt sehr gut dar. Totgeburten treten häufiger bei ersten Schwangerschaften auf als bei nachfolgenden. Deshalb ergaben Vergleiche von Totgeburtsraten während zweiten und nachfolgenden Schwangerschaften, in denen DES verabreicht wurde, mit Raten bei Erstschwangerschaften, bei denen DES nicht verordnet wurde, ernsthaft irreführende Ergebnisse, die darauf schließen ließen, dass DES das Risiko von Totgeburten herabsetzte. Bei diesem Beispiel gab es, wie wir gezeigt haben, gravierende Folgen für einige der Kinder, deren Mütter dieses Medikament genommen hatten. Deshalb sollte es sich – wenn immer möglich – um Vergleiche von verschiedenen Behandlungsmaßnahmen handeln, die zu etwa dem gleichen Zeitpunkt angewendet wurden.

#### **3.1.2 Warum Vergleiche die echten Unsicherheiten aufgreifen müssen**

Bevor man neue Behandlungsmethoden untersucht, sollte dargelegt werden, was bereits bekannt ist. Obwohl das selbstverständlich erscheint, entstand viel Unsicherheit bezüglich Behandlungseffekten, weil schon vorhandene verlässliche Daten ignoriert wurden. Solche Daten müssen systematisch und kritisch bewertet werden, um sicher zu gehen, dass die neue Untersuchung auf existierende Unsicherheiten abgestimmt wird. Wenn dieser vorbereitende Schritt, der eine Schlüsselfunktion hat, nicht beachtet wird, kann es zu schwerwiegenden Konsequenzen kommen – Patienten haben unnötigerweise leiden müssen, und kostbare Mittel für die Krankenversorgung und Forschung sind verschwendet worden. Wie ist so etwas möglich?

In den frühen 90er Jahren hat ein Wissenschaftlerteam in den USA in medizinischen Lehrbüchern und Fachzeitschriften recherchiert, um die Empfehlungen zur Behandlung von Herzinfällen zu analysieren, die über einen Zeitraum von 30 Jahren abgegeben wurden (45). Dann verglichen sie diese Empfehlungen mit den Daten, die berücksichtigt hätten werden können, wenn die Ergebnisse von fairen Untersuchungen systematisch bewertet worden wären. Die Wissenschaftler stellten fest, dass es ernsthafte Konsequenzen für die Patienten gegeben hat, weil die Autoren der Lehrbücher sich nicht die Mühe gemacht hatten, die irreführenden Effekte durch systematische Fehler und Zufälligkeiten einzuschränken, als sie die Daten bewerteten. In einigen Fällen wurde den Patienten eine verlässliche Empfehlung für eine lebensrettende Therapie vorenthalten (z. B. Gerinnsel auflösende Medikamente bei Herzinfällen), manchmal über eine Zeitspanne von mehr als zehn Jahren; in anderen Fällen hatten Ärzte weiterhin Behandlungen empfohlen, obwohl lange vorher durch faire Tests nachgewiesen worden war, dass sie schädlich waren (z. B. Antiarrhythmika bei Herzinfällen – s. Kap. 1).

Wissenschaftler, die zurückliegende Tests von Behandlungen nicht bewerten, bevor sie mit neuen Studien beginnen, erkennen möglicherweise nicht, dass Unsicherheiten bezüglich der Behandlungsergebnisse schon in überzeu-

gender Weise bearbeitet worden sind. Das bedeutet, dass einige Patienten unnötigerweise an der Forschung teilnehmen und ihnen gleichzeitig eine Behandlung, die ihnen helfen kann, vorenthalten wird. Beispielsweise haben Wissenschaftler lange nachdem es zuverlässige Daten dafür gab, dass eine Gabe von Antibiotika an Patienten nach einer Darmoperation deren Risiko, an Komplikationen durch die Operation zu sterben, verringert, weiterhin Vergleichsstudien durchgeführt, was bedeutete, dass die Hälfte der an der Studie teilnehmenden Patienten keine Antibiotika erhielt (s. Kap. 5). Auf der anderen Seite wird manchmal bei der Bewertung von früheren Ergebnissen sehr schnell klar, dass verlässliche Daten fehlen – in diesen Fällen sind neue Studien definitiv erforderlich.

Wie wir in Kapitel 1 (S. 9) ausgeführt haben, können Patienten ebenso darunter leiden, wenn Forscher relevante Daten von Tierversuchen nicht systematisch bewertet haben, bevor sie damit beginnen, Behandlungen an Patienten zu testen. Bei diesem Beispiel kann man sagen, dass es niemals klinische Studien zum Medikament Nimodipin bei Schlaganfallpatienten gegeben hätte, wenn die Tierversuchsergebnisse bewertet worden wären.

Die Idee, Daten systematisch auszuwerten, ist bei weitem nicht neu. Der Untertitel von James Lind's *Treatise of the Scurvy* (Abhandlung über Skorbut) aus dem Jahr 1753, worin er über seine fairen Tests mit den damals bevorzugten Medikamenten berichtet (s. Kap. 1), zeigt das deutlich: „Ein kritischer und chronologischer Blick auf das, was zu diesem Thema publiziert worden ist.“

### 3.2 Vermeidung von Vergleichen mit systematischen Fehlern

Um sicherzustellen, dass Vergleiche fair sind, müssen zahlreiche Quellen systematischer Fehler identifiziert und minimiert werden; falls das nicht geschieht, kann eine neue Behandlungsmethode besser erscheinen als eine bereits existierende, obwohl das tatsächlich nicht zutrifft.

Zieht man individuelle wissenschaftliche Studien in Betracht, könnte Folgendes eintreten:

- Man vergleicht den Krankheitsverlauf von relativ gesunden Patienten, denen man eine neue Therapie zukommen lässt, mit dem Krankheitsverlauf von vergleichsweise kranken Patienten, denen man eine Standardtherapie verabreicht.
- Es wird eine mit systematischen Fehlern behaftete Bewertung der Behandlungsergebnisse vorgenommen – man vergleicht beispielsweise die Meinung von Patienten oder Ärzten, die wissen, dass sie eine teure neue Behandlungsmaßnahme angewendet haben, von deren Überlegenheit sie überzeugt sind, mit der Meinung von denen, die wissen, dass sie eine bereits bestehende Standardtherapie erhalten haben.

Bei der Bewertung von mehreren ähnlichen Studien kann zutreffen:

- Man bewertet nur Studien, die eine neue Behandlungsmethode in einem vorteilhaften Licht zeigen, ohne andere „negative“ Studien einzubeziehen, bei denen entweder keine Vorteile bestätigt werden konnten oder sich Hinweise auf eine mögliche schädliche Wirkung zeigten („negative“ Studien werden häufig nicht veröffentlicht).
- Es wird eine mit systematischen Fehlern behaftete Selektion und Interpretation der zur Verfügung stehenden Daten vorgenommen.

Oft erkennen die Menschen, die versuchen sich für eine Behandlungsform zu entscheiden, einfach nicht, dass diese angeführten systematischen Fehler zu unfairen Beurteilungen der Behandlungsmethoden führen. Bedauerlicherweise nutzen jedoch Menschen mit persönlichen Interessen manchmal den sog. Bias, um Behandlungen besser aussehen zu lassen, als sie es tatsächlich sind. Das passiert, wenn Wissenschaftler – meistens, aber nicht immer, aus kommerziellen Gründen – vorhandene Daten absichtlich ignorieren. Sie entwerfen und analysieren ihre Studien und berichten dann darüber, um ihre eigenen Ergebnisse zu einer bestimmten Behandlungsmethode in einem günstigen Licht darstellen zu können.

#### **Ausnutzen der systematischen Fehler (Bias)**

„Forschung, die von der Pharmaindustrie gesponsert wurde, führte mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Ergebnissen, bei denen das Produkt der Firma gut abschnitt, die das Forschungsprojekt unterstützte, als von anderen Geldgebern geförderte Forschungsarbeit. Die Auswirkungen betreffen einen großen Bereich von Krankheitszuständen, Medikamenten und Medikamentengruppen über eine Zeitspanne von mindestens zwei Jahrzehnten und sind unabhängig von dem Forschungsbereich, der bewertet worden ist.“

*Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. British Medical Journal 2003; 326: 1167–70.*

#### **3.2.1 Systematische Fehler durch Unterschiede der miteinander verglichenen Patienten**

Vergleiche von zwei Behandlungen sind nicht fair, wenn Patienten, denen es vor der Behandlung relativ gut geht, mit Patienten verglichen werden, denen es relativ schlecht geht. Manchmal kann dieses Problem gelöst werden, indem man Vergleiche von verschiedenen Behandlungsmaßnahmen durchführt, die zu unterschiedlichen Zeiten dem gleichen Patienten verabreicht werden – eine sog. cross-over Studie. Aber es gibt viele Umstände, unter denen solche Studien nicht möglich sind. Beispielsweise ist es fast immer unmöglich, verschiedene chirurgische Eingriffe auf diese Art zu vergleichen.

Behandlungen werden üblicherweise getestet, indem man Patientengruppen, die verschiedene Therapien erhalten haben, miteinander vergleicht. Da-

mit diese Vergleiche fair sein können, müssen die Patientengruppen ähnlich sein, sodass Gleiches mit Gleichem verglichen wird. Wenn man a priori davon ausgehen kann, dass es einigen Patienten eher besser gehen wird als anderen – unabhängig von der Therapie, die sie bekommen – macht es dieser systematische Fehler (Bias) unmöglich, einen Behandlungseffekt nachzuweisen. Die Studie wird Ergebnisse zeigen, die auch ohne Behandlung eingetreten wären. Der Chirurg William Cheselden, der im 18. Jahrhundert lebte, war sich dieses Problems bewusst. Zu seiner Zeit verglichen die Chirurgen Todesfälle bei ihren Patienten nach Blasensteinoperationen. Aber Cheselden wies darauf hin, dass ältere Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit eher sterben würden. Deshalb sei es wichtig bei einem Vergleich der Häufigkeit von Todesfällen bei Patientengruppen, die sich verschiedenen Operationen durch unterschiedliche Chirurgen unterzogen haben, die Altersunterschiede der operierten Patienten zu berücksichtigen.

Auch heute noch werden Behandlungsergebnisse von Patienten miteinander verglichen, die in der Vergangenheit zufällig unterschiedliche Therapien erhalten haben, um so eine Bewertung der Resultate zu erreichen. Vor Beginn eines Vergleichs ist aber Gewissheit darüber zu fordern, dass die Vergleichsgruppen hinreichend ähnlich sind. Beispielsweise zeigen Versuche, die Effekte einer Hormonersatztherapie (HRT) zu beurteilen, wie gefährlich irreführend dieser Ansatz sein kann, wenn man dazu die Häufigkeit von Erkrankungen bei Frauen, die HRT angewendet haben, mit der Häufigkeit bei Frauen vergleicht, die keine HRT hatten, ohne zu berücksichtigen, dass die behandelten und unbehandelten Frauen unterschiedliche Gesundheitsprobleme hatten (Anmerkung des Übersetzers). Während diese Vergleiche darauf hindeuteten, dass HRT das Risiko von Herzinfällen und Schlaganfällen verringern könnte, zeigten in der Folge durchgeführte randomisierte Studien (Anmerkung des Übersetzers: in diesen randomisierten Studien hatten alle Frauen, behandelte und unbehandelte, annähernd ähnliche Gesundheitsprobleme), dass sie genau den gegenteiligen Effekt hatte (s. Kap. 1). Das zeigt, dass Forschung, die diese Art von systematischen Fehlern nicht berücksichtigte, nicht nur nutzlos sondern sogar schädlich für die Frauen war.

Am besten geht man so vor, dass man die Vergleiche plant, bevor man mit der Behandlung beginnt. James Lind machte sich die Mühe, bevor er 1747 an Bord der HMS *Salisbury* mit dem Vergleich von sechs Behandlungsmethoden für Skorbut begann, die Patienten so zu selektieren, dass sie sich in einem vergleichbaren Stadium dieser oft tödlichen Krankheit befanden (s. Kap. 1). Er stellte außerdem sicher, dass sie die gleiche Basiskost erhielten und unter gleichen Bedingungen untergebracht waren. Das zeigt, dass er klar erkannte, dass andere Faktoren außer der Behandlung die Chancen zur Genesung der Seeleute möglicherweise mit beeinflussen konnten.

Mit genauso viel Sorgfalt muss auch heute sichergestellt werden, dass die Vergleichsgruppen bei der Beurteilung von Behandlungsmaßnahmen aus vergleichbaren Personen bestehen. Da gibt es nur einen Weg, das zu erreichen: es muss irgendeine Methode bei der Zusammenstellung der Gruppen angewendet werden, die auf Zufälligkeit basiert. Diese willkürliche Zuordnung,

genannt „random allocation“, ist das einzige aber äußerst wichtige Charakteristikum für die Kategorie von fairen Tests, die als „randomisierte“ Tests bekannt sind (s. Kap. 4, siehe Erklärung S. 66).

Die Methode des Los-Ziehens – z. B. durch Würfeln – bringt Sicherheit, dass die Vergleichsgruppen aus Patienten zusammengesetzt sind, die sich ähnlich sind, nicht nur im Hinblick auf bekannte und gemessene wichtige Faktoren wie das Alter, sondern auch im Hinblick auf nicht gemessene Faktoren, die die Genesung von einer Krankheit beeinflussen können, wie z. B. Nahrung, Beruf, andere soziale Faktoren und Angst vor Krankheit oder vorgeschlagenen Behandlungen. Die beste Art, einen Bias bei der Zuordnung von Patienten zu Vergleichsgruppen zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass die Patienten und ihre Ärzte nicht wissen, welcher Gruppe die Patienten zugeteilt werden.

Nachdem man sich die Mühe gemacht hat, Vergleichsgruppen so zusammenzustellen, dass Gleiches mit Gleichem verglichen wird, ist es wichtig den weiteren Verlauf der Untersuchung zu beobachten, um später auftretende systematische Fehler zu vermeiden. Das bedeutet, dass so weit wie möglich alle in eine Studie eingeschlossenen Patienten weiter im Auge behalten werden und bei der Hauptanalyse der Ergebnisse auch in jener Gruppe berücksichtigt werden, der sie durch die Randomisation zugeordnet waren – eine sog. „intention-to-treat“ Analyse. Diese Analyse wird durchgeführt unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten.

#### **Gründe für Randomisation**

„Ein Arzt, der sich an randomisierten Studien beteiligt, sollte nicht als Forscher betrachtet werden, sondern einfach als Kliniker mit einer ethischen Verpflichtung seinen Patienten gegenüber, ihnen nicht nur weitere Behandlungen zu verabreichen, ohne alles zu unternehmen, was möglich ist, um deren wirklichen Nutzen herauszufinden.“

*Rees G, ed. The friendly professional. Selected writings of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.*

Dieses Vorgehen mag unlogisch erscheinen; wenn man es aber ignoriert, kann es die Untersuchungen unbrauchbar (unfair) machen. Nehmen wir das Beispiel von Patienten mit Schwindelanfällen, die dem Risiko ausgesetzt sind, einen Schlaganfall zu erleiden, bedingt durch die Blockade eines versorgenden Blutgefäßes. Die Wissenschaftler führen nun einen Test durch, um herauszufinden, ob eine Operation mit dem Ziel, das Gefäß wieder durchgängig zu machen, Schlaganfälle reduzieren kann. Dazu vergleichen sie Menschen, die operiert werden sollen, mit solchen, die keine Operation erhalten. Wenn sie letztlich aber nur die Häufigkeit der Schlaganfälle von Patienten festhalten, die die unmittelbaren Folgen der Operation überleben, dann fehlt bei der Studie die wichtige Tatsache, dass die Operation an sich zu einem Schlaganfall und zum Tod führen kann. Folglich wäre das ein unfaire Test bezüglich der

möglichen Verhinderung von Schlaganfällen durch eine Operation, weil die Operationsfolgen unberücksichtigt bleiben.

### 3.2.2 Systematische Fehler bei der Bewertung von Behandlungsergebnissen

Die meisten Patienten und Ärzte hoffen, dass die medizinischen Behandlungsmaßnahmen helfen. Dieser Optimismus kann eine sehr positive Wirkung auf die Zufriedenheit der Menschen mit der Gesundheitsversorgung haben, wie der britische Arzt Richard Asher in einem seiner Artikel für Ärzte vermerkte:

„Wenn du leidenschaftlich in deine Behandlung vertraust, auch wenn kontrollierte Studien zeigen, dass sie ziemlich nutzlos ist, dann sind deine Ergebnisse viel besser, deinen Patienten geht es viel besser und auch dein Einkommen ist viel höher. Ich glaube, das erklärt den bemerkenswerten Erfolg von einigen der weniger begabten aber gutgläubigeren Mitglieder unseres Berufsstandes und auch die gewaltige Abneigung gegenüber Statistiken und kontrollierten Studien, die moderne und erfolgreiche Ärzte für gewöhnlich demonstrieren (46).“

Auch wenn Ärzte wissen, dass sie eine Behandlung verordnen, die keine „körperliche“ Wirkung hat, bieten sie diese in der Hoffnung an, dass sie ihren Patienten aus psychologischen Gründen gut tut. Mit anderen Worten, Patienten, die daran glauben, dass eine Behandlung hilft, ihre Beschwerden zu verbessern, – auch wenn die Behandlungsmaßnahme in Wirklichkeit ein Scheinpräparat (Placebo) ist – können ohne weiteres Verbesserungen ihres Befindens feststellen.

Deshalb ist es essentiell für die Durchführung von fairen Behandlungstests, die systematischen Fehler zu verringern, die auftreten können, wenn die Ärzte und Patienten die Ergebnisse auswerten. Die „blinding“-Methode (Verblindung oder Maskierung) wird häufig angewendet, um das zu erreichen – und sie hat eine interessante Geschichte. Im 18. Jahrhundert ordnete Louis XVI. von Frankreich eine Untersuchung an, die klären sollte, ob Anton Mesmers Behauptungen über den Nutzen von dem so genannten tierischen Heilmagnetismus (Mesmerismus) zutreffen. Der König wollte wissen, ob die Wirkung auf eine tatsächliche Kraft oder nur auf eine Sinnestäuschung zurückzuführen war. Mit einer Augenbinde versehenen Menschen wurde entweder erzählt, dass sie „Mesmerismus“ erhielten oder nicht, auch wenn in Wirklichkeit manchmal genau das Gegenteil stattfand. Die getesteten Personen bemerkten nur dann eine Wirkung, wenn man ihnen erzählt hatte, dass sie diese Behandlung erhalten hätten.

Bei manchen Ergebnissen – zum Beispiel Tod – ist eine fehlerhafte Auswertung sehr unwahrscheinlich, weil es kaum Zweifel darüber gibt, ob jemand gestorben ist oder nicht. Dennoch ist die Beurteilung der meisten Ergebnisse mehr oder weniger von Subjektivität geprägt, wie beispielsweise die Bewertung von Symptomen der Patienten. So kann es passieren, dass jemand aus

persönlichen Gründen die eine der zu vergleichenden Therapien der anderen vorzieht: es kann sein, dass die Testpersonen eher positive Zeichen einer Behandlung wahrnehmen, wenn sie davon überzeugt sind, dass ihnen diese Maßnahme gut tut, und eher dazu bereit sind, schädliche Auswirkungen einer Behandlung zuzuschreiben, über die sie beunruhigt sind.

Unter diesen Umständen, die absolut üblich sind, ist es wünschenswert, eine Verblindung im Hinblick auf eine faire Testsituation vorzunehmen. Die beiden zu vergleichenden Therapien müssen deshalb so erscheinen, als wären sie gleich. Manchmal ist eine davon ein Placebo – eine physikalisch unwirksame Therapie (Scheinpräparat). Als beispielsweise das Medical Research Council zum ersten Mal in den 40er und 50er Jahren Behandlungsmaßnahmen bei der gewöhnlichen Erkältung untersucht hat, wäre es sehr schwierig gewesen, die Untersuchungsergebnisse zu interpretieren, wenn nicht identisch aussehende Placebos verwendet worden wären, die verhinderten, dass weder die Patienten noch die Ärzte wussten, ob die Patienten das neue Medikament oder ein Placebo bekamen. Diese Art von Untersuchung ist bekannt als Doppel-Blind-Studie.

Doppelte Verblindung kann so wichtig sein, dass es sich lohnt, über ein weiteres Beispiel nachzudenken. Wissenschaftler untersuchten, welche Wirkung die Verblindung der Ärzte (man ließ sie im Ungewissen, ob die Patienten das Medikament oder ein Placebo erhielten) auf die Ergebnisse einer klinischen Studie über die Behandlung von Multipler Sklerose hatte. Alle Patienten wurden sowohl von einem verblindeten als auch von einem nicht verblindeten Arzt bei jeder Bewertung während der Studie untersucht; jeder Arzt schrieb die Ergebnisse auf. Die Dokumentation der nicht verblindeten Ärzte – nicht so die der verblindeten – zeigte einen offensichtlichen Nutzen durch eine der Behandlungsmaßnahmen. Doch durch den Einsatz der Aufschriebe der verblindeten Ärzte wurde verhindert, dass falsche Schlussfolgerungen gezogen wurden (47). Grundsätzlich gilt, dass je größer die Gefahr der Subjektivität bei der Bewertung von Ergebnissen ist, umso größer ist die Notwendigkeit für eine Verblindung, damit die Testergebnisse frei von Fehlern sind.

Manchmal ist es jedoch schlichtweg unmöglich, Patienten und Ärzten die Identifizierung der Behandlungen, die miteinander verglichen werden, durch Verblindung vorzuenthalten – so kann man beispielsweise schwerlich den Unterschied zwischen chirurgischer und medikamentöser Behandlung verheimlichen. Einige unzweifelhafte Ergebnisse – wie z. B. Tod – lassen wenig Spielraum für eine fehlerhafte Auswertung. Auch wenn sich ein Bias einschleichen könnte – beispielsweise bei der Festlegung bezüglich der Ursache des Todes – kann dies dann von jemand gemacht werden, der nicht weiß, welche Behandlung der einzelne Patient erhalten hat.

### 3.3 Wie man Vergleiche ohne Bias interpretiert

#### 3.3.1 Berücksichtigung von Unterschieden zwischen beabsichtigten Behandlungen und erhaltenen Behandlungen

Inzwischen werden Sie bemerkt haben, dass faire Untersuchungen von Behandlungen aus all den Gründen, die bisher in diesem Kapitel angeführt wurden, sorgfältig geplant werden müssen. Die Dokumente, die diese Planung zeigen, sind als Protokolle bekannt. Neben anderen Dingen beschreiben Protokolle Einzelheiten bezüglich der Behandlungen, die miteinander verglichen werden sollen. Es kann jedoch sein, dass auch die bestens ausgeführten Pläne sich nicht so wie vorgesehen durchführen lassen – die Behandlungen, die die Patienten tatsächlich erhalten haben, unterscheiden sich manchmal von dem, was sie hätten erhalten sollen. Beispielsweise kann es passieren, dass Patienten die Behandlung nicht wie vorgesehen einnehmen; oder eine der Maßnahmen steht nicht zur Verfügung. Wenn solche Diskrepanzen aufgedeckt werden, ist es erforderlich, dass man die Auswirkungen dadurch überdenkt und sorgfältig einschätzt, wenn die Ergebnisse analysiert und interpretiert werden.

#### 3.3.2 Berücksichtigung des Zufalls

Wenn man zwei Behandlungsmethoden miteinander vergleicht, kann es sein, dass irgendwelche Unterschiede im Ergebnis einfach nur die Zufallsmöglichkeiten widerspiegeln. Nehmen wir an, bei fünf Menschen verbessert sich das Befinden durch eine neue Behandlungsmaßnahme, und sieben spüren eine Verbesserung mit der zum Vergleich angewendeten Standardbehandlung. Keiner kann davon überzeugt sein, dass die neue Behandlung schlechter als die Standardbehandlung ist. Wenn man diesen Vergleich wiederholen würde, könnte es sein, dass die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung gerade anders herum ausfällt (sieben zu fünf) oder dass es gleich ausgeht (sechs zu sechs).

Wenn jedoch 50 Personen eine Verbesserung durch eine neue Behandlung erfahren und 70 sich mit der Standardtherapie verbessern, dann wird der Zufall als Erklärung für den Unterschied weniger wahrscheinlich. Falls 500 Personen von einer neuen Behandlung profitieren und 700 von der Standardtherapie, dann ist es klar, dass die neue Behandlungsmaßnahme in der Tat schlechter ist als die Standardtherapie (und für ungefähr die Hälfte der neuen Behandlungsmaßnahmen trifft das zu).

Um das Risiko, dass die Menschen durch das Zufallsprinzip bei den Behandlungstests fehlgeleitet werden, möglichst klein zu halten, müssen die Schlussfolgerungen auf einer ausreichend großen Anzahl von Patienten basieren, die sich entweder verbessern oder verschlechtern oder keines von beidem.

Um die Rolle, die der Zufall möglicherweise bei der Auswertung von fairen Untersuchungen gespielt haben mag, einschätzen zu können, wenden Wissenschaftler „Tests zur statistischen Signifikanz“ an. Sie sind hilfreich bei der Vermeidung der falschen Schlussfolgerung, dass es echte Unterschiede bei den Behandlungen gibt, wenn das nicht der Fall ist, und – was eine viel häufiger auftretende Gefahr ist – dass es keine Unterschiede zwischen Behandlungsmaßnahmen gibt, obwohl sie tatsächlich existieren. Wenn Wissenschaftler und Statistiker über signifikante Unterschiede zwischen Therapien sprechen, dann beziehen sie sich auf eine statistische Signifikanz. Aber es ist wichtig zu beachten, dass statistische Signifikanz nicht notwendigerweise mit praktischer Signifikanz gleichbedeutend ist. Ein Unterschied im Ergebnis zweier Behandlungen, der mit ziemlicher Sicherheit nicht auf einen Zufall zurückzuführen ist, – ein statistisch signifikanter Unterschied – kann sogar überhaupt keine praktische Signifikanz haben (im deutschen Sprachraum gleichbedeutend mit „praktischer Relevanz“). Beispielsweise wurde durch eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien, bei denen die Erfahrungen von Zehntausenden von gesunden Männern, die täglich eine Aspirin eingenommen haben, verglichen wurden mit denen von anderen Zehntausenden von Männern, die kein Aspirin einnahmen, festgestellt, dass unter den „Aspirinschluckern“ eine niedrigere Herzanfallrate aufgetreten ist. Der Unterschied war statistisch signifikant, was heißt, dass er mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch das Zufallsprinzip erklärt werden konnte. Dennoch ist dieses Ergebnis nicht unbedingt von praktischer Signifikanz (Relevanz). Wenn das Risiko eines gesunden Mannes, einen Herzanfall zu erleiden, schon relativ niedrig ist, dann ist es möglicherweise nicht gerechtfertigt, ein Medikament einzunehmen, um das Risiko noch zusätzlich zu verringern, insbesondere unter dem Aspekt, dass Aspirin Nebenwirkungen hat (48).

Ein möglicher Ansatz, die Wahrscheinlichkeit der Irreführung durch einen Zufallsbefund niedrig zu halten, ist die Berechnung von so genannten confidence intervals (Konfidenzintervallen). Konfidenzintervalle legen den Bereich fest, in dem die wirkliche Größe eines Behandlungseffekts (die man aber niemals exakt weiß) mit einem angegebenen Maß an Sicherheit (normalerweise 95% oder 99%) liegt. Das ist vergleichbar mit der Frage „Wie lang brauchst du für die Fahrt zum Arbeitsplatz?“ und der darauf gegebenen Antwort „20 Minuten bis eine Stunde, je nach Verkehr.“

Somit können statistische Untersuchungen dabei helfen, das Zufallsprinzip zu berücksichtigen und zu verhindern, Schlussfolgerungen zu ziehen, dass Behandlungsunterschiede vorliegen, wenn das nicht der Fall ist oder umgekehrt.

### 3.4 Entdeckung und Untersuchung unvorhergesehener Behandlungseffekte

Initiale Überprüfungen von Behandlungen – wie z. B. jene für die Lizenzerteilung von neuen Medikamenten – bedeuten meist, dass eine Behandlung von einigen Hunderten oder Tausenden von Menschen über mehrere Monate durchgeführt werden muss. Dabei haben nur relativ schnell und häufig auftretende unerwartete Effekte eine Chance, in diesem Stadium erfasst zu werden, während seltene Behandlungsfolgen und solche, die eine längere Zeit brauchen, um sich zu entwickeln, erst entdeckt werden, wenn die Anwendung der Therapien etwas weiter verbreitet ist. Wenn die Ärzte ein neues Medikament dann routinemäßig verordnen, ist das Patientenkontingent möglicherweise anders als das damals für die Teilnahme an den ursprünglichen Tests ausgewählte: die Patienten können älter oder jünger sein, ein anderes Geschlecht haben, mehr oder weniger krank sein oder zusätzlich an anderen Gesundheitsproblemen leiden außer der Krankheit, für die diese Therapie eigentlich gedacht war. Oft werden unvorhergesehene Behandlungsfolgen, egal ob gute oder schlechte, zuerst von den Gesundheitsexperten oder von den Patienten vermutet. Aber welche dieser Vermutungen spiegeln wirkliche Effekte wider?

#### Konfidenzintervalle

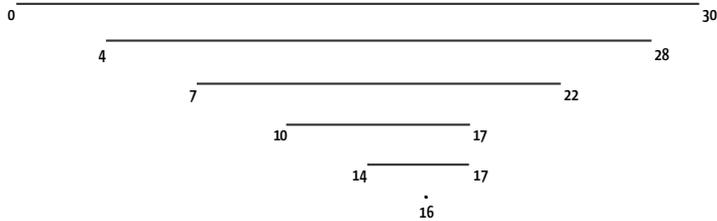
Wenn man eine Tüte hat (in die man nicht hineinschauen kann), die 30 Bonbons enthält, die entweder orange oder weiß sein können, dann kann die Anzahl der orangefarbenen Bonbons in der Tüte am Anfang zwischen null und 30 liegen. Das Konfidenzintervall (CI) für die Anzahl von orangefarbenen Bonbons ist 0–30.

Wenn man eine Handvoll Bonbons aus der Tüte nimmt, und man hat dann 4 orangefarbene und 2 weiße Bonbons in der Hand, dann weiß man, dass es mindestens 4 orangefarbene Bonbons am Anfang gab aber nicht mehr als 28 – oder andersherum, es gab anfangs 30 Bonbons, von denen man nun weiß, dass mindestens 2 davon weiß waren. Damit ist das CI für die anfängliche Anzahl der orangefarbenen Bonbons nun 4–28.

Wenn man eine weitere Handvoll Bonbons (ohne die erste Handvoll zurückzugeben) herausholt und dabei 3 orangefarbene und 6 weiße zieht, dann ist das CI für die Anzahl an orangefarbenen Bonbons, die zu Beginn in der Tüte waren, 7–22. Die nächste Auswahl enthält 3 orangefarbene und 5 weiße Bonbons, woraus sich ein CI von 10–17 für die anfängliche Anzahl von orangefarbenen Bonbons ergibt. Die Auswahl danach enthält nur 4 orangefarbene Bonbons, was ein CI von 14–17 ergibt. Von den letzten 3 herausgezogenen Bonbons sind 2 orangefarben und 1 weiß. Somit kann man schlussfolgern, dass es 16 orangefarbene Bonbons am Anfang gab. Mit dem Größerwerden der Gesamtmenge an herausgezogenen Bonbons wird das CI kleiner. Dieses Beispiel berechnet absolute Konfidenzintervalle – zu jedem Zeitpunkt kann

man absolut sicher sein, dass die wirkliche Anzahl an orangefarbenen Bonbons irgendwo zwischen den zwei Konfidenzgrenzen liegt.

Das Diagramm veranschaulicht dieses Beispiel, indem es zeigt, wie die CIs mit jedem Schritt kürzer werden.



*Adaptiert von Critical Appraisal Skills Programme, Cochrane Consumer (UK).  
Consumers commenting on Cochrane Reviews. Post-workshop pack. 2003-4, p 23.*

Wenn der nicht erwartete Effekt sehr ungewöhnlich ist und relativ häufig nach der Therapieanwendung auftritt, wird in der Regel sowohl dem Arzt als auch dem Patienten auffallen, dass etwas nicht stimmt. So verhielt es sich bei Thalidomid (s. Kap. 1) – vorher war es praktisch unbekannt, dass Babys ohne Gliedmaßen geboren wurden. Unvorhergesehene nützliche Effekte werden auf ähnliche Weise entdeckt – als beispielsweise herausgefunden wurde, dass ein zur Behandlung von Schizophrenie eingesetztes Medikament gleichzeitig den Cholesterinwert senkte. Wenn solche bemerkenswerten Zusammenhänge festgestellt werden, können sie häufig als wirklich unvorhergesehene Behandlungseffekte bestätigt werden.

Die meisten Vermutungen von unerwarteten Behandlungsergebnissen basieren jedoch auf viel weniger überzeugenden Daten. Ebenso wie bei Studien, die zur Bestätigung von erhofften Behandlungseffekten entworfen werden, muss bei Untersuchungen, die weniger bemerkenswerte Effekte bestätigen oder verwerfen sollen, darauf geachtet werden, Vergleiche zu vermeiden, die mit einem Bias behaftet sind. Solche Tests müssen auch das Prinzip des Vergleichens von „Gleichem mit Gleichem“ beachten.

Manchmal können Wissenschaftler weitere Analysen (oder Nachuntersuchungen) mit den Personen durchführen, die an früheren Studien teilgenommen haben, in denen ähnliche Gruppen unter Anwendung von randomisierter Zuordnung (siehe oben) zusammengestellt worden sind. Normalerweise bietet sich diese Möglichkeit nicht. Umso mehr ist die Zusammenstellung von neuen Vergleichsgruppen ohne systematischen Planungsfehler (Bias) eine Herausforderung. Dabei trägt die Tatsache, dass es sich um unerwartete Effekte handelt, dazu bei sie genau zu bestimmen. Die unerwünschte Behandlungsfolge zeigt sich in der Regel als eine andere Art von Beschwerden oder Krankheit als die Grunderkrankung, für die die Behandlung verordnet wurde.

Als beispielsweise die Hormonersatztherapie (HRT) zuerst für die Linderung der menopausalen Symptome eingeführt wurde, war es unwahrscheinlich, dass dabei das Risiko einer Brustkrebsentwicklung bei der Frau in Betracht gezogen wurde. Mit anderen Worten – es gab keine offensichtlichen Gründe anzunehmen, dass Frauen mit angewendeter Hormonersatztherapie sich bezüglich ihres Brustkrebsrisikos von Frauen, die keine HRT erhielten, unterscheiden würden. Das war die Ausgangslage für faire Tests, die dann zeigten, dass HRT das Brustkrebsrisiko erhöht (49).

Wenn der vermutete unvorhergesehene Effekt im Zusammenhang steht mit der Behandlung eines häufig vorkommenden Krankheitsbildes, z. B. einem Herzanfall, er aber nicht sehr oft im Zusammenhang mit der neuen Behandlungsmaßnahme auftritt, dann wird dieser unvorhergesehene Effekt nur gefunden werden, indem man eine große Anzahl von Patienten, die diese Therapie erhält, beobachtet. Obwohl beispielsweise einige Wissenschaftler vermuteten, dass Aspirin das Risiko eines Herzanfalls herabsetzen könnte, und in den späten 60er Jahren damit begannen, faire Tests zu dieser Theorie bei Patienten durchzuführen, glaubten die meisten Ärzte, dass dies äußerst unwahrscheinlich sei. Sie begannen ihre Meinung zu ändern, als eine große Studie zur Aufdeckung von unerwarteten ungünstigen Folgen von Medikamenten zeigte, dass unter den Patienten, die wegen eines Herzanfalls in die Klinik eingewiesen wurden, seltener solche waren, die in letzter Zeit Aspirin eingenommen hatten.

Die Grundregeln für die Entdeckung und Untersuchung von unvorhergesehenen Effekten von medizinischen Maßnahmen wurden erstmalig in den späten 70er Jahren als Folge der Thalidomid Katastrophe klar dargestellt. Seitdem sind viele überzeugende Behandlungen neu eingeführt worden, und dieser Aspekt der fairen Untersuchung von medizinischen Maßnahmen bleibt auch heute noch ebenso herausfordernd und wichtig.

### 3.5 Berücksichtigung aller relevanten Daten

Einer der Pioniere von fairen Testmethoden für Behandlungen, der Statistiker Austin Bradford Hill, sagte, dass die Leser von wissenschaftlichen Arbeiten auf vier Fragen Antworten erhalten möchten:

- Warum hast du begonnen?
- Was hast du gemacht?
- Was hast du gefunden?
- Was bedeutet das nun?

Die Antwort auf die letzte Frage ist besonders wichtig, denn das ist es, was die tatsächliche Wahl einer Behandlung und die Entscheidung über die zukünftige Forschung beeinflusst. Ein einzelner fairer Behandlungstest ergibt sehr selten ausreichend solide Daten, um eine verlässliche Antwort zu bieten. Ein

fairer Test ist normalerweise nur einer von mehreren, die die gleiche Frage ansprechen. Um also die Frage „was bedeutet das?“ zu beantworten, müssen die Daten von einem Test zusammen mit den Daten von anderen fairen Tests, die gleiche oder ähnliche Fragen bearbeiten, ausgewertet werden.

Vor mehr als einem Jahrhundert hat der Präsident der British Association for the Advancement of Science (britische Vereinigung für den Fortschritt der Wissenschaft), Lord Rayleigh, Folgendes zur Notwendigkeit dieses Prinzips gesagt:

„Wenn Wissenschaft nur darin bestehen würde, wie manchmal angenommen wird, Fakten mit viel Aufwand anzuhäufen, würde sie sehr bald zum Stillstand kommen, wie wenn sie von ihrem eigenen Gewicht erdrückt würde ... Zwei Dinge arbeiten deshalb Seite an Seite, die Aufnahme von neuem Stoff und die geistige Verarbeitung des alten Materials; und nachdem beides erforderlich ist, können wir uns die Diskussion über ihre relative Bedeutung ersparen. Eine Bemerkung sollte jedoch gemacht werden. Die Arbeit, die am meisten Anerkennung verdient, aber wie ich befürchte nicht immer erhält, ist diejenige, bei der Entdeckung und Erklärung Hand in Hand gehen, wobei nicht nur neue Fakten vorgelegt werden, sondern auch ihr Bezug zu den alten Fakten herausgestellt wird (50).“

Trotzdem wird sogar heute noch der weise Ratschlag von Rayleigh fast regelmäßig ignoriert. Folglich ist es für die Leser von neuen wissenschaftlichen Arbeiten oftmals unmöglich, eine verlässliche Antwort auf die Frage „was bedeutet das?“ zu erhalten. Und indem man von neuen Testergebnissen berichtet, ohne sie unter dem Aspekt von anderen relevanten systematisch ausgewerteten Daten zu interpretieren, kann man die Identifikation von sowohl nützlichen wie auch schädlichen Behandlungen verzögern. Beispielsweise führten Wissenschaftler zwischen den 60er und frühen 90er Jahren über 50 faire Tests mit Medikamenten durch, die Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Herzanfällen verringern sollten, bis man feststellte, dass diese Präparate den Menschen schaden (s. Kap. 1). Wären in jeder nachfolgenden wissenschaftlichen Arbeit die neuen Ergebnisse im Zusammenhang mit all den anderen relevanten Daten ausgewertet worden, hätten die fatalen Folgen dieser Medikamente 10 Jahre früher festgestellt werden können.

#### **3.5.1 Der Umgang mit verzerrter Berichterstattung von verfügbaren Daten**

Es ist einfach zu erklären, dass die Ergebnisse aus neuen Forschungsarbeiten im Zusammenhang mit systematischen Übersichtsarbeiten aller relevanten und verlässlichen Daten interpretiert werden sollten, aber das ist in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung – nicht zuletzt deshalb, weil einige relevanten Daten nicht veröffentlicht werden. Studien, die „enttäuschende“ oder „negative“ Ergebnisse gebracht haben, haben eine geringere Chance veröffentlicht zu werden als andere. Dieser Bias in Bezug auf die wissenschaft-

liche Berichterstattung ist hauptsächlich auf die Wissenschaftler zurückzuführen, die keine Berichte erstellen oder ihre Forschungsergebnisse nicht zur Publikation einreichen. Manchmal kommt allerdings auch dadurch ein Bias zustande, dass die Fachzeitschriften eingereichte Arbeiten ablehnen. Es gibt ein zusätzliches Problem: es kann sein, dass Wissenschaftler wahlweise jene Ergebnisse unterschlagen, die nicht zu ihrer Interpretation der Behandlungseffekte passen.

Um einen „Berichterstattungs-Bias“ zu verhindern, müssen alle fairen Behandlungstests zu Beginn registriert werden (siehe [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)). Darüber hinaus müssten alle Ergebnisse von klinischen Studien veröffentlicht werden – egal ob sie „enttäuschend“ sind für die Sponsoren der Forschungsarbeit oder für die Wissenschaftler selbst. Bewusstes Zurückhalten von Forschungsergebnissen ist unwissenschaftlich und unmoralisch. Jüngste Enthüllungen über das Zurückhalten von unwillkommenen Daten über Medikamentenwirkungen haben zu großen öffentlichen Skandalen geführt und zu Gerichtsprozessen gegen Pharmafirmen. Diese Vorkommnisse haben den lange bestehenden Forderungen Nachdruck verliehen, dass klinische Studien bei deren Beginn öffentlich registriert werden und dass alle Ergebnisse veröffentlicht werden. In der Zeit vor der Möglichkeit elektronischer Veröffentlichung war es schwierig, Zustimmung zu diesen Prinzipien einzufordern, aber das Aufkommen von elektronisch zugänglichen Journals, wie jene, die von BioMed Central ([www.biomedcentral.com](http://www.biomedcentral.com)) und der Public Library of Science ([www.plos.org](http://www.plos.org)) veröffentlicht werden, hat dieses Hindernis beseitigt.

### 3.5.2 Verhinderung von falscher Selektion der verfügbaren Daten

Durch einen Bias können nicht nur individuelle Behandlungstests verzerrt und falsche Schlussfolgerungen gezogen werden, sondern auch die Aussagen von Übersichtsarbeiten verdreht werden. Übersichtsarbeiten sind wichtig, weil die meisten Menschen auf sie angewiesen sind. Diese Reviews müssen aber systematisch erstellt werden, sonst führen sie in die Irre. Es ist beispielsweise möglich, dass sich die Verfasser von Übersichtsarbeiten einfach auf Studien stützen, die ihnen bekannt sind; wenn sie das tun, liegt nahe, dass ihre Schlussfolgerungen einen Bias – einen systematischen Fehler – aufweisen.

Um diese Probleme zu vermeiden, sollten Pläne für systematische Übersichtsarbeiten in Protokollen dargelegt werden, woraus klar hervorgeht, durch welche Maßnahmen systematische Fehler reduziert werden. Diese Maßnahmen beinhalten folgende Punkte: die Entscheidung, welche Fragen zu den Therapien in der Übersichtsarbeit behandelt werden sollen; die Kriterien, die eine Studie dazu qualifizieren, in die Übersichtsarbeit aufgenommen zu werden; die Art, wie potentiell qualifizierte Studien identifiziert werden können; und die Schritte, die unternommen werden, um systematische Fehler bei der Auswahl der in die Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien zu minimieren.

Systematische Übersichtsarbeiten, die Fragen bearbeiten, die offensichtlich häufig gestellt werden, kommen oft zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Manchmal liegt es daran, dass die angesprochenen Fragen einen feinen Unterschied haben, manchmal spiegelt es Unterschiede in den Methoden wider, die von den Verfassern der Reviews angewendet wurden. Unter diesen Umständen ist es wichtig zu beurteilen, welche Übersichtsarbeiten mit größter Wahrscheinlichkeit weitgehend frei von fehlerhaften Effekten und Zufallsbefunden sind.

Was passiert, wenn die Verfasser der Übersichtsarbeit irgendein anderes Interesse verfolgen, wodurch die Durchführung oder Interpretation der Übersichtsarbeit beeinflusst sein könnte? Waren sie beispielsweise direkt mit dem Hersteller des neuen untersuchten Medikaments in irgendeiner Weise verbunden? Als die Daten für die Wirkung des Nachtkerzenöls auf Ekzeme bewertet wurden, haben die Autoren, die eine Verbindung zu den Herstellern hatten, sehr viel positivere Schlussfolgerungen gezogen als die, die kein solches kommerzielles Interesse hatten (s. Kap. 1).

Es sind nicht nur kommerzielle Interessen, die zu einer fehlerhaften Auswahl von zur Verfügung stehenden Daten für den Einschluss in Übersichtsarbeiten führen. Wir alle haben Vorurteile, die dazu führen können – Wissenschaftler wie Gesundheitsexperten und Patienten gleichermaßen.

#### **3.5.3 Anwendung von Meta-Analysen, um dem Zufall möglichst wenig Spielraum zu geben**

Um dem Zufall möglichst wenig Spielraum zu geben, können unter bestimmten Umständen die Ergebnisse von allen relevanten Studien statistisch zusammengefasst werden – man nennt das eine Meta-Analyse. Obwohl über viele Jahre von Statistikern Methoden für eine Meta-Analyse entwickelt wurden, hat es doch bis in die 70er Jahre gedauert, bis sie breit angewendet wurde, zunächst von Sozialwissenschaftlern und dann von Wissenschaftlern mit medizinischem Hintergrund. Ende des 20. Jahrhunderts ist weithin akzeptiert worden, dass die Meta-Analyse allgemein ein wichtiges Element bei fairen Behandlungstests darstellt.

Die Meta-Analyse ist eine weitere hilfreiche Methode zur Vermeidung von unzutreffenden Schlussfolgerungen, dass Behandlungen keine Wirkung haben, wenn sie tatsächlich entweder nützlich oder schädlich sind. Nimmt man das Beispiel einer kurzen preisgünstigen Therapie mit Steroiden, verabreicht an Frauen, bei denen eine Frühgeburt befürchtet wird. Die erste randomisierte kontrollierte Studie – die eine verminderte Wahrscheinlichkeit für den Tod der Babys zeigte – wurde 1972 veröffentlicht. Zehn Jahre später waren mehr Studien gemacht worden, aber sie waren klein, die individuellen Ergebnisse waren verwirrend, und die Daten wurden zu dieser Zeit noch nicht in einer systematischen Übersichtsarbeit unter Anwendung der Meta-Analyse zusam-

mengefasst. Wenn das der Fall gewesen wäre, hätte das Ergebnis noch viel deutlicher gezeigt, dass Steroide eine günstige Wirkung haben. Tatsächlich wurden erst 1989 die ersten systematischen Übersichtsarbeiten veröffentlicht, bei der die Meta-Analyse angewendet wurde – deshalb haben die meisten Geburtshelfer nicht erkannt, dass diese Behandlungsmaßnahme effektiv war, und Zehntausende von zu früh geborenen Babys haben unnötig gelitten und sind unnötig gestorben (51).

### Key Points

- Bei Nicht-Beachtung systematischer Fehler und des Zufallsprinzips passiert es leicht, dass man einige Behandlungen als nützlich einschätzt, wenn sie es eigentlich nicht sind, und umgekehrt.
- Vergleiche sind der Schlüssel zu allen fairen Behandlungstests.
- Der Bias in Form von bewusstem Zurückhalten von Berichten über bestimmte wissenschaftliche Untersuchungen schadet dem Patienten.
- Systematische Übersichtsarbeiten von allen relevanten Daten sollten die Basis sein für die Bewertung von Behandlungsergebnissen.



## 4 Umgang mit der Unsicherheit von Behandlungsergebnissen

Kapitel 3 hat einen Überblick über die faire Überprüfung von Behandlungsmaßnahmen gegeben. In diesem Kapitel widmen wir uns eingehend den Unsicherheiten, die Behandlungsergebnisse fast immer mit sich bringen.

In den 70er Jahren hat sich einer der Autoren (IC) während eines Urlaubsaufenthalts in den USA den Knöchel gebrochen und wurde von einem Orthopäden behandelt. Der Arzt legte das Bein in eine Notschiene und empfahl als nächsten Schritt, nach Rückgang der Schwellung, einen Unterschenkel-Gipsverband für einen Zeitraum von sechs Wochen. Als IC ein paar Tage später heimkehrte, ging er dort in die örtliche Klinik für Unfallchirurgie, wo ein britischer Orthopäde ohne zu zögern diese Empfehlung verwarf. Das Bein einzugipsen sei eine völlig ungeeignete Maßnahme, meinte der Arzt. Angesichts dieser offensichtlichen Unsicherheit darüber, welche Behandlungsmaßnahme die bessere sei, fragte IC, ob er an einem kontrollierten Vergleich teilnehmen könnte, um das herauszufinden. Der britische Arzt antwortete, dass kontrollierte Studien etwas für Leute seien, die sich nicht sicher sind, ob sie Recht haben oder nicht – er sei sich aber sicher.

Wie kann es zu solch einem deutlichen Unterschied in der fachlichen Beurteilung kommen, und wie soll der Patient darauf reagieren? Beide Ärzte waren sich sicher, die richtige Behandlungsmaßnahme gewählt zu haben. Dennoch zeigten die weit auseinander gehenden Auffassungen klar, dass Un-

sicherheit über die beste Behandlungsweise einer gewöhnlichen Fraktur innerhalb der Berufsgruppe insgesamt vorlag. Gab es gute Daten darüber, welche Behandlung die bessere war? Falls ja, wusste keiner der Ärzte darüber Bescheid? Oder wusste niemand, welche Behandlung besser war? Möglicherweise unterschieden sich die zwei Ärzte in Bezug auf die Bewertung einzelner Behandlungsergebnisse: der amerikanische Arzt mag den Schwerpunkt mehr auf eine Schmerzlinderung gelegt haben, – deshalb die Empfehlung eines Gipsverbands – während sein britischer Kollege vielleicht mehr besorgt war über einen möglichen Muskelschwund, der auftritt, wenn eine Extremität auf diese Weise immobilisiert wird. Wenn das zutrifft, warum hat dann keiner der Ärzte IC gefragt, welcher Gesichtspunkt ihm als Patient wichtiger war?

Es gibt hier mehrere gesonderte Fragen. Erstens, gab es irgendwelche verlässlichen Daten für den Vergleich dieser zwei sehr unterschiedlichen Vorgehensweisen, die empfohlen wurden? Falls ja, zeigten sie die jeweilige Bedeutung für das Ergebnis (z. B. verminderte Schmerzen oder verminderter Muskelschwund), was möglicherweise für IC oder andere Patienten wichtig gewesen wäre, die vielleicht andere Präferenzen als er haben könnten? Aber was sollte man tun, wenn es keine Daten gab, welche die benötigten Informationen hätten liefern können?

### **Die Entwicklung von Unsicherheit in der Medizin**

„Die Bedeutung von Unsicherheit im modernen medizinischen Alltag als ein theoretisches Konzept, ein empirisches Phänomen und als eine menschliche Erfahrung war mir zum ersten Mal von meinem Lehrer, Talcott Parsons, eingeschärft worden. Er vermittelte mir auch das Paradoxon und die Bitterkeit – für beide, Arzt und Patient – zu der Tatsache, dass unser großer Fortschritt im 20. Jahrhundert in der medizinischen Wissenschaft und Technologie dazu beigetragen hat aufzudecken, wie ignorant, irreführend und fehlerhaft wir in vielerlei Hinsicht immer noch sind, wenn es um Gesundheit und Krankheit, Leben und Tod geht.“

*Fox R. The evolution of medical uncertainty. Milbank Fund Quarterly 1980; 58: 1-49.*

Einige Kliniker wissen genau, was sie tun müssen, wenn es keine verlässlichen Daten gibt. Ein Arzt, der eine Spezialausbildung für die Versorgung von Schlaganfallpatienten macht, drückte es beispielsweise so aus: „Ich kann einem Patienten versichern, dass ich ein Experte für die Beurteilung und Diagnostik bei Schlaganfällen bin und dass ich das Hirnszintigramm zuverlässig auswerten und die richtigen Tests anordnen kann. Ich weiß auch aus vorhandenen Forschungsergebnissen, dass es meinem Patienten besser gehen wird, wenn er in einer Facheinrichtung für Schlaganfälle betreut wird. Dennoch gibt es einen Behandlungsaspekt, bei dem ich und auch andere unsicher sind, und zwar bei der Frage, ob ich Gerinnsel auflösende Medikamente verordnen soll oder nicht: diese Medikamente könnten mehr nützen als schaden, aber

sie könnten tatsächlich auch mehr schaden als nützen. Unter diesen Umständen empfinde ich es als meine Pflicht, diese Unsicherheit dadurch zu reduzieren, dass ich meinem Patienten erkläre, dass ich nur bereit bin, ihm diese Behandlung zu verordnen, wenn sie in Verbindung mit einem sorgfältig kontrollierten Vergleich durchgeführt wird (52).“ In diesem Kapitel wollen wir über solche Unsicherheiten nachdenken – das sind die Situationen, in denen es nur unzureichende Informationen über die Wirkung von alternativen Behandlungen gibt und keine starken Patientenpräferenzen vorliegen.

### 4.1 Dramatische Effekte: selten und sofort erkennbar

Unsicherheiten über die Wirkung von Behandlungen sind fast unvermeidbar – nur selten sind die Ergebnisse so dramatisch, dass sie Zweifel keinen Raum lassen. Wenn das geschieht, ist der Behandlungseffekt sehr offensichtlich. Das war der Fall, als die Sulfonamidgruppe der Antibiotika, die in den 30er Jahren entdeckt wurde, bei der Behandlung einer damals häufigen Todesursache bei Frauen nach der Niederkunft eingesetzt wurde – dem Kindbett- oder Puerperalfieber. Puerperalfieber wurde durch eine bakterielle Infektion im Genitaltrakt verursacht, in der Regel ausgelöst durch den *Streptococcus pyogenes*. Trotz der Einführung von strikt antiseptischen Praxen in den späten 70er Jahren des 19. Jahrhunderts, tötete das Kindbettfieber immer noch Tausende von Frauen weltweit. Die Anwendung von Sulfonamiden hatte eine dramatische Wirkung – die Todesrate sank rapide. Es gab einen ähnlich dramatischen Effekt, als Sulfonamide bei der Behandlung der schweren Form von bakterieller Meningitis (Entzündung der Hirnhaut) angewandt wurden, bekannt als Meningokokken-Meningitis – und wieder ließen die steil abfallenden Todesraten wenig Raum für Zweifel. In diesen Fällen gab es keine Notwendigkeit für sorgfältig kontrollierte Tests, um die Ergebnisse der Sulfonamidtherapie zu zeigen – die Wirkung war überwältigend offensichtlich durch den Vergleich mit den Patientenschicksalen aus der Zeit vor der Einführung von Sulfonamiden.

Andere dramatische Wirkungen schließen zwei Fälle mit ein, die wir in Kapitel 3 erwähnt haben – die Anwendung von Opium als Schmerzmittel und Insulin bei Diabetes. In den 20er Jahren beispielsweise, als die kanadischen Ärzte Banting und Best Insulin (ein Hormon, das in der Bauchspeicheldrüse produziert wird) entdeckt haben, wurden Patienten mit Diabetes nicht alt und litten immens, siechten dahin mit unkontrollierbar hohen Blutzuckerwerten. Sehr schnell führten die Anfangsergebnisse bei Tierversuchen zu der Anwendung von Insulin bei Patienten, mit überragendem Erfolg – diese Wirkung war zu der Zeit fast wie ein Wunder.

Ein weiteres Beispiel aus der Ära war die Anwendung von Leber – die sich später als Vitamin B<sub>12</sub>-Quelle herausstellte – für Patienten mit Perniziöser Anämie. Bei diesem damals tödlichen Typ von Anämie fallen die roten Blutkörperchen zeitweise auf katastrophal niedrige Werte, was den Patienten eine

gespenstische Blässe und eine ausgeprägte Schwäche bescherte. Wenn man diesen Patienten Leberextrakt gab, war die Wirkung sehr rasch und effektiv, und heute wird Vitamin B12 routinemäßig verordnet. Auf ähnliche Weise waren in den 40er Jahren auch die nutzbringenden Effekte von Streptomycin bei tuberkulöser Meningitis und von Penicillin bei verschiedenen bakteriellen Infekten unverkennbar.

Vor nicht allzu langer Zeit gab es so verblüffende Erfolge durch Organtransplantationen bei Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzversagen oder durch Hüftersatz bei Patienten mit Schmerzen wegen Arthritis, dass sorgfältig kontrollierte Studien überflüssig waren. Und zu Beginn dieses Jahrhunderts konnte man ähnlich dramatische Ergebnisse sehen bei Patienten, denen man Imatinib bei chronisch-myeloischer Leukämie verabreichte (53). Vor der Einführung von Imatinib sprach diese Leukämieform sehr schlecht auf Standardtherapien an. Als das neue Präparat bei Patienten getestet wurde, die nicht auf die Standardtherapie angesprochen hatten, waren die Ergebnisse dramatisch.

### 4.2 Moderate Behandlungseffekte: üblich und nicht so offensichtlich

Dennoch haben die meisten Behandlungen nicht solch dramatische Auswirkungen, und sorgfältig kontrollierte Untersuchungen sind erforderlich, um sie auszuwerten. Manchmal mag eine Therapie einen dramatischen Effekt haben, aber nur bei ganz bestimmten Erkrankungen und bei anderen wiederum nicht. Während beispielsweise Sulfonamide enorm wirkungsvoll waren bei den tödlichen Krankheiten Kindbettfieber und Meningokokken-Meningitis, waren die Ergebnisse bei anderen körperlichen Störungen, bei denen eine beträchtliche Anzahl von Patienten auch ohne die Medikamenteneinnahme überlebte, weitaus unauffälliger. Um die Ergebnisse von Sulfonamidbehandlungen in diesen Fällen beurteilen zu können, war es notwendig, sorgfältig kontrollierte Tests zu verwenden. Mehrere klinische Studien wurden in den 30er und 40er Jahren durchgeführt, die zeigten, dass Sulfonamide ebenfalls wertvolle Effekte erzielten beim Erysipel (eine ernste bakterielle Hautinfektion) und bei Pneumonien (Lungenentzündungen), aber sie waren mit großer Wahrscheinlichkeit nicht hilfreich bei Scharlach (54).

Obwohl zweifelsfrei feststeht, dass Vitamin B12 bei der Perniziösen Anämie wirksam ist, wird in ähnlicher Weise bis zum heutigen Tag darüber diskutiert, ob die Patienten monatlich oder vierteljährlich Injektionen brauchen. Diese Frage lässt sich nur mit Hilfe von sorgfältig kontrollierten Tests klären, bei denen diese beiden Möglichkeiten miteinander verglichen werden. Wenn auch die Schmerzlinderung durch künstliche Hüftgelenke dramatisch war, so sind doch die entsprechenden Vorteile bei unterschiedlichen Arten von künstlichen Hüftgelenken sehr viel subtiler, können aber trotzdem wesentlich sein. Beispielsweise können sich die einen schneller abnutzen als die anderen.

### Das Wunder Penicillin

„Anfang 1943 sollten wir freundschaftliche Kontakte am British General Hospital in Bangalore in Südindien vor Ort herstellen. Der Direktor des städtischen Institute of Science and Technology führte mich herum, was in der Tat sehr eindrucksvoll war. Was mich aber ergriffen hat, war die Begegnung mit zwei jungen Biochemikern, die stolz ein Gefäß mit einem wie Brei aussehenden Inhalt vorzeigten, von dem sie behaupteten, es sei Penicillin: „Wir haben alle Artikel gelesen.“ Daneben war eine Schale mit einer großen Menge von Streptokokken, wie sie sagten, und eine weitere ziemlich saubere, aus der die gleichen Bakterien, wie sie mir versicherten, durch das „Penicillin“ beseitigt worden waren. Im Jahr 1943 wussten wir durch die Fachpresse, die regelmäßig von zuhause und aus den USA kam, ein wenig über Penicillin, und wir setzten die höchsten Erwartungen in dieses Präparat.

Bald darauf nahmen wir einen Kadettenoffizier, einen Extremfall, mit infektiöser Thrombose im Sinus Cavernosus und Sepsis auf. Dabei handelt es sich um eine ausgedehnte bakterielle Infektion, die auch die Blutgefäße im Gehirn befällt. Unsere chirurgischen Fachärzte wollten nichts unternehmen. Wir versuchten alles Mögliche, aber ohne Erfolg.

Es schien eine verrückte Idee zu sein, aber welche Alternative hatten wir? Wir diskutierten und diskutierten, Ärzte und Krankenschwestern, es gab keine Lösung. In der Zwischenzeit wurde der Patient zunehmend komatös. Wir beschlossen, ihm die Chance zu geben.

Auf ging es mit dem Fahrrad zum Institut. Ich erklärte die Situation, und sie gaben mir bereitwillig die Flasche mit dem Schleim, ein wenig verdünnt. Wir wählten die Nadel mit dem größten Lumen im Krankenhaus, füllten eine große Spritze damit, und ich injizierte das Zeug irgendwie intramuskulär. Am nächsten Morgen bat der Patient um einen Tee. Die Heilung verlief ohne Zwischenfälle. Es schien, dass diese eine Gabe ausreichend war.“

*Morris JN. Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients. Journal of the Royal Society of Medicine 2004; 97: 189–90.*

## 4.3 Wenn Praktiker nicht einverstanden sind

Wenn die Therapiemöglichkeiten für eine bestehende Erkrankung stark variieren, bestätigt das die professionelle Unsicherheit hinsichtlich der besten Behandlungsmethode. Ein Beispiel solcher Unsicherheit ist die Behandlung einer gutartigen Vergrößerung der Prostata. Diese Erkrankung – bekannt als Benigne Prostatahyperplasie (BPH) – ist bei älteren Männern weit verbreitet. Die lästigsten Symptome sind das häufige und erschwerte Wasserlassen. Es gibt verschiedene Maßnahmen BPH zu behandeln, einschließlich der Möglichkeit, der Natur ihren Lauf zu lassen – was manchmal als „beobachtendes Abwarten“ oder „aktives Überwachen“ bezeichnet wird – weil sich die Symptome spontan verbessern können. Andere nicht-chirurgische Möglichkeiten schließen die kon-

ventionelle medikamentöse Behandlung (verschiedene Medikamente werden gegenwärtig für BPH verordnet) und ein natürliches Pflanzenprodukt, *Serenoa repens*, mit ein, was ein Extrakt von der „American saw palmetto“ oder Zwergpalme ist. Dann gibt es den chirurgischen Eingriff, der mit unterschiedlicher Häufigkeit angewendet wird. Als die Wissenschaftler beispielsweise 1996 in den USA Daten für Operationsraten je nach Region des Landes sammelten, fanden sie heraus, dass sich die Unterschiede im vierfachen Bereich bewegten – von 6 bis zu 23 pro tausend Männern, die in der größten amerikanischen Gesundheitsversicherung aufgenommen sind (Medicare) (55).

Wir wissen, dass die Entscheidung für eine bestimmte Behandlung bei BPH von Präferenzen und Abwägungen abhängt: Männer unterscheiden sich in ihrer persönlichen Einschätzung der Risiken und Vorteile. Jene, die sich für einen operativen Eingriff entscheiden, haben die besten Chancen, von ihren Symptomen befreit zu werden, müssen aber auch mit Komplikationen rechnen wie z. B. Inkontinenz, retrograde (rückwärtige) Ejakulation und Impotenz. Eine medikamentöse Behandlung hat wenig Aussicht auf Erfolg, was die Linderung der Symptome angeht, aber man vermeidet auch die Risiken, die mit dem chirurgischen Eingriff verbunden sind. Durch aufmerksames Abwarten umgeht man die Risiken einer Operation und einer medikamentösen Behandlung, die Symptome werden aber unverändert bleiben. Kontrollierte Untersuchungen sind erforderlich, um diese Optionen miteinander zu vergleichen und um zu einer Entscheidung für eine der Therapiemöglichkeiten zu gelangen. Es kann angenommen werden, dass überall in den USA etwa der gleiche Prozentsatz an Männern die verschiedenen Optionen als absolut vertretbar einschätzt. Die unterschiedliche Operationsrate verdeutlicht aber, dass die Ärzte unsicher sind, ob und wann die Operation anzuwenden ist.

### Die Geographie spielt Schicksal

„Zu häufig spielt in der Gesundheitsversorgung die Geographie Schicksal. 8 % der Kinder einer Gemeinde in Vermont haben beispielsweise ihre Tonsillen (Mandeln) entfernt bekommen, in einer anderen Gemeinde waren es 70 %. In Maine wechselt die Rate der Frauen, denen die Gebärmutter bis zum 70. Lebensjahr entfernt wurde, innerhalb der Gemeinden von weniger als 20 % bis hin zu mehr als 70 %. In Iowa lag die Rate der Männer, die sich bis zum 85. Lebensjahr einer Prostata Operation unterzogen hatten, zwischen 15 % und mehr als 60 %.“

*Gigerenzer G. Reckoning with risk: learning to live with uncertainty.*  
London: Penguin Books, 2002, p 101.

Bei Prostatakrebs besteht, wie wir in Kapitel 2 beschrieben haben, ebenfalls eine erhebliche Unsicherheit, was den Gebrauch von Screening Tests und die Behandlungsmöglichkeiten betrifft.

Professionelle Unsicherheit tritt auch dort auf, wo Tonsillektomien (chirurgische Entfernung der Tonsillen) bei Patienten mit lange bestehender Ton-

sillitis (Mandelentzündung) oder mit immer wiederkehrenden akuten Entzündungen durchgeführt werden. Früher wurden die Tonsillen bei Kindern fast routinemäßig entfernt, wobei wenig berücksichtigt wurde, ob die Symptome – wenn es überhaupt welche gab – eine Operation rechtfertigten. Heutzutage wird bei der Indikation zur Tonsillektomie wesentlich stärker selektiert, aber es ist nach wie vor ein sehr häufig durchgeführter Eingriff bei Kindern und zunehmend auch bei Erwachsenen. Dennoch ist die Indikation für eine Operation nicht allgemein anerkannt. Eine Tonsillektomie ist bei Kindern angezeigt, deren Atmung durch die vergrößerten Mandeln beeinträchtigt ist. In vielen Ländern werden die Mandeln aber auch bei wiederholt auftretender akuter Tonsillitis, bei chronischer Tonsillitis und wiederholt auftretenden unspezifischen „Halsentzündungen“ entfernt. Obwohl in der Regel das Vorliegen einer Infektion als Rechtfertigung für die Operation gesehen wird, unterscheiden sich die Häufigkeit und der Schweregrad von solchen Infektionen beträchtlich. Es gibt zweifellos Risiken in Verbindung mit dem chirurgischen Eingriff zusätzlich zu denen, die generell mit einer Vollnarkose verbunden sind, einschließlich schwerer Blutungen. Angesichts dieser offensichtlichen Unterschiede in der Anwendung von Tonsillektomien plante eine Gruppe von Wissenschaftlern, eine systematische Übersicht über die durchgeführten kontrollierten Studien zu erstellen, um der verbreiteten Unsicherheit zu begegnen. Sie fanden heraus, dass nie klinische Studien über Tonsillektomien bei Erwachsenen durchgeführt worden sind. Die Situation bei den Kindern war nicht viel besser: die Wissenschaftler identifizierten zwei Studien, aber beide hatten Einschränkungen. In der einen Studie unterschieden sich beispielsweise die Kinder der Operationsgruppen – entweder wurden nur die Rachenmandeln oder zusätzlich die Gaumenmandel (Polypen) entfernt – von den Kindern, die nicht operiert worden sind: bei den Kindern der OP-Gruppen liefen die vorausgegangenen Halsentzündungen in unterschiedlicher Weise ab, und sie stammten aus ärmeren Familien. Somit war klar, dass nicht Gleiches mit Gleichem verglichen worden war. Deshalb zogen die Wissenschaftler den Schluss, dass die Wirksamkeit der Tonsillektomie nicht hinreichend belegt war und weitere kontrollierte Studien notwendig waren (56).

### **Das Prostata-Dilemma**

Sehr geehrte Herren,

Was im Zusammenhang mit Screening, Diagnose und Behandlung von Prostatakrebs sicher ist, ist die Unsicherheit, die damit verbunden ist. Er ist lebensbedrohlich für einige Männer und wiederum nicht für viele andere. Während er potentiell „heilbar“ ist, ist es also nicht gesagt, dass er geheilt werden muss.

Jüngste Korrespondenz enthüllt, wie schwierig es für die Männer ist, wenn sie versuchen, die Entscheidungen mit den Daten und Meinungen von Wissenschaftlern und medizinischen Fachkräften in Einklang zu bringen. Hunderte von Männern versuchen das jede Woche. Ein Mann namens Jeremy Laurance

sagt, dass er im Moment an seiner Prostata festhalten wird, obwohl er offensichtlich Symptome zu ignorieren scheint, um einer Krebsdiagnose zu trotzen, obwohl doch ein Besuch beim Hausarzt viel eher ein gutartiges, behandelbares Prostata-Problem als eine Krebserkrankung bestätigen würde. Professor Robert Eisenthal ist dankbar, dass er seine Prostata entfernt bekommen hat. Und – abgesehen von Jeremys mangelndem Interesse, sich von seinem Hausarzt helfen zu lassen – gibt es nicht viele Urologen oder Onkologen, die erklären würden, dass ein Mann entweder offensichtlich Recht oder offensichtlich Unrecht hat. Solange keine eindeutigen wissenschaftlichen medizinischen Daten vorliegen, ist die Abwägung der Präferenzen wirklich das Beste, was diese Männer und die anderen, die sich jede Woche diesem Dilemma stellen müssen, tun können.

Der Schlüssel zu diesem Problem ist der informierte Mann oder die bestmögliche Annäherung daran. Der einzige Weg, die Unsicherheit zu reduzieren, ist eine langfristige Unterstützung der Forschung. In der Zwischenzeit brauchen wir eine umfassendere Vorgehensweise, um die Gesundheit der Männer zu unterstützen, was im Moment nicht gerade ein spezielles Ziel der Regierung ist, Männern zu helfen, sich mit ihrem eigenen Wohlbefinden auseinanderzusetzen und zu lernen „health literate“ (in Gesundheitsfragen kompetent) zu sein, wie es im Fachjargon des jüngsten Wanless Papers über Public Health heißt.

*Dr Chris Hiley, Head of Policy and Research, The Prostate Cancer Charity Hiley C. Prostate dilemma [Letter]. The Independent, 2004, Jun 7, p 26.*

Wieder einmal liefert die Behandlung von Brustkrebs (s. Kap. 2) ein überragendes Beispiel von professioneller Unsicherheit. Obwohl über die Jahre viel über Brustkrebs-Diagnostik und -Therapie geforscht wurde, zeigen aber die großen Unterschiede bei der Interpretation von Mammographien und beim Einsatz von chirurgischen Maßnahmen, Strahlentherapie und Chemotherapie ganz deutlich, dass viele Unsicherheiten bleiben. Es gibt zahlreiche unbeantwortete Fragen über die grundlegenden biologischen Merkmale der Krankheit, wie beispielsweise die Rolle der Gene, der Enzyme oder der Stoffwechselunterschiede der Patienten. Die beste Behandlung von Brustkrebsarten im sehr frühen Stadium und von Vorstufen von Brustkrebs ist ungelöst, ebenso wie die ideale Anzahl der aus der Achselhöhle zu entfernenden Lymphknoten. Die optimale Organisation von Screening und Behandlungsleistungen bleibt umstritten und erfordert deshalb mehr Daten, um für die Praxis Informationen geben zu können. Und damit nicht genug, auch Themen, die für die Patientinnen von besonderem Interesse sind, wie die Linderung der therapiebedingten Müdigkeit oder die beste Art, ein Lymphödem zu behandeln – eine Kummer bereitende und mit Einschränkungen einhergehende Folge der Operation und Strahlentherapie in der Achselhöhle – sind noch nicht ausreichend untersucht.

### Ärzte sprechen bei Verordnungen über Vermutungen

In einer fiktiven Unterhaltung zwischen zwei Ärzten vertritt ein Allgemeinarzt den Standpunkt: „Jede Menge von dem, was wir machen, beruht auf Vermutungen, und ich glaube nicht, dass wir beide uns dabei sehr wohl fühlen. Der einzige Weg herauszufinden, ob etwas funktioniert, ist eine vernünftige Studie, aber das wird nicht ganz einfach sein. Also, was sollen wir machen? Wir tun das, was wir glauben. Und ich bin sicher, dass es hin und wieder gut ist – klinische Erfahrung und all das. Und die restliche Zeit könnte es sein, dass es richtig ist, was wir machen, oder falsch; aber weil all das, was wir machen, nicht Studie genannt wird, wird es von niemandem gesteuert, und keiner von uns lernt etwas daraus.“

*Adaptiert von Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp 79–80.*

Also wie machen wir jetzt weiter? Als erstes müssen die Ärzte die besten zu einer Behandlung zur Verfügung stehenden Daten von kollektiver Erfahrung und systematischen Übersichtsarbeiten aller vorhandenen verlässlichen wissenschaftlichen Studien richtig einschätzen. Dann müssen sie die Möglichkeiten mit ihren Patientinnen diskutieren und sich möglichst klar über deren Präferenzen sein. Falls nach all dem noch Unsicherheit bleibt, müssen sie es eingestehen und darauf vorbereitet sein, ihren Patientinnen zu erklären, warum das so ist. Unsicherheit sollte nicht als Eingeständnis einer Niederlage aufgefasst, sondern als Voraussetzung für den Fortschritt angesehen werden, mit dem Ziel, Behandlungen angemessener und sicherer zu machen. Dann müssen die Patienten und Kliniker zusammenarbeiten, um bessere Forschung zu entwickeln (s. Kap. 7). Mittlerweile müssen die Patienten verstehen, dass die Aussage eines Arztes, der nach Sichtung der Daten sagt „Ich weiß es nicht“, keine Aufforderung für die Einholung einer Zweitmeinung von einem anderen Arzt sein soll, der überzeugt sagt „Ich weiß es“, während er unverfroren die vorherrschende Unsicherheit ignoriert.

Also wie sollten wir mit bedeutenden Zweifeln über die Wirkungen eines neuen Medikaments oder einer neuen Technik umgehen? Eine nahe liegende Antwort ist zu versuchen, die Unsicherheit zu verringern – indem man die Neuerung nur im Kontext von Forschung anwendet, die so geplant ist, dass mehr über ihre Wirkung herauskommt. Ein Medizin-Ethiker drückte es auf diese Weise aus:

*„Wenn wir insgesamt unsicher sind, inwieweit jegliche Behandlung einen relativen Gewinn bringt, können wir uns doch nicht über positive Auswirkungen bei irgendeiner Anwendung einer einzelnen Behandlungsmethode sicher sein – was bei der Behandlung eines einzelnen Patienten zutrifft. Deshalb erscheint es irrational und ethisch nicht vertretbar, vor Abschluss einer geeigneten Studie auf der einen oder anderen Methode zu bestehen. Deshalb ist die Antwort auf die Frage „Was ist die beste Behandlung für*

*den Patienten?": „Die Studie“. Die Studie ist die Behandlung. Ist das Herumexperimentieren? Ja. Aber was wir damit meinen, ist Therapieauswahl bei bestehender Unsicherheit plus „Daten sammeln“. Macht es etwas aus, dass die Auswahl „random“ (zufällig) ist? Logischerweise nein. Ja was gibt es denn sonst für eine bessere Auswahlmethode im Zustand der Unsicherheit (57)?“*

Falls keine Studie vorhanden ist, sollten doch zumindest die Ergebnisse der Anwendung neuer ungeprüfter Behandlungsmethoden in einer standardisierter Form protokolliert werden, damit sie zum Wissen und zum Wohl der Patienten beitragen, die ungeprüfte Behandlungen erhalten. Nachdem Milliarden von Steuergeldern in das NHS (National Health Service) Informationssystem investiert worden sind, ist es nicht unsinnig anzunehmen, dass sie auf diese Weise zum Wohl der Öffentlichkeit verwendet werden.

Es gibt mehrere Beispiele von Gesundheitsexperten, die diesen verantwortungsvollen Ansatz anwenden. In den 80er Jahren haben britische und kanadische Geburtshelfer zugestimmt, nur noch Proben von Chorionzotten – eine invasive neue Methode zur pränatalen Diagnostik von fetalen Missbildungen – im Rahmen von kontrollierten Studien zu entnehmen, bis man mehr wüsste über ihre Sicherheit, verglichen mit alternativen Methoden wie beispielsweise der Amniozentese (s. Kap. 7). Auf ähnliche Weise haben sich in den 90er Jahren britische Kinderärzte darauf geeinigt, dass Babys, die bei der Geburt unter Sauerstoffmangel litten, nur im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit neuen Herz-Lungen-Maschinen behandelt werden sollten. Dadurch konnten Ärzte und Eltern direkt feststellen, ob die neuen Maßnahmen besser oder schlechter waren als die gegenwärtige beste Standardmaßnahme zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Kindstod oder schwerer Behinderung. Vor kurzem haben Kinderärzte in gleicher Weise die Vermutungen untersucht, dass Kühlung bei kranken Neugeborenen zur Vermeidung eines Hirnschadens hilfreich sein könnte. Diese disziplinierten Vorgehensweisen von Ärzten spiegeln deren Erkenntnis darüber wider, dass es bei Unsicherheit über Behandlungseffekte nur zu einfach wäre, ungewollten Schaden zu setzen, obwohl in der besten Absicht gehandelt wird.

### **Patientenreaktionen auf Unsicherheit**

Im Jahr 2002 äußerte sich eine 58-jährige Frau aus New Jersey, USA:

„Ich habe aus eigener Erfahrung leider feststellen müssen, dass es unmöglich ist, eine vernünftige Unterhaltung mit einem Arzt zu führen, in der meine Bedenken bezüglich des Themas Mammographie respektiert werden, was laut Artikel in der *New York Times* jedem Patienten zustehen sollte. Ärzte werden streitsüchtig und fast feindselig, wenn ich sage, dass ich Vorbehalte gegenüber einer jährlich durchgeführten Mammographie habe. Das Ergebnis ist dann, dass ich glaube, kein gutes Verhältnis zu dem Arzt zu haben, und das ist nicht

gut. Ein guter Wissenschaftler hat kein Problem damit, Unsicherheit bei einem bestimmten Problem auszudrücken oder solch ein Thema offen zu diskutieren. Ich befürchte, dass die praktizierenden Ärzte, mit denen ich zu tun hatte, nicht diese wissenschaftliche Einstellung haben.“

Diane Palacios im Briefverkehr mit Dr D A Berry vom MD Anderson Cancer Center, University of Texas, 2002 (mit Erlaubnis wiedergegeben).

Ms Palacios schrieb auch einen Brief direkt an die *New York Times*, in dem sie abschließend bemerkte: „Ich kann mit Unsicherheit leben. Ich möchte aber nicht mit Unehrllichkeit leben.“

*Palacios D. Re: Senators hear from experts, then support mammography (news article March 1). New York Times, 2002 Mar 4, pA20.*

Eine britische Assistenzärztin, die kürzlich selbst zur Patientin geworden war, machte 2005 in einem Schreiben folgende Mitteilung:

„Nachdem ich selbst im NHS (National Health Service) tätig gewesen bin, hatte ich realistische Vorstellungen bezüglich Wartezeiten, diagnostischen Unsicherheiten und Zeitdruck, unter dem die Ärzte stehen. Was ich trotz allem schätzte, war die Gewissheit, von Individuen diagnostiziert und behandelt zu werden, denen ich vertrauen konnte, von Ärzten, die die Tatsachen ausbreiteten und auch die bekannten Unsicherheiten, mir den Plan für das weitere Vorgehen mitteilten und nichts beschönigten (indem sie es in eine kunstvolle Schachtel packten mit einer Schleife drum), mich aber auch nicht beunruhigten mit Gerede über mögliche Dinge, die schief gehen könnten, und sie fragten mich nicht ständig, wie es mir geht ... „Ich habe Glück“, sagte ich zu meinem Vater (ein Kinderarzt); er aber hob hervor, dass das kein Glück sei, sondern dass meine Erfahrung die Norm sein sollte.“

*Chambers C. Book review. Hippocratic oaths – medicine and its discontents. Journal of the Royal Society of Medicine 2005; 98: 39–40.*

Obwohl jetzt das Interesse wächst, diesen Standpunkt zu unterstützen, bleiben diese Chancen bedauerlicherweise immer wieder ungenutzt, insbesondere bei neuen und oft sehr teuren Behandlungen. Beispielsweise gibt es derzeit keine bekannte effektive Behandlung für die verheerende und schnell tödlich verlaufende Erkrankung des Nervensystems, bekannt als Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD), von der eine Form wahrscheinlich durch den Verzehr von Rindfleisch von Tieren mit der Krankheit Rinderwahnsinn (BSE) verursacht wird. Verständlicherweise verlangen die Verwandten von Betroffenen manchmal, dass jegliche Form von Behandlung ausprobiert werden soll, die Hoffnung bieten könnte, sogar wenn wenig oder nichts über das Verhältnis von möglichem Erfolg zu möglichem Schaden bekannt ist (s. Kap. 7). Doch wie viel mehr könnte man davon profitieren, zum Wohl der Patienten, wenn solche Behandlungen durch faire Tests vernünftig bewertet würden.

### Ein Hoch auf die Unsicherheit

„Nur weil wir nicht wissen, was die Zukunft bringt, können wir unsere Hoffnung und Wünsche aufrechterhalten. Im Zusammenhang mit der Patientenaufklärung über die möglichen Behandlungsfolgen bedeutet das, dass es das grundsätzliche Recht der Patienten ist zu entscheiden, ob sie bestehende Zweifel (was tatsächlich oft Uneinigkeit unter ihren Ärzten bedeutet) und die vorgeschlagene Methode zur Lösung dieser existierenden Unsicherheiten akzeptieren (was eine Aufnahme in eine klinische Studie einschließen kann, von der man annimmt, dass sie Unsicherheiten beseitigt).

Deshalb sollte man Unsicherheit nicht als Feind betrachten, sondern eher als einen Freund (oder als Chance). Wenn erst einmal die Unsicherheit erkannt und eingeräumt worden ist, können umso mehr effektive Lösungsvorschläge für die Beseitigung des Problems erdacht werden. Deshalb: „Ein Hoch auf die Unsicherheit.“

*Djulbegovic B. Paradox exists in dealing with uncertainty.*

*British Medical Journal 2004; 328: 1018.*

## 4.4 Reduzierung von Unsicherheiten bei Behandlungseffekten

Es muss Veränderungen geben, wenn die Unsicherheiten über Behandlungsfolgen effektiver und effizienter reduziert werden sollen. Wir sprechen einige davon an – insbesondere die stärkere Einbindung der Patienten – in den letzten zwei Kapiteln des Buches. Dennoch gibt es ein spezielles Problem, – wir haben es oben schon erwähnt – das wir hier vorbringen möchten. Wenn es unzureichende Informationen über die Folgen einer Therapie gibt, kann das Wissen vermehrt werden, wenn gesichert ist, dass die Ärzte die Behandlung nur im Rahmen einer offiziellen Auswertung anbieten, bis mehr über ihren Nutzen und ihre möglichen Nachteile bekannt ist. Warum wird dann dieses Vorgehen, das Risiken begrenzen würde, durch die vorherrschende Einstellung verhindert?

Über dieses Problem war ein britischer Kinderarzt vor mehr als 30 Jahren sehr erbost, als er verärgert feststellte, dass er eine Erlaubnis brauchte, wenn er der Hälfte seiner Patienten eine Behandlung zukommen lassen wollte (um etwas über ihre Wirkung herauszufinden, gibt man im Rahmen eines kontrollierten Vergleichs der einen Hälfte der Patienten die neue Behandlung und der anderen Hälfte die bestehende Standardtherapie), dagegen aber keine Erlaubnis erforderlich war, wenn er die Behandlung all seinen Patienten als Standard Verordnung geben wollte (58). Dieser unlogische „doppelte Standard“ taucht immer noch auf und entmutigt die Kliniker, die eine Verminderung von Unsicherheiten über die Behandlungseffekte zum Ziel haben. Beispielsweise gibt das General Medical Council (GMC) [Medizinisches Gutachtergremium] den Ärzten für routinemäßig angebotene Behandlungen in der Praxis den folgenden Rat: „Das Maß an Information, das Sie den einzelnen Patienten geben, wird unterschiedlich sein, abhängig von Faktoren wie Art der Krank-

heit, Komplexität der Behandlung, Risiken der Behandlung und eigene Wünsche des Patienten (59).“ Diese Flexibilität fehlt offenbar in der Leitlinie der GMC – Einwilligung für Forschungsvorhaben, die festlegt, dass potentielle Studienteilnehmer die „größtmögliche Information“ erhalten müssen.

#### **Wer sagt, dass medizinische Forschung schlecht für Ihre Gesundheit ist?**

„Die meisten Diskussionen über die Ethik in der medizinischen Forschung behandeln die Frage, wie Forschung reguliert werden sollte. In der Tat ist medizinische Forschung in vielerlei Hinsicht strikter reguliert als die medizinische Praxis. Bei der Lektüre der zahllosen Richtlinien für Forschung in der Medizin könnte man jemandem vergeben, der glaubt, dass medizinische Forschung ebenso schlecht für seine Gesundheit sein muss wie das Rauchen.“

*Hope T. Medical ethics: a very short introduction. Oxford: Oxford University Press, p 99.*

Es ist wichtig – und ethisch notwendig – die Interessen eines jeden Einzelnen zu berücksichtigen, der eine Behandlung erhält, und nicht nur die Interessen der Wenigen, die an kontrollierten Studien teilnehmen (60). Zweifellos sollte die gesamte relevante Information auf Anfrage zugänglich sein, aber es ist auch wünschenswert, maßgerechte Vorsorge für die individuellen Präferenzen und Bedürfnisse des Patienten zu treffen, die sich über die Zeit ändern können. Dogmatisches Beharren auf umfassender Information und Zustimmung unter allen Umständen könnte leicht mit dem gesunden Menschenverstand und guter Praxis in Konflikt geraten (61).

Patienten, die Behandlung und Versorgung benötigen, ob in klinischen Studien oder nicht, unterscheiden sich in Bezug auf die von ihnen gewünschte Menge an Informationen, ihre Fähigkeit, diese in der zur Verfügung stehenden Zeit zu verstehen, und in ihrer Besorgnis und Angst. Wenn die Kliniker mit der Absicht, die Unsicherheiten über die Behandlungsfolgen zu reduzieren, gezwungen werden, die größtmögliche Information zu geben, könnten sie unter Umständen jene Patienten ernsthaft beunruhigen, die es vorziehen, dem Arzt alles zu überlassen (62). Es wäre strategisch sinnvoller, in die Verbesserung der kommunikativen Fähigkeiten der Dienstleistenden im Gesundheitswesen zu investieren, statt starr auf voller Patientenaufklärung zu bestehen. Viel hilfreicher wäre ein flexibles Vorgehen, das berücksichtigt, dass Vertrauen zwischen Arzt und Patient die Basis jeder zufrieden stellenden Konsultation ist. Das GMC (siehe oben), das derzeit seine Richtlinien für die Patienteneinwilligungserklärung überarbeitet, täte gut daran zu empfehlen, dass man den Teilnehmern an einer klinischen Studie *jede Möglichkeit für einen einfachen Zugang* zu der größtmöglichen Information bietet.

Die Fähigkeit, Unsicherheiten deutlich zu erklären, erfordert Geschick und ein gewisses Maß an Demut von Seiten des Arztes. Viele fühlen sich unsicher, wenn sie sich bemühen, potentiellen Studienteilnehmern klar zu machen, dass niemand weiß, welche Behandlung die beste ist (63), (64). Aber die Ein-

stellung der Öffentlichkeit hat sich geändert: mit arroganten Ärzten, die „Gott spielen“, wird zunehmend kurzer Prozess gemacht. Es ist dringend notwendig, dass man sich darauf konzentriert Ärzte auszubilden, denen es nicht peinlich ist zuzugeben, dass sie auch nur Menschen sind und die Unterstützung und Teilnahme der Patienten bei der Forschung brauchen, um mehr Sicherheit bei der Auswahl von Behandlungsmöglichkeiten bieten zu können.

### **Durch Bias verfälschte Ethik**

Wenn ein Kliniker eine neue Behandlung ausprobiert in der Absicht, sie sorgfältig zu beobachten, die Ergebnisse zu bewerten und das Resultat zu veröffentlichen, dann betreibt er Forschung. Man hält die Themen solcher Forschung für besonders schützenswert. Das Protokoll muss von einem „Institutional Review Board (IRB)“ [ein Äquivalent zum Ethikkomitee für Forschung in UK] überprüft werden. Das „informed consent“ Formular [Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung] wird sorgfältig durchgesehen, und die Forschungsarbeit kann unter Umständen verboten werden. Andererseits kann ein Kliniker diese neue Therapie ohne jegliche Prüfungsabsicht ausprobieren, nur weil er glaubt, sie wird seinen Patienten helfen. In diesem Fall ist das Ausprobieren der neuen Behandlung keine Forschung, der Test braucht keine Zustimmung des IRB, und die Patienteneinwilligung wird nur durch das Risiko eines Kunstfehlerprozesses reguliert.

Man würde meinen, dass die Patienten sich in der zweiten Situation (ohne Forschungsanspruch) einem viel höheren Risiko ausgesetzt sehen als die Patienten in der ersten Situation (als Teil einer offiziellen klinischen Forschungsarbeit). Außerdem erscheint der Arzt in der ersten Situation aus ethischer Sicht eher bewundernswert zu sein; denn er wertet die Therapie aus, während der Arzt in der zweiten Situation die Therapie auf der Basis seines unvollkommenen Gefühls anwendet. Trotzdem reglementieren sie den verantwortungsvollen Forscher, nicht aber den verantwortungslosen Abenteurer, weil der ethische Anspruch, der um den Schutz des Patienten bemüht ist, auf das Ziel gerichtet ist, allgemein gültiges Wissen zu schaffen.

*Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994; 16: 72-5.*

Das Hauptproblem für viele Gesundheitsexperten und Patienten ist das fehlende Verständnis für Randomisation – warum sie notwendig ist und was sie in praktischer Hinsicht bedeutet (s. Kap. 2). Das zeigt die Dringlichkeit für zugängliche, verständlich geschriebene Information über klinische Studien und die Gründe für ihren Bedarf.

Es gibt zwei Dinge, die dringend erforderlich sind: (1) umfassende Ausbildung, um das Verständnis von randomisierten kontrollierten Studien zu verbessern und die Begründung für ihre Durchführung deutlich zu machen; (2) Informationen über die Gründe, weshalb einem Patienten eine Behandlung

innerhalb einer spezifischen klinischen Studie angeboten wird. In den Wartebereichen der Kliniken sollten die Leute die Möglichkeit haben, sich einfache Broschüren über die Notwendigkeit von klinischen Studien zu holen (65). Diese könnten helfen, das Verständnis auszudehnen und den Schrecken über die Bitte einer Teilnahme an einer Studie zu verringern. Darüber hinaus sollten kontrollierte Studien als eine partnerschaftliche Aufgabe von Gesundheitsexperten und Patienten gesehen werden, mit dem Ziel Behandlungsentscheidungen und Lebensqualität zu verbessern. Dann sollte man den zur Teilnahme an einer Studie gebeten Patienten sagen, was das alles mit sich bringen kann und warum sie dafür in Frage kommen. Es würde uns freuen, eines Tages zu sehen, dass Patienten nicht überrascht sind, wenn sie solch eine Aufforderung erhalten; wenn sie sich vielmehr automatisch erkundigen würden, für welche Studien sie in Frage kämen (66), und selbst beurteilen würden, ob die Fragen der Forschungsarbeit für sie wichtig sind.

#### **Eine interaktive, personalisierte Annäherung an einen „informed consent“**

„Guten Morgen Frau Jones, mein Name ist Dr. Smith. Bitte setzen Sie sich und machen es sich bequem. Ihr Hausarzt hat Ihnen sicherlich erklärt, dass er mich gebeten hat, Sie zu untersuchen, weil Ihre Kurzatmigkeit überhaupt nicht besser zu werden scheint, und er fragt an, ob ich eventuell einen Behandlungsvorschlag hätte. Ich hoffe, dass mir das möglich ist, aber es könnte ohne weiteres bedeuten, dass ich Sie zu verschiedenen Gelegenheiten in den nächsten paar Monaten sehen müsste und wir gemeinsam versuchen, die beste Behandlung für Ihre Erkrankung zu finden.

Ich habe bessere Aussichten, Ihnen helfen zu können, wenn ich mehr über Ihre Prioritäten und Vorlieben erfahren könnte. Nachdem wir uns jetzt zum ersten Mal begegnen, dachte ich, es sei vielleicht hilfreich, Ihnen kurz zu erklären, wie ich dabei vorgehen möchte. Patienten sind sehr unterschiedlich in dem Punkt, wie viel an Informationen sie ihrem Arzt einerseits geben wollen und andererseits von ihm erhalten möchten. Die meisten Patienten scheinen weniger Informationen von ihren Ärzten zu erhalten, als sie es wünschen; aber es gibt auch andere, die manche Dinge lieber nicht erfahren möchten, von denen manche Ärzte aber annehmen, dass sie es einfach wissen wollen müssen. Weil wir beide uns noch nicht kennen, brauche ich Ihre Hilfe um herauszufinden, wie viel an Informationen Sie zu Ihrem Problem und den möglichen Therapieansätzen haben möchten. Ich werde darauf angewiesen sein, dass Sie mich dazu bewegen, Ihnen mehr Informationen zu bieten, wenn Sie der Meinung sein sollten, dass ich nicht ausreichend mitteilend bin, oder dass Sie mir sagen, dass Sie genug erfahren haben, wenn Sie meinen, ich treibe es zu weit. Sie müssen ebenfalls wissen, dass ich niemals lügen werde bei der Beantwortung einer direkten Frage von Ihnen, und falls ich keine Antwort weiß, werde ich mein Bestes tun, um sie für Sie zu finden. Scheint Ihnen das eine akzeptable Vorgehensweise zu sein?“

*Oxman AD, Chalmers I, Sackett DL. A practical guide to informed consent to treatment. British Medical Journal 2001; 323: 1464-6.*

### **Randomisation – eine einfache Erklärung**

„Randomisation soll systematische Fehler (Bias) minimieren und sicherstellen, dass sich die Patienten in jeder einzelnen Behandlungsgruppe in allen bekannten und unbekanntem Faktoren so ähnlich sind wie möglich. Dadurch wird gewährleistet, dass jegliche Unterschiede, die zwischen den Gruppen im Ergebnis von Interesse sind, durch Unterschiede in der Wirkung der Behandlung begründet sind und nicht durch Unterschiede zwischen den Patienten, die die jeweilige Behandlung erhalten.“

Sie beseitigt das Risiko, dass ein Kliniker bewusst oder unbewusst die eine Behandlung einem besonderen Typ von Patienten und die andere Behandlung einem anderen Typ zuordnet, oder dass eine bestimmte Patientengruppe die eine Behandlung wählt, während die andere Patientengruppe die andere wählt.“

*Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.*

## **4.5 Ethik, Ethikkomitees und die Patienteninteressen**

Mag es noch so merkwürdig erscheinen, aber es sind die Medizin-Ethiker und die Ethikkomitees in der Forschung, die dazu beigetragen haben, den „doppelten Standard“ bei der Einverständniserklärung aufrecht zu halten, wenn es Unsicherheiten über die Auswirkungen der Behandlungen gibt (67). Ethiker scheinen oft mehr darum besorgt zu sein, „die Verwundbaren“ zu schützen, als die Patienten durch eine gleichwertige Partnerschaft zur Leistung eines eigenen Beitrags anzuspornen. Ein Medizinethiker machte aber folgende Bemerkung, „Wenn Ethiker und andere etwas an klinischen Studien zu kritisieren haben, dann sollten sie ihren Blick auf die wissenschaftlich unzureichenden Arbeiten richten, Arbeiten ohne neue Inhalte und überdies hinaus auf ungerechtfertigte Ausschlüsse und ungerechten und irrationalen Gebrauch von Ressourcen. Die gegenwärtige Debatte ist dadurch beeinträchtigt, dass nicht darauf geachtet wird, weshalb Studien durchgeführt werden – nämlich zur Gewährleistung, dass die angewendeten Behandlungen sicherer und besser als die Alternativen sind. Es gibt keine Patentlösung in der Ethik – genauso wenig wie bei Studien (68).“

Die Ethikkomitees in der Forschung – unabhängige Komitees, die ethische Aspekte bei Vorschlägen für neue Forschungsprojekte bewerten – entwickelten sich als Antwort auf verschiedene Skandale wegen ethisch absolut nicht vertretbarer Experimente mit Patienten, die seit den 30er Jahren durchgeführt wurden. Diese Komitees sind sehr wichtig zum Schutz der Menschen vor Missbrauch, der unter dem Deckmantel der Forschung verübt wird. Außerdem sollen sie jene Art von Forschung kritisch überprüfen, die entwickelt wird, um die wissenschaftliche Erkenntnis zu erweitern statt in erster Linie die Effektivität von Behandlungen zu bewerten. Wenn Behandlungen im Rahmen

von kontrollierten Studien durchgeführt werden, werden die Interessen der Patienten kaum berücksichtigt (69):

- Sie haben nicht ausreichend unterschieden zwischen Forschungsarbeiten, die die Effekte von Behandlungen untersuchen, die noch kaum angewendet wurden (die in der Tat möglicherweise nicht einmal eine Lizenz haben), und solchen, die schon weit verbreitet genutzt werden;
- Sie haben wenig oder gar nichts unternommen, um die Aufmerksamkeit auf den doppelten Standard bei der Einverständniserklärung zur Behandlung zu lenken, was wir oben angesprochen haben;
- Sie haben nicht sicher gestellt, dass neue Forschungsvorschläge nur auf dem Boden der Kenntnis der systematischen Übersichtsarbeiten von bereits existierender Forschung eingereicht werden können;
- Sie haben von den Forschern nicht verlangt, dass sie Interessenskonflikte offen darlegen;
- Sie haben nichts getan, die mit systematischem Fehler behaftete „Eingeschränkte Berichterstattung“ von Forschungsergebnissen zu reduzieren.

#### **Ein *Patienten-bezogener, gut kontrollierter Studienratgeber***

Nachdem jetzt ein internationales Meta-Register von kontrollierten Studien etabliert worden ist ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), accessed, Aug 9, 2000), existiert das Netzwerk, um einen *Verbraucher*-bezogenen elektronischen gut kontrollierten Studienratgeber zu erstellen, der Menschen hilft, die eine Studienteilnahme in Erwägung ziehen, auf Grund von guter Information eine Entscheidung treffen zu können. Durch die Kommentare der Verbraucher zu den im Register aufgeführten Studien könnten beispielsweise folgende Themen behandelt werden: die Bedeutung der angesprochenen Fragen, ob diese bereits zufrieden stellend durch vorausgegangene Forschung beantwortet wurden, ob das Studiendesign aus wissenschaftlicher und ethischer Sicht solide war, ob die wesentlichen ausgewählten Ergebnisse für die Patienten von Bedeutung waren und ob Vorkehrungen getroffen waren, um die Forschungsergebnisse den daran teilgenommenen Patienten zu übermitteln. Die Mobilisierung des Verbrauchereinflusses in dieser Weise könnte helfen, die klinische Forschungsagenda neu zu orientieren, um den Patienteninteressen besser gerecht zu werden, genauso wie Sheila Kitzingers „Good Birth Guide“ (Führer für eine gute Geburt) beispielsweise dazu verholfen hat, dass britische Entbindungskliniken sich stärker ihres öffentlichen Images bewusst wurden bezüglich der von ihnen angebotenen Pflege.

*Chalmers I. A patient-led Good Controlled Trials Guide, Lancet 2000; 356: 774.*

Es gibt also ernsthafte Fragen über das Ausmaß, in dem die wissenschaftlichen Ethikkomitees den Interessen der Öffentlichkeit am besten gerecht werden. Die Regierungsvorkehrungen des National Health Service (NHS) gehen ein Stück weit in die Richtung zu versichern, dass alle Ergebnisse von geneh-

migsten Studien öffentlich zugänglich sind. Beispielsweise sollte jedes wissenschaftliche Ethikkomitee jetzt ein Register über alle von ihm geprüften Forschungsvorschläge führen und von den Wissenschaftlern einen Abschlussbericht anfordern, der innerhalb von drei Monaten abgeliefert werden muss. Aber es gibt immer noch viele Unzulänglichkeiten, die angesprochen werden müssen, um sicher zu stellen, dass die Arbeit von Ethikkomitees angemessen und transparent ist. Nur dann werden Patienten, die zur Teilnahme an Ergebnisforschung von Therapien gebeten werden, darauf vertrauen, dass die Studien lohnend sind und ihr Beitrag dazu nützlich ist.

### **Forschung sollte von der klinischen Praxis untrennbar sein**

„Von einem ethischen Standpunkt aus gesehen, sollten klinische Forschung und klinische Praxis übereinstimmen. Das trifft für sehr neue Formen der Versorgung zu, die darauf abzielen, den Patienten zu nützen (deren Potential für Nutzen oder Schaden unbekannt ist), und auch für schon länger etablierte Versorgungsformen, mit denen die Erfahrung größer sein mag, deren Nutzen aber nicht bewiesen ist. Für den NHS ist es die ethische Pflicht, die Forschung zu fördern, die für die Erkenntnis notwendig ist, wie man mit den begrenzten Ressourcen zum größten Nutzen aller zu Versorgenden umgehen soll.“

*Advisory Group on Health Technology Assessment. Assessing the Effects of Health Technologies: Principles, Practice, Proposals.  
London: Department of Health, 1992, p 25.*

### **Key Points**

- Unsicherheiten über Behandlungseffekte sind weit verbreitet.
- Wenn wir meinen, dass niemand eine Antwort hat, um eine bedeutende Unsicherheit über Behandlungsfolgen auszuräumen, müssen wir Maßnahmen zur Verringerung dieser Unsicherheit ergreifen.
- Sorgfältiges Protokollieren und Auswerten und gut durchgeführte klinische Studien sind essentiell.
- Doppelte Standards bei Einverständniserklärungen zur Behandlung innerhalb und außerhalb klinischer Studien dienen nicht den Patienteninteressen.
- Es könnte viel mehr getan werden, die Patienten dabei zu unterstützen, ihren Beitrag zur Verringerung von Zweifeln an Behandlungsfolgen zu leisten.
- Die Ethikkomitees in der Forschung leisten gegenwärtig den Patienteninteressen keinen effektiven Dienst.

## 5 Klinische Forschung: die gute, die schlechte und die überflüssige

In vorangegangenen Kapiteln haben wir hervorgehoben, warum Forschung richtig gestaltet werden muss und Fragen behandeln sollte, die für die Patienten und die Öffentlichkeit von Bedeutung sind. Wenn dies der Fall ist, kann jedermann voller Stolz mit den Ergebnissen zufrieden sein, auch wenn sich erhoffte positive Wirkungen nicht einstellen; denn dadurch werden wichtige Erkenntnisse erlangt und Unsicherheit verringert. Viele klinische Forschungsarbeiten sind gut und werden ständig besser, weil sie sich an den Standards für Design und Berichterstattung ausrichten. Dennoch wird schlechte und überflüssige Forschung weiterhin aus verschiedenen Gründen durchgeführt und veröffentlicht.

### 5.1 Gute Forschung

Ein Schlaganfall ist eine der häufigsten Ursachen von Tod und Langzeit-Invalidität. Die Todesrate liegt zwischen einem und zwei von sechs Patienten bei einem ersten Schlaganfall, ansteigend auf vier von sechs bei nachfolgenden Schlaganfällen, von denen die meisten innerhalb eines Jahres auftreten und denselben Gehirnbereich betreffen. Eine der zugrunde liegenden Ursachen eines Schlaganfalls ist die Verengung (Stenose) der Halsschlagader, die das Gehirn mit Blut versorgt. Das fetthaltige Material, das die Innenwand der

Halsschlagader überzieht, löst sich manchmal und verstopft kleinere arterielle Gefäße und verursacht dadurch einen Schlaganfall. In den 50er Jahren haben Chirurgen damit begonnen eine Operation anzuwenden, die als Carotis-(Halsschlagader)-Endarterektomie bekannt ist, um die fetthaltigen Ablagerungen zu entfernen. Die Hoffnung bestand darin, dass die Operation das Risiko eines Schlaganfalls verringern würde. Jedoch besteht bei jeder Operation ein gewisses Risiko von Komplikationen durch den chirurgischen Eingriff an sich.

Obwohl sich die Halsschlagader-Endarterektomie zunehmender Beliebtheit erfreute, wurden erst in den 80er Jahren randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt, um die Risiken und Vorteile eines chirurgischen Eingriffs zu bewerten. Natürlich wäre dieses Wissen für die Patienten und deren Ärzte von großer Bedeutung. Zwei gut aufgebaute Studien – eine in Europa und die andere in Nordamerika – wurden mit Patienten durchgeführt, die schon Symptome einer Halsschlagaderverengung (kleinerer Schlaganfall oder flüchtige schlaganfallähnliche Symptome) hatten, um eine Operation mit der bestmöglichen nicht-chirurgischen Behandlungsmaßnahme zu vergleichen. Mehrere tausend Patienten haben an diesen langfristigen Studien teilgenommen. Die Ergebnisse, die in den 90er Jahren veröffentlicht wurden, zeigten, dass eine Operation das Schlaganfall- oder Todesrisiko verringern kann, dass aber der Nutzen von dem Grad der Verengung der Halsschlagader abhängt. Patienten mit verhältnismäßig geringen Zeichen einer Verengung hatten alles in allem durch eine Operation, die selbst einen Schlaganfall auslösen kann, einen Nachteil. Diese wichtigen Ergebnisse hatten direkte Auswirkungen für die klinische Praxis (70), (71).

Ein anderes bedeutendes Beispiel für gute Forschung betrifft schwangere Frauen. Weltweit sterben ca. 600.000 Frauen jährlich an Komplikationen der Schwangerschaft. Die meisten dieser Todesfälle treten in Entwicklungsländern im Rahmen von Krampfanfällen auf, die bei einer Schwangerschaft auftreten können. Dieser Zustand ist als Eklampsie bekannt. Eklampsie ist eine verheerende Krankheit, die sowohl Mutter als auch Kind töten kann. Frauen mit der Prädisposition – Präeklampsie – haben einen hohen Blutdruck und Eiweiß in ihrem Urin.

Im Jahr 1995 hat die Forschung gezeigt, dass Injektionen mit Magnesiumsulfat, einem einfachen und billigen Medikament, wiederkehrende Krämpfe bei Frauen mit Eklampsie verhindern konnten (s. Kap. 6). Dieselbe Studie hat auch gezeigt, dass Magnesiumsulfat für das Verhindern der Krämpfe besser geeignet ist als andere handelsübliche krampflösende Medikamente. Daher wussten die Forscher, dass es wichtig war herauszufinden, ob Magnesiumsulfat auch Krämpfe bei Frauen mit Präeklampsie verhindern kann. Die Magpie-Studie, die entwickelt wurde, um diese Frage zu beantworten, war eine bedeutende Leistung; es wurden mehr als 10.000 schwangere Frauen mit Präeklampsie in 33 Ländern einbezogen. Zusätzlich zu der üblichen medizinischen

Versorgung erhielt die eine Hälfte der Frauen eine Magnesiumsulfat-Injektion, die andere Hälfte ein Placebo (ein Pseudomedikament). Die Magpie-Studie lieferte klare und überzeugende Ergebnisse. Sie zeigte, dass Magnesiumsulfat das Krampfrisiko mehr als halbierte. Außerdem zeigte sie, dass das Mortalitätsrisiko der Mutter verringert werden konnte, auch wenn die Behandlung offensichtlich nicht das Mortalitätsrisiko des Babys reduzierte. Und abgesehen von geringfügigen Nebenwirkungen schien Magnesiumsulfat weder der Mutter noch dem Baby zu schaden (72), (73).

Die Ergebnisse guter Forschung stellen auch eine große Veränderung für das Leben von Kindern dar, die an HIV (human immunodeficiency virus), der Ursache von AIDS, erkrankt sind. Über 1.000 Kinder sterben täglich an HIV und AIDS-bedingten Krankheiten auf der Welt. Bakterielle Infektionen wie z. B. die Lungenentzündung, die wegen des geschwächten Immunsystems der Kinder auftreten, sind eine verbreitete Todesursache. Co-Trimoxazol ist ein leicht verfügbares kostengünstiges Antibiotikum, das seit vielen Jahren verwendet wird, um Kinder und Erwachsene mit Infektionen im Thoraxbereich (Brustkorb), die nicht mit AIDS in Verbindung stehen, zu behandeln. Studien mit Erwachsenen, die an HIV erkrankt sind, haben auch gezeigt, dass das Medikament andere Komplikationen durch bakterielle Infektionen verringern kann (74).

### Meine Erfahrung mit Magpie

„Ich habe mich wirklich gefreut, Teil einer so wichtigen Studie zu sein. Ich habe in der 32. Woche Ödeme entwickelt, die zunehmend stärker wurden, bis bei mir schließlich die Diagnose Präeklampsie gestellt wurde und ich in der 38. Woche ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Mein Baby wurde per Kaiserschnitt geboren, und glücklicherweise haben wir beide uns wieder vollständig erholt. Präeklampsie ist eine beängstigende Erkrankung, und ich hoffe wirklich, dass die Studienergebnisse Frauen wie mir helfen werden.“

Clair Giles, Teilnehmerin der Magpie Studie.

*MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, May 31, 2002.*

Als vorläufige Daten zeigten, dass die Infektionen bei Kindern mit HIV auch möglicherweise reduziert werden könnten, hat sich eine Gruppe britischer Wissenschaftler mit Kollegen in Sambia getroffen, um die Wirksamkeit von Co-Trimoxazol als vorbeugendes Medikament in einer großen Studie in diesem Land zu testen. Die Studie, die 2001 begann und ca. zwei Jahre dauerte, verglich das Antibiotikum mit einem Placebo bei mehr als 500 Kindern. Die Ergebnisse wurden früher als erwartet deutlich, als sich zeigte, dass das Medikament die AIDS-abhängigen Todesfälle um 43 % und die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung um 23 % senkte. An diesem Punkt veranlasste das unabhängige Studien-Komitee, die Studie zu stoppen. Als unmittelbare Kon-

sequenz erhielten alle Kinder in der Studie Co-Trimoxazol als Teil einer Initiative der sambischen Regierung. Eine weiter reichende Konsequenz war, dass die World Health Organisation und UNICEF sofort ihre Empfehlungen zu effektiven Medikamenten bei Kindern mit HIV änderten (75), (76).

## 5.2 Schlechte Forschung

Bedauerlicherweise ist Forschung nicht immer gut oder relevant. Nehmen wir das Beispiel einer qualvollen Krankheit bekannt als Dyskinesia Tarda (langsame motorische Störung). Dabei handelt es sich um eine ernsthafte Nebenwirkung der Langzeiteinnahme von Neuroleptika (Antipsychopharmaka), die bei psychiatrischen Störungen verordnet werden, insbesondere bei Schizophrenie. Die auffälligsten Merkmale der Dyskinesia Tarda sind sich wiederholende unfreiwillige Bewegungen des Mundes und des Gesichts, – Grimassenschneiden, Schmatzen, häufiges Zungeherausstrecken, Mundspitzen oder Backenaufblasen. Manchmal ist das begleitet von Zuckungen der Hände und Füße. Einer von fünf Patienten, die ein Neuroleptikum länger als drei Monate einnehmen, bekommt diese Nebenwirkungen.

In den 90er Jahren hat eine Wissenschaftlergruppe damit begonnen, systematisch die Behandlungen bei Dyskinesia Tarda zu untersuchen, die während der vorausgegangenen 30 Jahre angewendet worden waren. Im Jahre 1996 schrieben sie, dass sie ziemlich überrascht waren, über 500 randomisierte kontrollierte Studien gefunden zu haben, die 90 verschiedene medikamentöse Behandlungen beinhalteten. Dennoch hatte keine dieser Studien irgendwelche brauchbaren Daten geliefert. Einige der Studien hatten eine zu geringe Patientenzahl eingeschlossen, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen; bei anderen war die Dauer der Einnahme so kurz, dass sie bedeutungslos geblieben sind (77).

Die gleiche Forschergruppe ging dazu über, einen umfassenden Überblick über Inhalt und Qualität von kontrollierten Studien zu veröffentlichen, die für die Behandlung von Schizophrenie im Allgemeinen relevant waren. Sie überprüften 2000 Studien und waren über das, was sie herausfanden, enttäuscht. Über die Jahre hinweg haben Medikamente natürlich die Aussichten für Menschen mit Schizophrenie in mancher Hinsicht verbessert. Beispielsweise können jetzt die meisten Patienten zuhause oder in der Gemeinschaft leben. Dennoch wurden sogar in den 90er Jahren (und auch noch heute) die meisten Medikamentenstudien unter stationären Bedingungen durchgeführt, so dass ihre Relevanz für ambulante Behandlungen unsicher ist. Zudem war erstaunlich, dass die Behandlungsergebnisse immer mit unterschiedlichen Methoden ausgewertet wurden. Die Wissenschaftler fanden, dass für die Bewertung von über 600 Behandlungen – meist medikamentöse Therapien, aber auch Psychotherapien – in den Studien 640 verschiedene Mess-Skalen angewendet wurden. Von diesen Mess-Skalen wurden 369 nur ein einziges Mal

eingesetzt. Der Vergleich der Ergebnisse von verschiedenen Studien war dadurch extrem erschwert, und die Resultate waren durch Ärzte oder Patienten so gut wie nicht interpretierbar. Neben einem ganzen Katalog anderer Probleme fanden die Wissenschaftler viele Studien, die zu klein waren oder zu kurze Beobachtungszeiten aufwiesen, um brauchbare Aussagen zu liefern. Behandlungen mit neuen Arzneimitteln wurden oft mit Therapien verglichen, die für ihre Nebenwirkungen bekannt waren – ein eindeutig fehlerhafter Untersuchungsansatz, wenn der Vergleich nicht verblindet durchgeführt wird. Die Autoren dieser Übersichtsarbeit zogen die Schlussfolgerung, dass ein halbes Jahrhundert lang Studien von begrenzter Qualität und begrenztem klinischem Nutzen durchgeführt wurden, die ein großes Betätigungsfeld für gut geplante, ordentlich durchgeführte und kompetent aufgearbeitete und übermittelte Studien hinterlassen haben (78).

### Besser informiert sein

„Selbst wenn Daten für die Wirksamkeit von Maßnahmen fehlen oder von schlechter Qualität sind, ist es wichtig, Nihilismus zu vermeiden. Durch die Anfertigung von systematischen Übersichtsarbeiten und Hervorhebung qualitativ hochwertiger Daten, die existieren – oder auch nicht – werden die Kliniker, Forscher, Entscheidungsträger und Patienten zumindest besser informiert sein.“

*Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. Lancet 1996; 347; 1696–7.*

Die Bedeutung der Auswertung patientenrelevanter Ergebnisse wurde – in einer sehr negativen Weise – in frühen Studien zur epiduralen Analgesie deutlich, die bei Frauen zur Schmerzlinderung während der Wehen angewendet wurde. In den 90er Jahren verglichen Wissenschaftler in kontrollierten Studien die epidurale Analgesie mit nicht-epiduraler Analgesie. Sie schätzten, dass offensichtlich weniger als 600 Frauen an einigermaßen fehlerfreien Studien teilgenommen haben, obwohl Millionen Frauen eine epidurale Blockade in den vorausgegangenen 20 Jahren angeboten wurde. Dazu identifizierten sie neun vergleichende Studien, die überzeugend analysiert werden konnten. Die Vergleiche wurden in der Regel durch Messung von Hormonspiegeln oder von anderen Substanzen durchgeführt, von denen man glaubte, dass sie den Stress während der Wehen widerspiegelten. Folgen für die Babys waren ebenfalls ein wichtiger Gesichtspunkt. Nur in zwei der Studien wurden vergleichende Untersuchungen über die von den Frauen selbst berichteten Schmerzen durchgeführt. Mit anderen Worten, die Studienleiter haben weitgehend Folgen nicht beachtet, die mit Sicherheit von extremer Bedeutung waren – ob die Schmerzen der Frauen gelindert wurden oder nicht (79).

In Kapitel 3 haben wir erklärt, wie eine selektive Berichterstattung von Forschungsergebnissen zu einem schwerwiegenden Bias führen kann. Einige

„negative“ Studien werden total unterschlagen, wenn die Ergebnisse nicht den Erwartungen der Forscher oder Geldgeber entsprechen. Diese Studien verschwinden spurlos ohne einen veröffentlichten Bericht, der das vermittelt, was diese Studien aussagen. Ein weiteres Problem betrifft die selektive Berichterstattung von Ergebnissen innerhalb publizierter Studien – dazu werden einige der Resultate ausgeschlossen, weil sie die Interpretation des Studienleiters oder des Geldgebers über die Folgen der geprüften Behandlungen nicht untermauern. Das ist nicht zu rechtfertigen. Warum ist aber das als Bias einzustufende Zurückhalten von Forschungsberichten so wichtig?

2004 hat eine Forschergruppe über die erste gründliche Bewertung dieser Art von Übermittlungsbias berichtet (80). Sie überprüften über 100 randomisierte Studien, von denen sie Kopien der Studienpläne, bekannt als Protokolle, und aller Protokollergänzungen erhalten konnten. Dadurch wussten sie, welche Ergebnisparameter die Studienleiter bewerten wollten. Dann sahen sie sich die Veröffentlichungen eben dieser Studien an und waren erstaunt, was sie entdeckten. Sie fanden unvollständige Berichte über die Hälfte der Ergebnisse, die sich auf die nützlichen Behandlungseffekte bezogen und über zwei Drittel von jenen, die einen Bezug zu den schädlichen Therapiefolgen hatten.

Sie gingen dieser Forschungsarbeit nach, indem sie Fragebögen an die Studienleiter verschickten, um über die nicht berichteten Ergebnisse Auskunft zu bekommen. Weniger als die Hälfte der Angeschriebenen antwortete. Von diesen leugnete die überzeugende Mehrheit anfangs die Existenz der fehlenden Resultate, obwohl es unwiderlegbare Beweise gab, dass sie zu Beginn der Forschungsarbeit existiert hatten – sie waren in den Protokollen erwähnt worden und manchmal sogar im Methodenteil der veröffentlichten Arbeit. Um diese schlechten Sitten auszumerzen, forderten Wissenschaftler die Registrierung aller geplanten Studien und die Möglichkeit zur öffentlichen Einsichtnahme der Studienprotokolle.

### **Die Auswirkungen schlechter Forschung**

„Von Bias behaftete Ergebnisberichterstattung potenziert die selektierte Publikation von ganzen Studien und hat weit reichende Auswirkungen. Sie vergrößert das Überwiegen zweifelhafter Ergebnisse, und deshalb werden Übersichtsarbeiten zur vorhandenen Literatur dazu tendieren, die Effekte von Maßnahmen zu überschätzen. Die ungünstigste Situation für Patienten, Gesundheitsexperten und Entscheidungsträger tritt ein, wenn nutzlose oder schädliche Interventionen gefördert werden; es entsteht aber auch ein Problem, wenn kostspielige Therapien, von denen man glaubt, sie seien besser als billigere Alternativen, diesen nicht wirklich überlegen sind.“

*Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. Journal of the American Medical Association 2005; 291: 2457-65.*

### 5.3 Überflüssige Forschung

Einige Forschung liegt zwischen gut und schlecht – sie ist schlicht überflüssig. Ein Beispiel dafür betrifft Frühgeburten. Wenn Babys zu früh geboren werden, kann es sein, dass ihre Lungen unterentwickelt sind, was mit dem Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen wie dem „respiratory distress syndrome“ (RDS) einhergeht. In den frühen 80er Jahren gab es überwältigende Daten darüber, dass durch die Gabe von Steroiden an schwangere Frauen mit Frühgeburtsrisiko die Häufigkeit von RDS und Tod der Neugeborenen reduziert werden konnte. Dennoch wurden über die folgenden zehn Jahre weiterhin Studien durchgeführt, in denen Steroide mit Placebos oder keiner Behandlung verglichen wurden. Wenn die Ergebnisse von früheren Studien systematisch überprüft worden wären und mit der Technik der Metaanalyse (s. Kap. 3) kombiniert worden wären, wären wahrscheinlich viele der späteren Studien nicht begonnen worden – die zusammengeführten Daten hätten gezeigt, dass es einfach keinen Bedarf dafür gab.

Wir erwähnten ein anderes Beispiel von überflüssiger Forschung in Kapitel 1, wiederum nur durchgeführt, weil die Ergebnisse von vorausgegangenen Studien nicht zusammengefasst und analysiert worden waren. Die Behandlungsmaßnahme war das Medikament Nimodipin, das bei Schlaganfallpatienten getestet wurde, um das Ausmaß von Hirnschäden zu reduzieren. Bei diesem Beispiel waren die Ergebnisse von Tierversuchen niemals systematisch aufgearbeitet und ordentlich untersucht worden. Als man dieses Versäumnis nachholte, kamen Probleme wie eine fehlende Randomisation oder eine fehlende Verblindung bei der Auswertung der Resultate zu Tage. Die „ermutigenden“ Ergebnisse, die aus Tierversuchen berichtet wurden und Grundlage der Studien bei Schlaganfallpatienten waren, stellten sich als schlichtweg nicht vorhanden heraus (81).

Ein weiteres Beispiel für überflüssige Forschung betrifft Patienten, die sich einer Darmoperation unterzogen haben. 1969 wurde eine Studie durchgeführt, um festzustellen, ob durch den Einsatz von Antibiotika – verglichen mit Placebos (Scheinpräparat) – das postoperative Todesrisiko reduziert werden kann. Es war eine kleine Studie, deren Ergebnisse nicht überzeugend waren. Weitere Studien wurden in den 70er Jahren durchgeführt, um diese Unsicherheit zu reduzieren. Mit Zunahme der Daten wurde Mitte der 70er Jahre klar, dass Antibiotika in der Tat das Todesrisiko nach der Operation vermindern. Dennoch wurden während der 80er Jahre weiterhin Studien mit exakt der gleichen Fragestellung von Ethikkommissionen befürwortet und von den Forschern durchgeführt. Als Folge davon wurde der Hälfte der Patienten in diesen späteren Studien eine Behandlung vorenthalten, obwohl diese Therapie bereits gezeigt hatte, dass sie das postoperative Sterberisiko reduziert. Wie konnte das geschehen? Die wahrscheinlichste Erklärung ist, dass die für die später durchgeführten Studien verantwortlichen Wissenschaftler die zusammenge-

tragenen Daten vorher nicht systematisch bearbeitet haben oder die neuen Forschungsergebnisse nicht im Zusammenhang mit einem aktualisierten Überblick von allen relevanten Daten dargelegt haben. Es ist klar, dass die Ethikkommissionen die Wissenschaftler dazu nicht aufgefordert hatten, bevor sie der Durchführung der neuen Studien zustimmten. Mit anderen Worten, weder Forscher noch Ethikkommissionen hatten dem Patienteninteresse Vorrang gegeben (82).

### **Key Points**

- Überflüssige Forschung ist Verschwendung von Zeit, Mühe, Geld und anderen Ressourcen.
- Neue Forschung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn ein aktualisierter Überblick über die vorausgegangenen Forschungsarbeiten den Bedarf bestätigt.
- Daten aus neuen Forschungsarbeiten sollten benutzt werden, um Übersichtsarbeiten zu allen relevanten Ergebnissen zu aktualisieren.

## 6 Weniger Forschung, bessere Forschung und Forschung aus richtigen Beweggründen

Vor einigen Jahren trug ein Editorial im *British Medical Journal* einen spannenden Titel: „Der Skandal von armseliger medizinischer Forschung (83).“ Der Autor forderte weniger Forschung, bessere Forschung und Forschung, die aus den richtigen Beweggründen gemacht wird. In früheren Kapiteln haben wir die Punkte angesprochen, die ihn ärgerten.

### 6.1 Weniger Forschung

Für die meisten Organisationen, die biomedizinische Forschung unterstützen, und die meisten Forscher ist das erklärte Ziel einfach: einen Beitrag an Informationen zu leisten, um die Gesundheit der Menschheit zu verbessern. Aber wie viele dieser Millionen von biomedizinischen Forschungsberichten, die jedes Jahr veröffentlicht werden, leisten wirklich einen brauchbaren Beitrag zu dieser ehrenwerten Aufgabe?

#### Ein Berg an Informationen

„Über zwei Millionen Artikel werden jährlich in der biomedizinischen Literatur in über 20.000 Journals veröffentlicht – buchstäblich ein kleiner Berg an Informationen ... Gestapelt würden sie [die Artikel] einen 500 Meter hohen Berg ergeben.“

*Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers I, Altman CD, eds. Systematic reviews. London: BMJ Books, 1995.*

Wissenschaftler in Bristol entschlossen sich, eine fundamentale Frage aufzuwerfen: In welchem Maß sind Fragen für Patienten mit Osteoarthritis des Knies und für die sie betreuenden Kliniker von Bedeutung, die sich in der Forschung zu dieser Krankheit widerspiegeln? (84) Zu Beginn bildeten sie jeweils vier Fokusgruppen – Patienten, Rheumatologen, Physiotherapeuten und Allgemeinärzte. Diese Gruppen machten einstimmig deutlich, dass sie keine weiteren Studien mehr wollten, die von pharmazeutischen Firmen gesponsert werden, um noch einmal ein anderes non-steroidales entzündungshemmendes Medikament (die Medikamentengruppe, die z. B. Ibuprofen einschließt) gegenüber einem Placebo (Scheinmedikament) zu vergleichen. Anstelle von Medikamentenstudien wollten die Teilnehmer der Fokusgruppen eine strenge Auswertung von Physiotherapie und Chirurgie und eine Beurteilung der erzieherischen Maßnahmen und Strategien zur Problembewältigung, die für die Patienten hilfreich sein könnten, um mit dieser chronischen stark beeinträchtigenden und oft schmerzhaften Krankheit besser fertig zu werden. Natürlich bieten diese Formen von Behandlung und Management viel weniger Spielraum für eine kommerzielle Ausnutzung als Medikamente und werden deshalb zu oft ignoriert.

Viele andere Bereiche der therapeutischen Forschung würden, wenn sie auf diese Weise ausgewertet würden, ähnliche Missverhältnisse aufzeigen zwischen den Fragen nach Behandlungseffekten, die für die Patienten und Kliniker von Bedeutung sind, und jenen, die die Forscher bearbeiten wollen. Andere Beispiele (85), (86), (87) lassen uns vermuten, dass solche Diskrepanzen eher die Regel als die Ausnahme sind. Geringfügige Veränderungen in der Medikamentenzusammensetzung führen selten dazu, dass die Arzneimittel wirklich neue nützlichere Effekte haben, dennoch beherrscht diese Art von Studien die Forschung über Behandlungen von Arthritis und anderen Beschwerden. Was für eine Verschwendung von Ressourcen!

Es ist klar, dass diese Situation unbefriedigend ist, aber wie ist es dazu gekommen? Ein Grund ist, dass das, was von Wissenschaftlern erforscht wird, durch externe Faktoren verzerrt wird (88). Die pharmazeutische Industrie beispielsweise betreibt Forschung für ihr Hauptanliegen – der vorrangigen Verantwortung ihren Aktionären gegenüber nachzukommen, nicht gegenüber den Patienten und Klinikern. Die Geschäfte werden von großen Märkten vorangetrieben – wie beispielsweise von Frauen, die sich fragen, ob sie eine Hormonersatztherapie anwenden sollen, oder von Menschen, die deprimiert, ängstlich oder unglücklich sind oder die mit Schmerzen leben. Dennoch hat in den letzten Jahrzehnten dieser durch Geschäftsinteressen geleitete Ansatz nur sehr selten zu wichtigen neuen Behandlungen geführt, nicht einmal für „Massenmarkt“-Krankheiten. Vielmehr hat die Industrie innerhalb von Medikamentengruppen viele sehr ähnliche Präparate hergestellt – so genannte „me too“-Medikamente. Das erinnert an die Zeit, als das einzig verfügbare Brot in Supermärkten eine endlose Variation von weißen geschnittenen Brot-

laiben war. Da verwundert es kaum, dass die pharmazeutische Industrie mehr für Marketing als für Forschung ausgibt.

Aber wie überzeugt die Industrie die Medikamente verordnenden Ärzte davon, diese neuen Produkte eher zu verwenden als die schon existierenden billigeren Alternativprodukte?

Eine übliche Strategie ist, zahlreiche kleine Forschungsprojekte in Auftrag zu geben, die zeigen sollen, dass die neuen Medikamente besser sind als gar keine Verabreichung von Arzneimitteln, während man keine Forschung betreibt, um herauszufinden, ob die neuen Medikamente besser sind als die schon vorhandenen. Bedauerlicherweise hat die Industrie kaum Schwierigkeiten, Ärzte zu finden, die bereit sind, ihre Patienten in dieses nutzlose Unterfangen aufzunehmen. Und oft sind es dieselben Ärzte, die dann für diese Produkte werben, die auf diese Weise untersucht wurden (89). Die Behörde für die Zulassung von Arzneimitteln verschärft das Problem oft noch dadurch, dass sie darauf besteht, dass neue Arzneimittel mit Placebos verglichen werden sollten, statt mit schon vorhandenen effektiven Behandlungen.

#### **Die Wirkung von Me-Too-Medikamenten in Kanada**

„In der Zeit zwischen 1996 und 2003 wurde in British Kolumbien der Hauptanstieg (80 %) bei den Ausgaben für Medikamente darauf zurückgeführt, dass neue patentierte Arzneimittel zur Anwendung kamen, die keine wesentlichen Verbesserungen im Vergleich zu weniger teuren Alternativpräparaten boten, die schon vor 1990 zur Verfügung standen. Die steigenden Kosten durch diese „Nachahmer-Medikamente“ zu Preisen, die weit über die der lange erprobten Konkurrenzprodukte hinausgehen, bedürfen einer sorgfältigen Überprüfung. Die Einführung von Preisfestsetzungen bei Medikamenten, wie es in Neuseeland praktiziert wird, könnte Einsparungen ermöglichen, die dann anderen Bedürfnissen im Gesundheitswesen zugeleitet werden könnten. Beispielsweise hätten in British Kolumbien \$ 350 Millionen Dollar (26 % der Gesamtausgaben für verschreibungspflichtige Medikamente) gespart werden können, wenn die Hälfte der Nachahmer-Arzneien, die 2003 konsumiert worden sind, vom Preis her mit den älteren Alternativpräparaten hätten konkurrieren können. Diese Einsparung könnte die Gehälter von mehr als 1000 neuen Ärzten einbringen.

Gesetzt den Fall, dass die Liste von den Top 20 Arzneien, die weltweit im Handel sind, auch die kürzlich patentierten Versionen von Arzneimitteln in längst etablierten Kategorien einschließt ... dann würden wahrscheinlich die Nachahmer-Arzneien den Ausgabentrend in den meisten hoch entwickelten Industrieländern dominieren.“

*Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. ‚Breakthrough‘ drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. British Medical Journal 2005; 331: 815–6.*

Kommentare in angesehenen medizinischen Journals wie *The Lancet* (90) haben die Aufmerksamkeit auf die widernatürlichen Anreize, von denen sich

einige der in der klinischen Forschung tätigen Wissenschaftler leiten lassen, und auf das zunehmend fragwürdige Verhältnis zwischen Universitäten und der Industrie gerichtet. Der Verfasser eines Editorials im *New England Journal of Medicine* (91) fragte frei heraus „Steht die akademische Medizin zum Ausverkauf an?“

Jedoch sind kommerzielle Prioritäten nicht die einzigen widernatürlichen Einflüsse auf die biomedizinische Forschung, die die Interessen der Patienten missachten. Viele Menschen innerhalb der Universitäten und Forschungsförderorganisationen glauben, dass Gesundheitsverbesserungen am ehesten darauf zurückzuführen sind, dass man grundlegende Krankheitsmechanismen entschlüsselt. Deshalb forschen sie in Laboratorien und mit Tieren. Obwohl solche Basisforschung zweifellos notwendig ist, gibt es nur wenige Daten dafür, diesen systematischen Fehler (Bias) gegenüber Forschung zu unterstützen (92), (93). Die Konsequenz war jedoch, dass es zu einer massiven Ausschüttung von Laborforschung kam, die aber nicht angemessen bewertet wurde, um ihre Relevanz für die Patienten erkennen zu können.

### **Knifflig, fragwürdig und betrogen?**

Als zwei Wissenschaftler einen heiteren Artikel für eine Weihnachtsausgabe des *British Medical Journal* schrieben, erfanden sie eine Firma mit dem Namen HARLOT plc, die eine Reihe von Leistungen für Studiensponsoren anzubieten hatte. Zum Beispiel:

„Wir können positive Ergebnisse für die Hersteller von raffinierten Arzneien und Geräten garantieren, die sich bemühen ihre Marktanteile zu vergrößern, für Vereinigungen von Gesundheitsexperten, die die Nachfrage nach ihren unnötigen diagnostischen und therapeutischen Diensten steigern wollen und für lokale und nationale Gesundheitsbehörden, die versuchen eine irrationale Selbstbedienungs-Gesundheitspolitik einzurichten ... für raffinierte „me too“ Arzneien ... solange Ihre „me too“ Arznei nicht weit schlechter ist als ein Schluck dreifach destillierten Wassers, kann [unser E-Zee-Me-Too Protokollteam] Ihnen eine positive Studie garantieren.“

Zu ihrer Überraschung erhielten die Autoren einige offensichtlich ernst gemeinte Anfragen zu dem erstaunlichen HARLOT plc Portfolio.

*Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: An amalgamation of the world's two oldest professions. British Medical Journal 2003; 327: 1442-5.*

Ein Grund für diese verdrehte Darstellung ist der Medienrummel um die erhofften klinischen Fortschritte, die die Basisforschung eventuell bieten kann. 50 Jahre nach der Entschlüsselung der DNA-Struktur beispielsweise sind die leeren Behauptungen über potentielle Vorteile für die Gesundheitsversorgung ziemlich lautstark. Jedoch ist die Beobachtung eines Genetikers bezeichnend, „über 20 Jahre haben Genetiker ein ganzes Bündel von Versprechungen abgegeben über das, was sie erreichen werden. Nur wenig davon wurde erfüllt,

und einiges wird nie erfüllt werden (94).“ Es gibt keine Chance, in verantwortungsvoller Weise den Bedarf an gut geplanter Forschung an Patienten zu umgehen, um die therapeutischen Theorien zu untersuchen, die von Basisforschung abgeleitet werden. Allzu oft werden solche Theorien niemals bis zum Ende verfolgt, um feststellen zu können, ob sie in irgendeiner Weise für die Patienten relevant sind. Mehr als ein Jahrzehnt nachdem Forscher den genetischen Defekt identifiziert haben, der zur Zystischen Fibrose führt, fragen die Menschen mit dieser Krankheit immer noch, wann sie den Gewinn für ihre Gesundheit sehen, der aus dieser Entdeckung resultiert (s. Kap. 2).

## 6.2 Bessere Forschung

Auch wenn Forschung für Patienten von Bedeutung zu sein scheint, zeigt es sich, dass Wissenschaftler oft die Belange der Patienten nicht beachten, wenn sie ihre Studien planen. In einem eindrucksvollen Szenario wurden Lungenspezialisten gebeten, sich selbst in die Position eines Patienten mit Lungenkrebs zu versetzen und sich zu überlegen, ob sie einer Teilnahme an jeder einzelnen von den insgesamt sechs geplanten Lungenkrebsstudien zustimmen würden, wenn sie dafür jeweils als Patienten in Frage kämen. Zwischen 36 und 89 Prozent von ihnen sagten, dass sie nicht teilnehmen würden – vermutlich weil die Ärzte nicht glaubten, dass die Fragen, auf die in dieser Forschungsarbeit eingegangen werden sollte, wichtig genug waren (95).

In ganz ähnlicher Weise sind in klinischen Studien zur Psoriasis – eine chronische und beeinträchtigende Hauterkrankung, von der ungefähr zwei von 100 Menschen in UK betroffen sind – die Interessen der Patienten nur sehr unzureichend vertreten gewesen. Die Psoriasis Gesellschaft hat festgestellt, dass die Wissenschaftler darauf bestanden, ein System für die Bewertung der Ergebnisse verschiedener Therapien zu verwenden, das sich in vielen Studien als anzweifelbar erwiesen hat. Einer seiner Schwachpunkte ist, dass sich das Bewertungssystem auf Messwerte wie die Gesamtfläche der betroffenen Haut und die Breite der Läsionen konzentriert, während die Patienten verständlicherweise mehr beeinträchtigt sind durch Läsionen im Gesicht, an den Handflächen und Fußsohlen und an den Genitalien (96).

Hat sich also irgendetwas verbessert in den zehn Jahren, nachdem der Leitartikel im *British Medical Journal* die Aufmerksamkeit auf den Skandal über die armselige medizinische Forschung gelenkt hat? Glücklicherweise ja. Angeregt durch Gutachten, die die schlechte Qualität vieler Berichte über klinische Studien aufdeckten, wurden Standards für Forschungsberichte entwickelt und angewendet (s. Kap. 3). Solche Standards machen z. B. deutlich, wie viele Patienten gebeten wurden, an einer Studie teilzunehmen, und wie viele das Angebot ablehnten, und sie ordnen die Ergebnisse den Behandlungsgruppen zu, die zu Anfang der Studie ausgewählt wurden [Intent to treat Prinzip]. Dennoch

bleibt ein weiter Weg hin zur Verbesserung von: a) der Auswahl der Fragen, über die geforscht werden soll; b) der Art, wie diese Fragen formuliert werden, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse auch wirklich jene sind, die für die Patienten wichtig sind; und c) der Information, die den Patienten zugänglich gemacht wird.

Nachträglich begannen einige Forscher zu realisieren, wie wichtig die Zusammenarbeit mit den Patienten, dem Pflegepersonal und der Öffentlichkeit ist, um etwas über deren Erfahrungen mit Krankheit und Gesundheitsversorgung herauszufinden. Sozialwissenschaftler sind in zunehmendem Maß wesentliche Mitglieder von Forschungsteams, die Behandlungen untersuchen. Als Folge davon wurden offizielle Methoden zur Erforschung dieser Krankheitsaspekte entwickelt. Neue Wege zur Einbeziehung dieser Daten in die traditionelle Vorgehensweise werden eingeführt. Wenn Patienten gebeten werden, sich klinischen Studien anzuschließen, bei denen die Fragen in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern entwickelt wurden, ist es viel wahrscheinlicher, dass sie tatsächlich dem Bedarf zur Verringerung von Unsicherheit dienen (97), (98), (99), (100), (101), (102).

### **Psoriasis-Patienten – mit Forschung schlecht bedient**

„Nur wenige Studien haben einen Vergleich verschiedener Behandlungsoptionen einbezogen oder schenken der Langzeitentwicklung Beachtung. Die Laufzeit der Studien ist unverhältnismäßig kurz und dadurch nicht überzeugend bei einer Krankheit von fast lebenslanger Dauer. Zuverlässig scheinen wir nur zu wissen, dass unsere Behandlungsmaßnahmen besser sind als gar nichts. Die Wissenschaftler haben auf eindrucksvolle Weise die Erfahrung, die Sichtweise, die Präferenzen oder die Zufriedenheit der Patienten komplett ignoriert.“

*Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. Delivering quality in the NHS 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp 53–56.*

Um die Durchführbarkeit und Akzeptanz einer geplanten Studie festzustellen, können Vorstudien mit Patientengruppen nützlich sein. Solche Studien können Mängel in der Studienplanung aufdecken oder dazu beitragen Ergebnisse zu definieren, die von größerer Relevanz sind, oder sogar darauf hindeuten, dass das Konzept falsch ist. Dadurch kann man eine Menge Zeit, Geld und Enttäuschung sparen. Die Vorbereitungsarbeit für eine klinische Studie bei Männern mit lokalisierendem Prostatakrebs (s. Kap. 7) erteilte uns einige interessante Lektionen. Die Vorstudien machten deutlich, dass eine Verbesserung des Studiendesigns durch eine sorgfältig überlegte Begriffswahl bei der Aufklärung der Patienten über den Zweck der Studie und die Therapiemöglichkeiten durch die Kliniker erforderlich war. Wenn sich der Krebs noch nicht über die Prostata hinaus ausgebreitet hat, erhebt sich die Frage, ob man die Patienten nur regelmäßig zur Kontrolle einbestellt, einen chirurgischen Eingriff vornimmt

oder Strahlentherapie empfiehlt. Studien haben gezeigt, dass viele ältere Männer, die wegen Herzerkrankungen, Schlaganfall oder aus anderen Gründen gestorben sind, gelegentlich zusätzlich einen lokalisierten Prostatakrebs hatten, der niemals ihre Gesundheit beeinträchtigt hat. Die Vorarbeit zu der Studie hat jedoch aufgedeckt, dass die Kliniker eindeutig Schwierigkeiten hatten, über die Problematik bei der Einschätzung des Wertes einer Behandlung dieser symptomfreien Erkrankung zu diskutieren. Ähnlich zögernd zeigten sie sich bei der entsprechenden Beschreibung der Behandlungsmöglichkeiten.

Die Kliniker haben außerdem unbewusst Ausdrücke verwendet, die von den Patienten falsch interpretiert wurden. Sie benutzten beispielsweise bei der Beschreibung des Überwachungs-Arms der Studie oft den Begriff „aufmerksames Warten“ („watchful waiting“). Die Patienten neigten dazu, das als keine Behandlung („no treatment“) zu interpretieren – so als ob die Ärzte „beim Sterben zuschauen“ würden („watch while I die“). Die Konsequenz war, dass die Wissenschaftler diesen Ausdruck ersetzten durch „aktives Überwachen“ („active monitoring“) mit einer detaillierten Beschreibung darüber, was das in der Praxis für sie bedeutet. Außerdem haben die Kliniker aus Angst, dieser Studienarm könnte sich als unpopulär erweisen, oft bis zuletzt damit gewartet, darüber zu sprechen. Zudem erzeugten sie unbeabsichtigt Unbehagen bei der Formulierung ihres Hinweises auf eine gute Überlebenschance von mehr als zehn Jahren, was sie folgendermaßen ausdrückten: „die Mehrheit der Männer mit Prostatakrebs wird zehn Jahre später noch am Leben sein“. Das wurde eher negativ interpretiert wie: „einige Männer werden in zehn Jahren tot sein“, anstatt: „die meisten Männer mit Prostatakrebs werden sogar mit der Krankheit alt.“

Folglich führte in der Studie eher die aus den Vorstudien gewonnene Erkenntnis über die Sichtweise der Patienten als die Umsetzung der Ideen der Studiendesigner dazu, dass man einen akzeptablen und anwendbaren Weg fand, die Behandlungsoptionen zu vergleichen. Für eine annehmbare Studie findet man wahrscheinlich in kürzerer Zeit Probanden, und dadurch kann man die guten und schlechten Behandlungsergebnisse schneller für die Patienten und deren Therapeuten identifizieren.

### 6.3 Forschung aus richtigen Beweggründen

Nachdem der Löwenanteil der biomedizinischen Forschungsgelder in Labor- und Tierversuche investiert wird, gibt es nun eine Finanzierungskrise für Forschungsarbeiten, von denen man annimmt, dass sie Daten mit unmittelbarer Relevanz für die Patienten hervorbringen werden (103), (104). Daraus folgt, dass die pharmazeutische Industrie durch ihre finanzielle Macht zuviel Mitspracherecht bei der Entscheidung hat, auf welche Fragen zu den Behandlungseffekten in der Forschungsarbeit eingegangen werden soll. Akademiker und die Institutionen, in denen sie arbeiten, beteiligen sich allzu oft an Stu-

dien, die Fragen bearbeiten, die für das Programm der Industrie von Interesse sind; denn die Industrie kann ihnen eine Menge Geld für jeden einzelnen rekrutierten Patienten zahlen. Manchmal werden diese „Spendengelder“ dazu benutzt, die Mittel der Institutionen aufzubessern, aber nicht selten profitieren auch einzelne Ärzte finanziell davon.

Andere Entlohnungssysteme innerhalb der Universitäten führen auch zu Forschung, die aus falschen Beweggründen heraus betrieben wird. Ein früherer Herausgeber des *New England Journal of Medicine* bemerkte: „multiinstitutionelle klinische Studien von großem Ausmaß bieten in Bezug auf Autorschaft weniger Möglichkeiten als individuelle oder Forschung in kleinen Gruppen (105).“ Die Urheberschaft von wissenschaftlichen Artikeln wird innerhalb der Universitäten sehr hoch eingeschätzt als Voraussetzung für das persönliche akademische Vorwärtkommen und als Maßstab für institutionellen Erfolg und Fortführung der Finanzierung. Als Folge davon betrachten Wissenschaftler und die Institutionen, in denen sie arbeiten, multizentrische kollaborative Forschungsprojekte – die häufig im Namen einer Gruppe veröffentlicht werden – als eine Bedrohung für die individuelle Anerkennung und den Ruhm. Deshalb werden Studien weiterhin von individuellen Forschern und kleinen Gruppen durchgeführt und sind oft nicht groß genug, um verlässliche Ergebnisse hervorzubringen, die für Patienten wichtig sind.

Innerhalb von UK fördert das derzeitige Universitätsmittel-Vergabesystem der Regierung diese Tendenz, wodurch ein System gestärkt wird, das eher akademischen Interessen als Patienteninteressen dient. Ein neurologischer Oberarzt, der sich mehr als die meisten anderen für Schlaganfallpatienten eingesetzt hat, wies bedauernd darauf hin: „die wirkliche Anerkennung für die Idee, die Erstellung des Designs und für die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien geht oft verloren durch die kollektive Autorschaft, wobei es doch notwendig ist, die Beiträge aller, die daran mitgearbeitet haben, anzuerkennen. Ein erfahrenes Mitglied der Universitätsleitung kritisierte mich einst heftig dafür, dass ich nicht häufig genug zitiert würde; aber er hatte als wettbewerbsorientierter Grundlagenwissenschaftler keine Ahnung von meinem Anteil an einer Studie, weil ich „verloren gegangen“ war in der Gruppenautorschaft (106).“

Dieses verzerrte Wissenschaftsprogramm wirft beunruhigende Fragen auf, nicht nur über die Forschung, die gemacht und über die berichtet wird, aber ebenfalls über die Forschung, die überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Die „Opportunitätskosten“ (Mittel, die für einen anderen Einsatz verwendet werden könnten) dieser Tendenz sind substantiell – viele Fragen über die Behandlungseffekte, die zur Verbesserung der Gesundheit gedacht sind, werden nicht in Angriff genommen, weil sie weder den kommerziellen Bereich noch die Universitäten interessieren.

Es gab beispielsweise über fast ein Jahrhundert eine Auseinandersetzung darüber, wie man Eklampsie-Anfälle bei Frauen beherrschen kann – eine le-

bensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation (s. Kap. 5), die verbunden ist mit dem Tod von jährlich etwa 50.000 Frauen. Diese Frage ist aus zwei Gründen kommerziell nicht interessant: a) die meisten Frauen, die an dieser Krankheit sterben, leben in Entwicklungsländern und b) eine der Behandlungen – Magnesiumsulfat, lange Zeit in Epsom Salzen angewendet – bietet keinen Spielraum für kommerziellen Profit. Es bestand wenig akademisches Interesse an dieser Kontroverse, weil sie nur in einer großen internationalen Studie bearbeitet werden kann, was bedeutet, dass die Identität der einzelnen Forscher und Institutionen durch die geteilte Anerkennung nicht in angemessener Weise für die geleistete Arbeit hervorgehoben wird.

Eine Studie, die verschiedene Arzneien zur Beherrschung von Eklampsie-Anfällen miteinander verglich, wurde schließlich in den 90er Jahren öffentlich gefördert durch die UK Overseas Development Administration und die World Health Organisation. Sie zeigt, dass die billigste Arznei erheblich effektiver war als teurere Alternativen (107). Der Studienbericht enthält einen bezeichnenden Kommentar: „Von dem Zeitpunkt, als Magnesiumsulfat erstmals für Frauen mit Eklampsie empfohlen wurde (1906), bis zu der Einführung von Diazepam (1968) erlitten möglicherweise 33 Millionen Frauen einen Eklampsie-Anfall mit drei Millionen Todesfällen. Bis 1987, als Phenytoin eingeführt wurde, hatten möglicherweise weitere neun Millionen Frauen einen Anfall und eine Million starben“. Das zeigt deutlich, dass der Preis für verschobene Forschungsprioritäten in der Tat sehr hoch sein kann.

Manchmal helfen systematische Übersichtsarbeiten von vorhandener Forschung, um Ignoranz über die Auswirkungen von weit verbreiteten Behandlungsmaßnahmen, die von geringem wirtschaftlichem oder akademischem Interesse sind, aufzudecken. Eine solche Übersichtsarbeit untersuchte, ob Steroide, die man Menschen mit Hirnverletzungen als Folge von körperlichem Trauma verabreicht hat, ihre Überlebenschancen vergrößerten oder verringerten. Die abgeschlossene Übersichtsarbeit zeigte, dass es weder in die eine noch in die andere Richtung eindeutig war (108). Der Misserfolg bei der Beseitigung dieser therapeutischen Unsicherheit während der Jahrzehnte, in denen die Behandlung bei Hunderttausenden von Menschen angewendet worden war, forderte viele Menschenleben. Als dann schließlich die notwendige internationale kollaborative Studie über Steroide durchgeführt wurde, enthüllte sie, dass durch die Behandlung wahrscheinlich Tausende von Patienten mit Hirnverletzungen getötet worden waren (109). Dennoch musste sich diese Studie erheblichem Widerstand von Seiten der Industrie und einiger Universitätswissenschaftler stellen. Warum? Sie waren beschäftigt mit kommerziellen Studien, die die Auswirkung von teuren neuen Arzneimitteln – so genannten neuroprotektiven Mitteln – auf Ergebnisparameter von fraglicher Relevanz für die Patienten bestimmen sollten, und sie wollten sich nicht dem Wettbewerb um Studienteilnehmer stellen.

### **Magnesium zur Vermeidung und Behandlung von Eklampsie**

„Vor sieben Jahren zeigte eine Studie, die von einem Kommentator als die wichtigste randomisierte Studie des 20. Jahrhunderts in der Geburtshilfe bezeichnet wurde, dass von drei üblichen Vorgehensweisen zur Beherrschung eklamptischer Anfälle, Magnesiumsulfat die effektivste war. Diese in Zusammenarbeit entstandene Eklampsie-Studie war ein Meilenstein in mehrfacher Hinsicht: Die Teilnahme von 1687 Frauen und ihren Betreuern in 27 Hospitälern in neun Entwicklungsländern erreichte mehr als all die in kleinem Umfang durchgeführten und schlecht kontrollierten Untersuchungen über die vorangegangenen 50 Jahre, hauptsächlich in den Ländern, in denen nur 1% der Fälle von Eklampsie weltweit vorkommen. Der Bericht über diese Studie hatte eine dramatische Auswirkung auf die Praxis in UK, einem der Länder, in denen Magnesiumsulfat nicht häufig von Geburtshelfern angewendet wurde. Die Studie ist ein gutes Beispiel dafür, wie Zusammenarbeit der Entwicklungsländer mit den Industrieländern zu einer verbesserten klinischen Praxis führen kann.“

*Sheth S, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. Lancet 2002; 359: 1872–3.*

Dieses Beispiel macht deutlich, wie wichtig es ist, Fragen aufzuarbeiten, die für die Industrie oder die Universitäten nicht von Interesse sind: Ein Handlungsversäumnis kann darin resultieren, dass Patienten Schaden erleiden. Momentan stehen nur in unzureichendem Maß Fördermittel für klinische Studien in UK zur Verfügung, die unabhängig von der Industrie durchgeführt werden. Das wurde bemerkt von dem House of Commons Select Committee on Health (110), und es hat sich niedergeschlagen in der Schaffung des Gremiums UK Clinical Research Collaboration ([www.ukcrc.org](http://www.ukcrc.org)) und neuer Strategien innerhalb des Medical Research Councils (111), dem NHS Research Development Programme (112) und einigen medizinischen Forschungswohltätigkeitsverbänden. Man muss abwarten, wie gut diese neuen Einrichtungen die unbeantworteten Fragen der Patienten und Kliniker zu den Behandlungseffekten anpacken.

Ein weiterer Grund für die Suche nach Lösungen für die offenen Fragen ist der rücksichtsvolle Umgang mit den wertvollen Ressourcen, die für die Gesundheitsversorgung zur Verfügung stehen, um sicher zu stellen, dass sie nicht verschwendet werden. Beispielsweise wurde Humanalbuminlösung, verabreicht als intravenöse Infusion, während der 40er Jahre eingeführt, um Menschen mit Verbrennungen oder anderen schweren Erkrankungen wieder aufzubauen. Die Theorie wies darauf hin, dass Albumin ihr Sterberisiko herabsetzen würde. Erstaunlicherweise wurde diese Theorie bis zum Jahr 1990 keinen fairen Tests unterzogen. Zu dem Zeitpunkt konnte eine systematische Übersicht von den relevanten kontrollierten Studien keine Daten dafür finden, dass Humanalbuminlösung das Todesrisiko verringerte. Tatsächlich aber zeigte die Übersichtsarbeit, dass Albumin, falls es irgendeinen Effekt auf das Todesrisiko hatte, das Risiko eher erhöhte (113).

Die Erkenntnisse dieser Übersichtsarbeit veranlasste Ärzte in Australien und Neuseeland, sich zusammenzuschließen und den ersten ausreichend großen fairen Vergleich von Humanalbuminlösung mit Saline (0,9%ige physiologische Kochsalzlösung), einer alternativen Wiederbelebensflüssigkeit (114), durchzuführen. Diese Studien, die ein halbes Jahrhundert früher hätten gemacht werden sollen, konnten keine Daten finden, die zeigten, dass Albumin besser war als Kochsalzlösung. Nachdem Albumin etwa 20 Mal teurer ist als Kochsalzlösung, wurden während der vergangenen 50 Jahre Ressourcen für die Gesundheitsversorgung weltweit im Wert von Billionen von Englischen Pfund unnötig verwendet.

### Key Points

- Viele Forschungsarbeiten sind schlecht und werden aus falschen Beweggründen durchgeführt.
- Es gibt abwegige Einflüsse auf die Forschungsprogramme, sowohl von der Industrie als auch von den Universitäten.
- Fragen, die von großer Bedeutung für die Patienten sind, werden oft nicht in Angriff genommen.



## **7 Die Verbesserung von Behandlungstests ist jedermanns Aufgabe**

In den vorausgegangenen Kapiteln haben wir gezeigt, wie viel Zeit, Geld und Mühe mit schlechter oder unnötiger Forschung über Behandlungseffekte vergeudet werden kann – Forschung, die keine Fragen beantwortet, die für die Patienten von Bedeutung sind. Wir haben außerdem in groben Zügen einige der Probleme dargestellt, die einen beständigen Fortschritt im Kampf um unvermeidbare Unsicherheiten behindern.

In Kapitel 1 haben wir geschildert, dass einige neue Therapien unerwartete schädliche Wirkungen anstatt der erhofften Effekte zeigten. In Kapitel 2 haben wir hervorgehoben, dass viele häufig angewendete Behandlungen und Screening-Tests nicht ausreichend ausgewertet wurden. In Kapitel 3 haben wir einen Überblick über die Grundlage fairer Methoden zur Prüfung von Therapien dargestellt, wobei auf die Bedeutung der Reduzierung systematischer Fehler (Bias) und der Berücksichtigung des Zufallsprinzips hingewiesen wurde. In Kapitel 4 haben wir einige der zahlreichen Unsicherheiten beschrieben, die sich in fast jedem Bereich des Gesundheitswesens finden, und in Kapitel 5 haben wir die entscheidenden Unterschiede zwischen guter, schlechter und unnötiger Therapieforschung einander gegenübergestellt. In Kapitel 6 haben wir darauf hingewiesen, wie viel Forschung durch kommerzielle und akademische Prioritäten verzerrt wird und dabei versäumt wird, Probleme zu bearbeiten, die mit großer Wahrscheinlichkeit einen echten Unterschied für das

Wohlbefinden der Patienten bedeuten würden. Wir hoffen Sie überzeugt zu haben, dass bessere Therapietests in Zukunft durch produktive Partnerschaften zwischen Forschern und Patienten zustande kommen sollten.

Wie also könnten Patienten zur Verbesserung der Forschung beitragen – sowohl bei der Auswahl des Problems als auch bei der Durchführung? In Kapitel 6 haben wir beschrieben, wie Forscher in Bristol, die mit Fokusgruppen von Patienten, Rheumatologen, Physiotherapeuten und Allgemeinmedizinern zusammenarbeiteten, Diskrepanzen festgestellt haben, die zwischen der auf dem Gebiet der Kniegelenksarthritits durchgeführten Forschung und den Bedürfnissen der betroffenen Patienten und deren Therapeuten aufgetreten sind. Kliniker und Patienten hatten einfach genug von der Medikamentenforschung. Stattdessen wollten sie andere Maßnahmen untersuchen: Physiotherapie und Chirurgie; Erziehungs- und Verhaltensstrategien (115). Die Forschung in Bristol zeigte auch, wie durch eine Diskussion zwischen Patientengruppen und Gruppen von Gesundheitsexperten aufgedeckt werden konnte, welche Prioritäten vorlagen und welche Unsicherheiten über Behandlungseffekte die Betroffenen am meisten beeinträchtigten und deshalb aufgegriffen werden sollten.

### **Den Nebel der Unsicherheit lichten**

„Nur wenn die Öffentlichkeit endlich begreift, wie wenig verlässliches Wissen vorhanden ist, wird sie motiviert sein, aktiv in die Festlegung der Forschungsprioritäten eingebunden zu werden. Schließlich erreicht man eine Verbesserung der klinischen Versorgung und der Ergebnisse am Patienten mit Hilfe der richtigen Forschung, Forschung, die in der realen Welt von Relevanz ist, wie es in der kürzlich etablierten James Lind Allianz gefordert wird. Das Eingeständnis von Unsicherheiten und die Weitergabe dieser Information an die Patienten ist eine Schlüsselstrategie für die Verbesserung der Gesundheitsversorgung und für das Lichten des Nebels, der über der praktizierten Medizin liegt.“

*Djulgovic B. Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine. British Medical Journal 2004; 329: 1419–20.*

### **Die Entscheidung der Patienten: David und Goliath**

„Wer hat die Macht, darauf zu drängen, dass die Fragestellungen in der Forschung tatsächlich die größten Bedürfnisse der Patienten in all ihrem Elend und ihrer Vielfalt berücksichtigen? Warum werden nicht die relevantesten Fragen gestellt? Wer formuliert momentan die Fragestellungen? Wer sollte es tun? Wer soll die Prioritätenfolge lenken? Patienten sind am besten in der Lage, die Gesundheitsthemen, die sie am meisten betreffen, zu identifizieren und Aufschluss zu geben über ihr Befinden, ihre Versorgung sowie Lebensqualität und Lebenslänge. Die Patienten sind der David, die ihre Wurfgeschleudern beladen müssen gegen die Goliaths der pharmazeutischen Firmen, die Daten brauchen, um Waren zu vertreiben und Profit zu machen, und Studienleiter, die getrieben sind von der Neugier, der Notwendigkeit, Forschungsgelder zu beschaffen, der beruflichen Anerkennung und dem Fortschritt ihrer Karriere.“

Profit, wissenschaftliche Fragestellung, Fördergelder und wissenschaftliche Artikel sind nur dann akzeptabel, wenn die Hauptmotivation das Wohl der Patienten ist. Unabhängige Patienten und Organisationen, die qualitativ gute Forschung unterstützen, sollten ihre Schleuder bereithalten, ihren Stein sorgfältig aussuchen, zielen und siegen.“

*Refractor. Patients' choice: David and Goliath. Lancet 2001; 358: 768.*

Aber zählen die Stimmen der Patienten und der Öffentlichkeit wirklich bei der Durchführung von Gesundheitsversorgungsforschung? Erfreulicherweise öffnet die früher abgekapselte Medizinerwelt ihre Türen, um frische Ideen und frühere „Außenseiter“ herein zu lassen. Bevormundung ist auf stetigem Rückzug. Es gibt zunehmende Unterstützung für das Einbeziehen von Patienten als Partner in den Forschungsablauf. Und es gibt zunehmend Umfrageergebnisse (116), Übersichten über Forschungsberichte (117) und Berichte über individuelle Studien (118), die zeigen, dass die Einbeziehung von Patienten und der Öffentlichkeit dazu beitragen kann, die Prüfung von Behandlungen zu verbessern. Patienten können die Beratungen bereichern und Verständnis verschaffen. Ihr Wissen aus erster Hand kann auf wertvolle Weise die Reaktion der Menschen auf Krankheit beleuchten und klären, wie dadurch die Auswahl von Behandlungsmaßnahmen beeinflusst wird.

Es entwickeln sich Rollen (119), die auf verschiedene Weise ermöglichen, dass Patienten und die Öffentlichkeit mit Gesundheitsexperten zusammenarbeiten können, um Testverfahren für Gesundheitsleistungen zu verbessern. Das betrifft das gesamte Spektrum der Forschungsaktivitäten:

- Formulierung der Fragen, die bearbeitet werden sollen
- Studiendesign, einschließlich der Auswahl von Zielkriterien
- Projektmanagement
- Entwicklung von Informationsbroschüren für Patienten
- Analyse und Interpretation der Ergebnisse
- Verbreitung und Umsetzung (Implementierung) der Ergebnisse

Wie ist es dazu gekommen? In Kapitel 2 haben wir beispielsweise gezeigt, dass Frauen mit Brustkrebs eingreifende Therapien, die ihnen früher zugemutet wurden, abgelehnt und damit verändert haben. Diese Veränderungen wurden sowohl durch eine neue Generation von klinischen Wissenschaftlern als auch durch die Patienten möglich. Ärzte und Patienten arbeiteten zusammen, um Forschungsdaten zu erlangen, die beidem gerecht wurden, nämlich harten wissenschaftlichen Standards und den Bedürfnissen der Frauen. Als die Frauen die Anwendung der radikalen Mastektomie ablehnten, signalisierten sie ihre Besorgnis über mehr als nur die Ausrottung des Krebses: sie forderten ein Mitspracherecht bei der angewendeten Taktik im Umgang mit der Krankheit.

Heute gibt es Initiativen, die sich darum bemühen, dass den Patienten Behandlungen und Forschung nicht mehr aufgedrängt werden. Es ist nicht mehr

hinzunehmen, dass „Erfolg“ anhand von bedingungslosem Einverständnis der Patienten mit den verordneten Behandlungsmaßnahmen gemessen wird. Eine bessere Methode Behandlungen anzubieten, die von den Patienten für wichtig und relevant für ihre Versorgung erachtet werden, ist die Unterstützung einer geteilten Verantwortung (shared decision making), um so Entscheidungen zu treffen, Medikamente einzunehmen und Gesundheitsmaßnahmen jeder Art zu prüfen.

### **Wer entscheidet?**

„In Bezug auf das Eingebundensein in die Entscheidungsfindung („wer entscheidet“) ziehen die meisten Patienten eine Beratung vor, bei der sie sich einbringen können aber nicht die Verantwortung allein für die getroffene Wahl haben (geteiltes Modell). Am wenigsten sind Beratungen gewünscht, bei denen der Arzt allein die Entscheidungen vornimmt (paternalistisch).“

*Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of „patients“ in health-care research: Reflections after involvement in a trial of shared decision-making. Health Expectations 2003; 6: 189–97.*

## **7.1 Patienten brauchen Informationen**

Patienten, die eine Partnerschaft im Rahmen der Gesundheitsversorgung eingegangen sind, – sei es als jemand, der in einer eins-zu-eins Beziehung ärztlichen Rat sucht, oder als möglicher Teilnehmer einer klinischen Studie oder als Mitglied eines Forschungsteams – brauchen Zugang zu verständlicher, qualitativ hochwertiger Information. Ohne diese Möglichkeit gibt es wenig Aussicht auf einen sinnvollen Austausch und wirkliche Patientenbeteiligung.

Patienten beklagen sich regelmäßig über zu wenig Information. Obwohl einige es vorziehen, keine eingehenden Informationen über ihre Krankheit und die Behandlungsmöglichkeiten zu bekommen und die Dinge vollständig ihren professionellen Beratern überlassen, gibt es viele, die darauf erpicht sind, mehr zu erfahren. Sie wollen wissen und verstehen, welche Bedeutung die Ergebnisse von Behandlungstests für sie persönlich haben. Für sie ist Offenheit und Transparenz unerlässlich. Sie brauchen die Gewissheit, dass jedermann erfährt, welche Behandlungstests durchgeführt werden; dass die Ergebnisse veröffentlicht werden, egal ob „positiv“ oder „negativ“; dass systematische Übersichtsarbeiten von allen relevanten Daten erstellt werden und diese auf dem neuesten Stand gehalten werden; und dass nachteilige Effekte nicht verschwiegen werden. Natürlich müssen Patienten sicher sein können, dass die Forscher wissen, was schon gemacht wurde, bevor sie sich einer neuen Forschungsaufgabe zuwenden: wie in früheren Kapiteln dargestellt, mussten Patienten Belastungen hinnehmen, wenn Forscher sich nicht darum gekümmert hatten herauszufinden, was vorher schon gemacht worden war.

Ein frühes Beispiel von Patientenunterstützung und Beteiligung an einer angemessenen Bewertung steht in Verbindung mit der Einführung von Proben-

entnahmen von Chorionzotten in den 80er Jahren. Die Entnahme von Chorionzotten ist eine Methode zur Diagnostik von Abnormalitäten bei Föten zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft, als es mit der Fruchtwasseruntersuchung möglich ist. Trotz der realen Möglichkeit, dass die neue Technik mit größerer Wahrscheinlichkeit als die traditionelle Methode Fehlgeburten auslösen könnte, ist sie von Frauen in Anspruch genommen worden, die ein sehr hohes Risiko (1 von 4) hatten, einen Fötus mit einer schweren vererbten Blutkrankheit auszutragen. Für diese Frauen und ihre Familien hatte der Wunsch, die Geburt eines kranken Kindes zu verhindern, das Schmerzen ertragen müsste und früh sterben würde, mehr Gewicht als das mögliche Risiko, dass durch die neue Technik die Fehlgeburt eines normalen Föten ausgelöst werden könnte.

### **Stolpern durch Unsicherheiten**

Einem klinischen Forscher, der nach Rückenschmerzen verschiedene Blutuntersuchungen machen ließ, wurde erklärt, dass einige der Ergebnisse nicht ganz in Ordnung wären und Anlass zu Besorgnis gäben. Im Lauf der folgenden Jahre wurde dann eine Form von Blutkrebs (Myelom) diagnostiziert. Er dachte darüber nach, was passiert war, auch darüber, dass keine Daten zur Verfügung standen:

„Was lernt man daraus? Zunächst einmal, dass ich als Patient viel stärker wahrnahm, wofür ich die ganze Zeit während meiner Karriere gekämpft hatte. Forschungsergebnisse sollten leicht zugänglich sein für Menschen, die Entscheidungen über ihre eigene Gesundheit treffen müssen. Die verzögerte Analyse der vier randomisierten kontrollierten Studien traf mich als typisches Beispiel. Warum war ich gezwungen, mich zu entscheiden, wohl wissend, dass es Informationen gab, die aber nicht verfügbar waren? Gab es die Verzögerung, weil die Ergebnisse weniger interessant waren als erwartet? Oder weil es in dem sich entwickelnden Feld rund um die Myelomforschung jetzt neue und aufregende Theorien (oder Medikamente) gibt, um die man sich kümmert? In wieweit können wir das „Schmetterlingsverhalten“ der Wissenschaftler tolerieren, das Weitergehen zur nächsten Blume, lange bevor die vorherige vollständig erforscht worden ist. Unglücklicherweise ist dies möglich in einer Welt, in der klinische Forschung von kommerziellen Interessen dominiert wird. Wenn du Patient bist, wunderst du dich darüber, wie Wissenschaftler immer wieder das Prinzip vergessen können, dass Zusammenarbeit für bessere Hypothesen Priorität haben sollte, nicht konkurrierender Wettbewerb.“

*Liberati A. An unfinished trip through uncertainties.  
British Medical Journal 2004; 328: 531.*

Deutlich anders war das Verhalten von Frauen, die ein erheblich geringeres Risiko – beispielsweise zwischen 1:50 und 1:200 – für einen kranken Föten hatten. Für sie war es wichtig zu erfahren, ob die invasivere Untersuchung – Entnahme von Chorionzottenprobe – tatsächlich eher als eine Amniozentese eine Fehlgeburt oder ein anderes Problem auslösen könnte. Das hatte zur Folge, dass das Medical Research Council eine internationale Kollaboration unter-

stützte, um diese Fragen zu klären. Diese Initiative wurde von der Presse breit gefördert. In UK beispielsweise wurde das geplante Forschungsprojekt von den meisten Journalisten begrüßt, und sie bekräftigten die Bedeutung einer sorgfältigen Auswertung, bevor entschieden wird, ob eine neue medizinische Technik im größeren Rahmen angewendet werden soll.

Ein Kliniker lieferte ein Beispiel für verantwortungsloses Handeln, indem er in einem Brief an die Zeitung *The Guardian* den Frauen den Rat gab, schon jetzt dieses neue unzureichend geprüfte Verfahren zu verlangen. Das rief eine harsche Antwort von der Koordinatorin der Mutterschaftsallianz, einer Dachorganisation von Interessensgruppen, hervor. Sie verteidigte nachdrücklich die Notwendigkeit der Studie.

### **Für die Notwendigkeit einer Studie eintreten**

„Frauen haben lange dafür gestritten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Techniken, wie beispielsweise Ultraschalluntersuchungen, bewertet werden sollten, bevor sie routinemäßig bei schwangeren Frauen zur Anwendung kommen. Man muss deshalb das Medical Research Council beglückwünschen, dass es eine randomisierte kontrollierte Studie etabliert hat, in der die Vor- und Nachteile der Technik im Hinblick auf Verlust des Fötus, Nebenwirkungen für die Mutter und kurz- oder langfristige Nebenwirkungen für den Fötus untersucht werden.“

*Maternity Alliance Co-ordinator, cited in Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare: Controlled or uncontrolled experimentation? Birth 1986; 13; 155–64.*

Eine Interessensgruppe von Laien, die Association for Improvements in the Maternity Services (Vereinigung für Verbesserungen bei der Mutterschaftsvorsorge), hat – was zu der Zeit sicherlich eine beispiellose Maßnahme war – ein Meeting von interessierten freiwilligen Organisationen und Patientengruppen mit dem Ziel einberufen, eine randomisierte Studie, die vom Medical Research Council vorgeschlagen war, öffentlich zu unterstützen. Repräsentanten dieser Gruppen halfen mit, die Informationsbroschüre für potentielle Studienteilnehmer zu entwerfen, und die Broschüre machte deutlich, dass sieben Laienorganisationen die Studie formell und öffentlich gebilligt hatten. Bezeichnenderweise vereinbarten diese Laiengruppen ebenfalls, dass die Studienorganisatoren versuchen sollten sicherzustellen, dass keiner Frau die Technik außerhalb der Studie angeboten würde, es sei denn, sie hatte früher schon ein genetisch krankes Kind geboren (120).

### **Warum brauchen wir eine große Studie, die zwei Tests miteinander vergleicht?**

„Es ist wichtig, dass wir Menschen wie Ihnen genaue Informationen über die Risiken und Vorzüge verschiedener Untersuchungen geben können. Um das herauszufinden, müssen wir die zwei Testverfahren in einer Weise miteinander

vergleichen, die nicht durch andere Faktoren beeinflusst ist. Der einzige Weg, das zu gewährleisten, ist ein Verfahren, bei dem man der einen Patientenhälfte den einen Test anbietet und der anderen Hälfte den anderen, wobei die Entscheidung darüber, wer welchen Test erhält, dem Zufall überlassen wird.“

„Auf den ersten Blick finden viele Menschen die Idee, solch eine wichtige Entscheidung dem Zufall zu überlassen, ein wenig seltsam: aber tatsächlich ist das die wissenschaftlichste Art; denn es schließt die Möglichkeit eines Bias (Systemfehlers) durch andere Entscheidungsformen aus. Tatsache ist, dass zu diesem Zeitpunkt niemand von uns wirklich weiß, welcher der beste Test ist, jeder hat seine eigenen Vor- und Nachteile. Die Argumente für und gegen jeden einzelnen Test scheinen gut ausbalanciert zu sein. Falls Sie und andere damit einverstanden sind, uns zu helfen, werden wir bald viel mehr über diese Testverfahren wissen. Viele Krankenhäuser schließen sich der Studie an, sodass wir so schnell wie möglich herausfinden können, welcher Test der beste ist.“

*From the patient information leaflet developed by patients' organisations for the MRC amniocentesis versus chorion villus sampling trial.*

Frühe Aktivisten aus dem Brustkrebsbereich realisierten auch, dass sie ihre Meinung deutlich sagen und den status quo ablehnen sollten – und um das tun zu können, brauchten sie akkurate Informationen. Zunächst machten sie sich daran, sich selbst zu informieren, um überzeugen zu können. Dann begannen sie andere zu informieren. Rose Kushner beispielsweise, eine amerikanische Brustkrebspatientin und freiberuflich tätige Autorin verurteilte die traditionelle autoritäre Arzt/Patient Beziehung und die Notwendigkeit von radikaler Chirurgie in den frühen 70er Jahren (121). Sie schrieb ein Buch, das auf ihrer gründlichen Überprüfung der Daten zu den Folgen der radikalen Mastektomie basierte. Am Ende des Jahrzehnts waren ihr Einfluss und ihre Akzeptanz dergestalt, dass sie am US National Cancer Institute arbeitete, wo sie die Vorschläge für neue Forschungsprojekte zu bearbeiten hatte (122).

In UK gründete Betty Westgate in den 70er Jahren die Mastectomy Association als Reaktion auf ihre schlechten Erfahrungen, die sie gemacht hatte, als bei ihr Brustkrebs diagnostiziert worden war. Das war der Vorläufer von Breast Cancer Care (Brustkrebsvorsorge), die jetzt eine erfolgreiche Organisation mit Zweigstellen in England, Schottland und Wales ist (123), (124). Breast Cancer Care hilft tausenden nach Information und Unterstützung suchenden Frauen. Eine weitere Krebspatientin, Vicky Clement-Jones, gründete CancerBACUP als eine nationale Wohltätigkeitsorganisation, um den Patientinnen nicht nur praktische Hilfe und emotionale Unterstützung zu geben, sondern auch Informationen von guter Qualität zur Therapie und Forschung. Heute stellt CancerBACUP und ihre auf Krebserkrankungen spezialisierten Krankenschwestern diese Dienstleistungen für annähernd 50.000 Personen pro Jahr zur Verfügung.

In den späten 80er Jahren waren Menschen mit HIV/AIDS in den USA eine weitere extrem gut informierte und gut organisierte Gruppe. Sie waren poli-

tisch ausgerichtet, um ihre Interessen gegen das Establishment zu verteidigen, indem sie den Weg für eine Teilnahme der Patienten am Studiendesign ebneten. Letztlich führte diese Beteiligung zu einer den Studienteilnehmern angebotenen Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten und zu flexiblen Designs, um eine Studienteilnahme zu fördern. Diesem Beispiel folgte man in den frühen 90er Jahren in UK, als eine AIDS Patientengruppe in Studien am Chelsea und Westminster Hospital in London einbezogen wurde: die Patienten halfen mit, die Studienprotokolle zu erstellen (125).

### **Versuch der Einflussnahme auf zukünftige Forschung**

„Es ist unerlässlich, dass in der Krebsforschung die Bedürfnisse und Interessen der Menschen berücksichtigt werden, denen man damit helfen will. In der Regel haben die Krebspezialisten Kenntnis von den Verständnisproblemen der Menschen, was die Diagnose und Behandlung von Krebs betrifft, aber die Patienten, ihre Familien und Freunde sehen eventuell andere Aspekte für ihre Versorgung, für die ein weiterer Forschungsbedarf besteht.“

*CancerBACUP. Understanding cancer research trials (clinical trials).  
London: CancerBACUP, 2003.*

Diese AIDS Aktivisten ließen Studienleiter aufhorchen: was manche Forscher als Chaos angesehen hatten, das von organisierten Patientengruppen verursacht wurde, war tatsächlich eine berechtigte Herausforderung für die Interpretation von Unsicherheit der Studienleiter. Bis dahin hatten die Forscher die von den Patienten angestrebten Behandlungsergebnisse nicht beachtet. Andererseits erkannten die Patienten die Gefahren einer voreiligen Beurteilung von Behandlungseffekten neuer Arzneimittel und einer Forderung nach Zulassung eines viel versprechenden neuen AIDS Medikaments, bevor es sorgfältig bewertet worden ist.

### **Laien helfen, das Thema AIDS zu überdenken**

„Glaubwürdigkeitskämpfe in der AIDS-Szene sind multilateral: sie involvieren einen ungewöhnlich weiten Bereich an Parteien. Das Eingreifen von Laien bei der Bekanntmachung und Bewertung von wissenschaftlichen Behauptungen hat mitgeholfen, die Annahmen über AIDS zu formen – genauso wie es dazu beigetragen hat, Verwirrung bei der Identifikation von „Laien“ und „Experten“ zu erzeugen. Ständig steht zur Diskussion, ob spezifisches Wissen zählt oder ob die Sprecher der Gruppen glaubwürdig sind. Auf einer tieferen Ebene aber wurden allein die Mechanismen für die Beurteilung von Glaubwürdigkeit eingesetzt: wie werden wissenschaftliche Behauptungen gerechtfertigt, und wer fällt die Entscheidung? [Diese Studie zeigt,] Debatten *innerhalb* der Wissenschaft sind auch gleichzeitig Debatten *über* Wissenschaft und darüber, wie sie gemacht werden sollte – oder wer sie machen sollte.“

*Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.  
London: University of California Press, 1996.*

Die Forscher haben möglicherweise eingewendet, dass eine „mitfühlende Zulassung“ von neuen Medikamenten in dieser Weise nur die Qual der Unsicherheit für derzeitige und künftige Patienten verlängert hätte. Dennoch konterten die Patienten, dass so letztlich die Einsicht sowohl bei den Patienten als auch bei den Forschern schneller herbeigeführt wurde, dass ein Bedarf an nicht übereilten, kontrollierten Behandlungsbewertungen innerhalb von Studien besteht. Diese sollten gemeinsam entworfen werden und den Bedürfnissen beider Parteien Rechnung tragen (126).

In den 90er Jahren hat besonders eine AIDS Studie sehr eindrücklich die Bedeutung der Patientenbeteiligung veranschaulicht. Das spielte sich zu der Zeit ab, als das Medikament Zidovudin kurz zuvor für die Behandlung von AIDS auf den Markt gekommen war. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung gab es gute Daten für einen vorteilhaften Effekt. Die nächste nahe liegende Frage war, ob die Gabe von Zidovudin zu einem früheren Zeitpunkt des Infektionsverlaufs die Progression der Krankheit verzögern und weiterführend eine Verbesserung der Überlebenszeit bewirken könnte. Deshalb wurden sowohl in den USA als auch in Europa Studien begonnen, um diese Möglichkeit zu testen. Die US Studie wurde früh abgebrochen, als ein möglicher aber immer noch unsicherer positiver Effekt gefunden war. Mit aktiver Beteiligung und dem Einverständnis der Patientenvertreter wurde die europäische Studie trotz der US Ergebnisse bis zu einem klaren Endpunkt fortgesetzt. Das Resultat unterschied sich sehr: Zidovudin schien keinen Nutzen zu bringen, wenn es zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion verabreicht wurde. Die einzigen eindeutigen Effekte des Medikaments in diesem Zusammenhang waren seine nicht erwünschten Nebenwirkungen (127).

### **Forscher für Patientenbeteiligung**

„Wir ermutigen Patienten und ihre Organisationen, an der Planung von klinischen Studien teilzunehmen. Eine solche Teilnahme wird wahrscheinlich ein größeres Einverständnis mit den Zielen und dem Design der Studie gewährleisten und den mit AIDS Infizierten die Möglichkeiten einer Studienteilnahme bewusster machen.“

*Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB, et al. Design considerations for AIDS trials. New England Journal of Medicine 1990; 323: 1343–8.*

Bedauerlicherweise hat man aus den Erfahrungen mit der HIV/AIDS Studie für einige andere Bereiche, die ein ähnliches Dilemma vorweisen, nichts gelernt. Die seltenen Krankheiten, die durch Prionen verursacht werden – wie beispielsweise die Versionen von „Rinderwahnsinn“ beim Menschen – haben die Tendenz junge Leute zu befallen, und sie haben häufig einen sehr schnellen tödlichen Verlauf. Dennoch können die verzweifelten Versuche von Verwandten, Zugang zu Medikamenten zu bekommen, die vielleicht den Patienten mit diesen schrecklichen Krankheiten helfen könnten, tatsächlich die Identifika-

tion von nützlichen Behandlungen hinauszögern. Der Vater eines jungen Mannes mit einer Prion-Erkrankung erfuhr über das Internet, dass ein Medikament, das nie zuvor im Humanbereich zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt worden war, einige positive Daten bei Experimenten mit Nagetieren in Japan erbracht hatte. Nachdem das Arzneimittel keine Lizenz für die Anwendung beim Menschen mit einer Prion-Krankheit hatte (es muss direkt ins Gehirn appliziert werden und kann dort Blutungen auslösen), wandte sich der verzweifelte Vater an das Oberste Gericht (High Court), um so Zugang zu dem Medikament für seinen Sohn zu erbitten. Die Richterin entschied, dass, obwohl die Anwendung der Behandlung „nicht als ein Forschungsprojekt angesehen werden kann, es eine Chance gäbe, die möglichen Effekte von PPS (Pentosan Polysulphat) [das nicht lizenzierte Arzneimittel] erstmals bei Patienten mit der vCJD Krankheit [Variante Creutzfeldt Jakob Krankheit (disease), eine der durch Prionen verursachten Krankheiten] zu erfahren.“ Die Worte der Richterin lassen einen beängstigenden Mangel an Verständnis erkennen; sie schien nicht zu realisieren, dass schlecht kontrolliertes Herumexperimentieren eher zu einer Verzögerung einer nützlichen Behandlungsmethode für die Prion-Krankheiten führt (128). Sie hätte ihr Urteil unter Vorbehalt aussprechen können, unter der Voraussetzung, dass die Behandlung und der Krankheitsverlauf dieses Patienten sorgfältig dokumentiert wird, ebenso wie auch anderer potentieller Patienten, die sich in der Folge ebenfalls wegen einer ähnlichen Regelung an das oberste Gericht wenden würden. Wenn sie so gehandelt hätte, wären wir nicht so uninformiert geblieben wie jetzt bei dieser nicht ausgewerteten Behandlung.

Erst jüngst hat eine Patientin mit Brustkrebs im frühen Stadium die Entscheidung des NHS, ihr die neue Arznei Herceptin (Trastuzumab) nicht zu geben, angefochten. Der Secretary of State for Health [Staatssekretär im Gesundheitswesen] schritt ein, und der NHS gab nach. Herceptin scheint einigen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu nützen, aber es scheint auch Herzversagen zu verursachen. Es ist noch nicht hinreichend für frühe Krankheitsstadien getestet worden, und es könnte sich schließlich herausstellen, dass es mehr schadet als nützt. Es ist noch zu früh, um dazu eine Aussage machen zu können (129).

## 7.2 Faire Behandlungstests werden aufs Spiel gesetzt

Die Einbeziehung von Patienten in die Forschung ist natürlich kein Allheilmittel. Ein Gutachten von Forschern zeigte einige sehr positive Erfahrungen, die aus dem Engagement von Patienten für klinische Studien resultierten, deckte aber auch einige sehr reale Probleme auf (130). Viele davon schienen durch den verständlichen Wissensmangel der Patienten über Durchführung und Finanzierung von Forschungsarbeiten begründet zu sein.

Ein Ziel unseres Buches ist die Vermehrung des allgemeinen Wissens über die Prinzipien zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen und darüber, wie man verlässliche Daten zu Behandlungseffekten erhalten kann. Wir hoffen, dass wir auf diese Weise Patienten behilflich sein können, dass sie zur Verbesserung der Datenqualität beitragen können. Wie wir in Kapitel 3 betont haben, ist es von fundamentaler Bedeutung, den Patienten bewusst zu machen, wie leicht systematische Fehler [Bias] und das Zufallsprinzip in die falsche Richtung führen können.

Patienten können manchmal tatsächlich faire Behandlungstests gefährden, wenn sie die Grundprinzipien für die Durchführung von Forschungsarbeiten nicht kennen und diesen Sachverhalt nicht berücksichtigen. Wie beim Vater des jungen Mannes mit vCJD können hoffnungslose Umstände manchmal verzweifelte Bemühungen hervorrufen, um Zugang zu Behandlungen zu bekommen, die nicht hinreichend ausgewertet worden sind und unter Umständen mehr schaden können als nutzen, sogar bei Patienten, die sterben werden. Wir haben bereits erwähnt, dass die Einflussnahme durch Patienten und ihre Rechtsanwälte auf eine „mitfühlende“ Freigabe von „viel versprechenden“ neuen Medikamentenbehandlungen bei AIDS ihre Kehrseite hatte: sie verzögerte die Identifikation von Behandlungen, die sich an Ergebnissen orientierte, die für Patienten bedeutend waren.

Dies ist nicht das einzige Beispiel dieser Art. Mitte der 90er Jahre wurden die Interferone zur Behandlung von Patienten eingeführt, die an der schubweise verlaufenden Form von Multipler Sklerose litten. Diese Therapiemaßnahme basierte auf sehr wenigen Daten, die einen Nutzen zeigten. 2001 haben unabhängige Wissenschaftler eine systematische Übersichtsarbeit der Daten aus kontrollierten Studien zu diesen Medikamenten erstellt (131); alle diese Studien waren von den Herstellern organisiert und ausgewertet worden. Die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit deuteten darauf hin, dass zwar eine leichte Reduktion der Rückfallrate durch die Interferone zu erkennen war, es aber keine Hinweise dafür gab, dass sich die Therapie auf die bestehende Progression der Behinderung auswirkte, wie beispielsweise auf die Notwendigkeit für Gehhilfen oder einen Rollstuhl.

Weil die jährlichen Kosten für die Behandlung eines jeden Patienten mit Interferon über 10.000 Pfund ausmachten, kam das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – die Organisation, die die Kosten-Nutzen-Bewertung von Behandlungen für den National Health Service vornimmt – zu dem Schluss, dass die Anwendung dieser Medikamente und eines weiteren mit dem Namen Glatiramer keinen verantwortungsbewussten Umgang mit limitierten Ressourcen darstellte. Viele Patienten mit dieser zu starker Behinderung führenden Krankheit und speziell die sie unterstützenden Organisationen waren empört. Sie waren verärgert darüber, dass der National Health Service den Patienten Medikamente verweigern wollte, die scheinbar etwas Hoffnung geben konnten. Haben sie jedoch wirklich verstanden, wie weit die

verfügbaren Daten von einer überzeugenden Aussage entfernt waren? Sie basierte auf partiellem Verzicht von relevanten Forschungsergebnissen, Endpunktmessungen von zweifelhafter Relevanz und Weiterverfolgung des Verlaufs über nur zwei oder drei Jahre bei einer Krankheit, die gewöhnlich mindestens 20 Jahre andauert.

Die Regierung gab unter dem Druck nach. Das Gesundheitsministerium und die Hersteller entwickelten eine 10-Jahres-Strategie, um die Medikamente zur Verfügung zu stellen. Durch diese Maßnahme wurde aber tatsächlich die Möglichkeit eingeschränkt zu erfahren, ob die Interferone den Patienten helfen. Erschwerend kam hinzu, dass unabhängige Studien über alternative Therapiemöglichkeiten für die Patienten plötzlich unerschwinglich teuer geworden waren, weil Interferone jetzt die akzeptierte Standardtherapie für diese Krankheit waren. Warum? Weil Kliniker und Patienten behaupteten, es sei ethisch nicht vertretbar, jegliche neue Therapie gegenüber Placebos zu testen: neue Behandlungsmaßnahmen mussten mit den teuren Interferonen verglichen werden.

### **Bewertung von Multiple Sklerose-Medikamenten**

1. NICE hat verkündet, dass weder Beta-Interferon noch Glatiramer für Multiple Sklerose im NHS empfohlen werden kann.
2. Das Department of Health plant, diese Medikamente mit Hilfe eines Schemas, das die Risiken verteilt, zugänglich zu machen, was aus wissenschaftlicher Sicht falsch und unbrauchbar ist.
3. Randomisierte Studien deuten darauf hin, dass Azathioprin (was um das 20-fache billiger ist) möglicherweise ebenso effektiv ist.
4. Die Langzeitwirkung dieser Medikamente ist nicht bekannt.
5. Staatliche Gelder wären besser für eine Langzeitstudie investiert, bei der Beta-Interferon oder Glatiramer mit Azathioprin und einer Gruppe ohne Behandlung verglichen würden.

*Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. British Medical Journal 2003; 326: 388-92.*

Bei Multipler Sklerose, bei der von der Industrie geförderte Studien die unabhängigen akademischen Initiativen fast vollständig eliminiert haben, ist möglicherweise der Fortschritt bei der Behandlung der Krankheit tatsächlich behindert worden – zweifellos ein unbefriedigendes Ergebnis.

Es gibt einen weiteren wichtigen Aspekt bei dieser traurigen Geschichte – wie substantielle finanzielle persönliche Interessen verhindert haben, dass Interferone für die Behandlung von Multipler Sklerose mit angemessenen Testverfahren geprüft werden konnten. Arzneimittelfirmen verkaufen Interferone und bezahlen einige Neurologen und andere Kliniker dafür, dass sie dafür Werbung machen. Dann gibt es die Neurologen, die teure Bildgebende

Verfahren zur Untersuchung des Gehirns anwenden aus der nicht bewiesenen Vermutung heraus, dass sie mit dem, was sie auf diesen Bildern sehen, den Verlauf der Krankheit auf valide Art kontrollieren können, was für die Patienten von Relevanz ist. Diese Vorgehensweise ist von der Industrie stark unterstützt worden. Trotz der fehlenden Daten, die zeigen, dass diese „scans“ die Progression der Multiplen Sklerose tatsächlich darstellen können, bestehen viele Neurologen darauf, dass sie in allen klinischen Studien zu dieser Krankheit angewendet werden. Während die Industrie die substantiellen Kosten (2.000 Pfund pro scan) von diesen nicht validierten Untersuchungen trägt und an ihre Kunden weiterleitet, sind diese Kosten ein weiteres Hindernis für jene, die sich von der Industrie unabhängige Studien wünschen.

Ein weiterer weniger gut bekannter Interessenskonflikt besteht in der Beziehung zwischen Patientenorganisationen und der Pharmazeutischen Industrie. Die meisten Patientenorganisationen sind arm, beruhen auf freiwilliger Basis und sind mit geringen unabhängigen Mitteln ausgestattet. Forschungsgelder von Pharmafirmen und gemeinsame Projekte mit ihnen können den Organisationen zu mehr Wachstum und Einfluss verhelfen, können aber auch die Aspekte, welche die Patienten betreffen, verzerren und falsch darstellen, ebenso wie die Forschungsthemen. In einigen Fällen sind die Patientenorganisationen von Arzneimittelfirmen aufgebaut worden, um direkt Einfluss im Sinne ihrer Produkte nehmen zu können. So hat beispielsweise eine der Interferon herstellenden Firmen, die dann in der Folge von der Medicines Control Agency (Medizinische Kontrollagentur) zur Rede gestellt wurde, eine neue Patientengruppe „Action for Access“ (Aktion für Zugang) gebildet, um auf diese Weise zu versuchen, den NHS zur Bereitstellung von Interferonen für Multiple Sklerose zu bewegen (132), (133). Die Aussage, die bei den Patientengruppen durch diese Werbeaktion ankam, war, dass Interferone wirksam aber zu teuer sind, wobei es eigentlich um das Problem ging, ob die Medikamente irgendwelche nützlichen Auswirkungen zeigten – und das bei einer Krankheit, die über ein Jahrhundert falsch eingeschätzt wurde. Es gibt sogar heute, etwa 16 Jahre nach Beginn der ersten Interferonstudie, noch keine aussagekräftigen Langzeitdaten.

Es bestehen nicht nur ernsthafte Zweifel an irgendwelchen für die Patienten wirklich bedeutenden Effekten durch neue Arzneimittel für Multiple Sklerose, sondern einige scheinen sogar schwere Nebenwirkungen zu haben. In den USA hat die Behörde für Nahrungs- und Arzneimittel (Food and Drug Administration) das biologische Präparat Tysabri (Natalizumab) auf der Basis von Daten zugelassen, die über nur 12 Monate gesammelt wurden. Der Einfluss dieser außergewöhnlichen Entscheidung dauerte nicht lang: die Firma zog ihr Produkt zurück, als zwei Fälle einer sehr seltenen tödlichen Erkrankung des Gehirns unter den wenigen Probanden einer Studie mit diesem Medikament bekannt wurden. Obwohl es fast feststand, dass diese Katastrophe durch das neue Medikament verursacht war und es bei längerer Einnahme noch

schlimmere Folgen hätte haben können, verlangten Patienten und Kliniker weiterhin nach diesem Präparat.

### **Wohltätigkeitsverbände und Patientengruppen sollten Interessenskonflikte benennen**

„Die Pharmaindustrie spendet kein Geld an Wohltätigkeitsverbände aus altruistischen Gründen. Es ist [in Europa] nicht erlaubt, für verschreibungspflichtige Medikamente bei Patienten [direkt] zu werben, aber es ist bekannt, dass Patientengruppen häufig eine starke Lobby und die Macht haben, die Regierung und den NHS zu beeinflussen.“

„Patienten vertrauen medizinischen Wohltätigkeitsverbänden und erwarten, dass deren Informationen frei von systematischen Fehlern [Bias] und unbeeinflusst von deren Geldgebern sind. Die Wohltätigkeitsvereinigungen, die Industriegelder annehmen, sollten das offen als einen Interessenskonflikt zugeben, um den Patienten zu ermöglichen, deren Unabhängigkeit und ebenso die daraus resultierenden Informationen in Frage zu stellen und nach weiteren unabhängigeren Informationsquellen zu suchen.“

„Arthritis Care‘ startete eine Kampagne für eine breitere Verordnung eines neuen COX-2 Inhibitors, basierend auf irreführenden positiven Ergebnissen, die nach sechs Monaten einer 12 Monate dauernden Studie vorlagen. Die Vereinigung hatte nicht offen dargelegt, dass ihre Kampagne von den Arzneimittelherstellern Pharmacia und Pfizer gefördert wurde.“

„Die Impotence Association führt eine Kampagne für eine größere Verbreitung von Viagra durch und erhält Fördergelder von Pfizer, dessen Logo auf der Website der Vereinigung erscheint. Diabetes UK erhielt ungefähr eine Million Pfund von elf Pharmafirmen, die Diabetes Medikamente herstellen, ohne dass diese Zuwendung im Jahresbericht erwähnt wird.“

„Das Verschweigen von Summen dieser Größenordnung führt dazu, dass die Menschen misstrauisch werden. Warum werden nicht einfach die wahren Zahlen für alle offen gelegt? Was gibt es da zu verbergen?“

*Hirst J, Charities and patient groups should declare interests. British Medical Journal 2003; 326: 1211.*

### **7.3 Schritte zu besseren Testverfahren**

In der vorausgegangenen Sektion haben wir die Aufmerksamkeit auf Probleme gelenkt, die entstehen können, wenn Patienten in die Bewertung von Testverfahren einbezogen werden und dadurch unbeabsichtigt faire Tests gefährden können. Wie fast immer garantiert die gute Absicht nicht, dass mehr Gutes als Schlechtes getan wird. Dennoch gibt es eindeutige Beispiele für die Vorteile, die durch die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Patienten bei der Verbesserung von Forschungsarbeiten erreicht wurden. Als Folge suchen jetzt viele Wissenschaftler aktiv nach Patienten, mit denen sie zusammenarbeiten können.

Ein für eine gemeinschaftliche Aufgabe geeignetes Arbeitsgebiet ist Forschung, durch die festgestellt werden kann, wie „shared decision-making“ [gemeinsame Entscheidungsfindung] und Risikovermittlung in der täglichen Praxis verbessert werden können. Bei einer der Studien mit diesem Ziel arbeiteten Forscher und Patienten an der Entwicklung der Pläne zusammen. Zunächst bearbeiteten sie die veröffentlichten Artikel, um herauszufinden, welche Aspekte aus der Sicht der Gesundheitsexperten für die Patienten beim Arztbesuch für wichtig gehalten wurden. Dann ermittelten sie die Sichtweise der Patienten unmittelbar durch Bildung einer Reihe von Fokusgruppen, bei denen sowohl Patienten als auch gesunde Bürger einbezogen wurden. Sie untersuchten die Vorgehensweisen bei der Entscheidungsfindung, die Verfügbarkeit von Informationen und die Empfindungen der Patienten zu ihrer Einbeziehung in die Entscheidung. Strenge Forschungsmethoden wurden angewendet, um festzustellen, welche gemeinsamen Prioritäten Experten und Patienten in den veröffentlichten Berichten aufwiesen.

Die in den Fokusgruppen mitarbeitenden Patienten bestätigten die für sie wichtige Bedeutung vieler Zielkriterien, die von Forschern in letzter Zeit identifiziert und in Publikationen behandelt worden waren – wie beispielsweise die wahrgenommene Beteiligung an Entscheidungen und an Experten-Patienten Übereinkommen. Dennoch betrachteten die Teilnehmer ein breiteres Spektrum von Zielkriterien für wichtig: das schloss mit ein, sich als respektierter Partner („player“) im Gesundheitssystem zu fühlen, der bedeutende Beiträge zu Entscheidungsfindungen geleistet hat. Sie erkannten den Bedarf an zugänglichen zusätzlichen Informationsquellen als Hilfe für die Bewertung der erteilten Informationen. Die Teilnehmer wollten die Möglichkeit haben, andere Ratgeber mit einbeziehen zu können, wie beispielsweise Familienmitglieder, andere Experten aus dem Team, zugeordnete Gesundheitsexperten (Krankenschwestern, Sozialberater) und Wohltätigkeits- oder Selbsthilfegruppen. Sie betonten ihre starke Präferenz für Kontinuität in der Betreuung, einschließlich klarer Managementpläne und klarer Vereinbarungen für die Überprüfung von Behandlungsentscheidungen, unterstützt durch zusammengestelltes Material oder Informationen auf Tonträgern (134).

### **Zusammenarbeit von Forschern und Patienten zum gegenseitigen Nutzen**

Die öffentlich finanzierte PRISM Studie ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie in UK, die Behandlungsstrategien beim Morbus Paget des Knochens vergleicht. Die National Association for the Relief of Paget's Disease (NARPD) ist die einzige Hilfsorganisation in UK für die an Morbus Paget Betroffenen und hat von Anfang an eng mit dem PRISM Team zusammengearbeitet. Die NARPD Beteiligung ist wesentlich für die Durchführung der Studie, in welche spezifische Funktionsbereiche eingeschlossen sind: Beurteilung durch einen Kollegen; Mitgliedschaft im Studiensteuerungskomitee; Bereitstellung

von Beratungshilfe für die Teilnehmer und Werbung für die Studie innerhalb der Patienten mit Morbus Paget.

*Adaptiert von Langston A, McCallum M, Campbell M, Robertson C, Ralston S.  
An integrated approach to consumer representation and involvement in a multicentre randomized controlled trial. Clinical Trials 2005; 2: 80-7.*

Das Beispiel zeigt, wie wertvoll kooperativ erstellte vorbereitende Maßnahmen sein können. Wissenschaftler haben dabei mit Patienten und potentiellen Patienten einige der schwierigen Probleme erforscht, die sich bei der Bewertung von Behandlungsmaßnahmen bei einem Notfall ergeben. Wenn Therapien bei einem akuten Schlaganfall erfolgreich sein sollen, müssen sie so bald wie möglich nach Auftreten des Ereignisses eingesetzt werden. Weil sie über die beste Vorgehensweise im Zweifel waren, baten die Forscher Patienten und Pflegepersonal, ihnen zu helfen. Sie beriefen ein Forschungstreffen mit einer Gruppe von Patienten und Gesundheitsexperten ein und stellten Fokusgruppen zusammen, an denen ältere Menschen beteiligt waren. Das hatte zur Folge, dass Studienpläne erläutert wurden und Patienten den Forschern dabei halfen, Studieninformationsbroschüren zu entwerfen und zu überarbeiten.

Diese gründliche vorbereitende Forschung führte zu Plänen für eine randomisierte kontrollierte Studie, die prompt von der Ethikkommission gebilligt wurde. Die Teilnehmer der Fokusgruppe hatten das ethische Dilemma erkannt, von jemandem, der durch seine akute Erkrankung verwirrt, wenn nicht sogar bewusstlos geworden ist, eine „informierte Einwilligungserklärung“ (informed consent) erhalten zu wollen. Sie waren in der Lage, Lösungsvorschläge zu machen, die zu einem für alle Parteien akzeptablen Studiendesign führten und zu substantiellen Verbesserungen der Informationsbroschüren (135).

### **Die Bedeutung der Patientenbeteiligung bei der Planung von Forschungsprojekten**

Wissenschaftler stellten Gruppen von älteren Menschen zusammen, um das Design einer neuen Studie über die Behandlung von Menschen mit akutem Schlaganfall zu überdenken – zu dem Zeitpunkt des aktuellen Ereignisses eines Schlaganfalls können Patienten verständlicherweise oft nicht ihre Wünsche mitteilen. Die Wissenschaftler kamen zu folgendem Ergebnis:

- Die Beteiligung von Patienten bei der Erstellung des Studiendesigns für Schlaganfälle ist wertvoll.
- Beiträge von Menschen, die bisher noch keinen Schlaganfall hatten, und von Betreuungspersonen von Schlaganfallpatienten können die Informationsbroschüren für die Studie substantiell verbessern.
- Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten wird ein unterschiedliches Vorgehen bei der Einholung der Einverständniserklärungen vorgeschlagen.

- Die Patientenbeteiligung kann ein sehr wichtiger Bestandteil für die Entwicklung von neuen randomisierten kontrollierten Studien sein

*Adaptiert von Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. British Medical Journal 2002; 325: 415–7.*

In Kapitel 6 haben wir die Bedeutung der Vorbereitungsarbeit mit Patienten für eine Studie zu Behandlungen von lokalisiertem Prostatakrebs in UK geschildert. Die Wissenschaftler wollten aus triftigem Grund Vergleiche von einerseits den Folgen bei aktiver Überwachung und andererseits den Folgen nach einem chirurgischen Eingriff oder Strahlentherapie durchführen, um die Unsicherheit zu verringern, die bei diesen Strategien besteht. Es ist klar, dass diese Behandlungsmaßnahmen sehr unterschiedlich sind. Deshalb ist es eine interessante Frage, wie die Patienten und ihre behandelnden Ärzte auf die vorgeschlagene zufällige Zuordnung (random allocation) zu entweder der einen oder der anderen dieser Möglichkeiten reagiert haben. Die Wissenschaftler erkannten ohne Schwierigkeiten die möglichen Hindernisse, denen die Kliniker gegenüberstehen könnten bei dem Versuch, den Patienten die Studie vorzustellen. Sie konnten sich auch vorstellen, dass die Patienten Entscheidungsschwierigkeiten bezüglich der Aufnahme in die Studie haben könnten, vor allem weil sie mit der zufälligen Zuordnung zu einer von drei so unterschiedlichen Behandlungsformen mit verschiedenen potentiellen Komplikationen einverstanden sein müssten.

Vor diesem Hintergrund entwickelten die Wissenschaftler einen Zwei-Stufen-Plan: zunächst Erstellung einer Machbarkeitsstudie und dann unter Anwendung dieser Ergebnisse Durchführung der Hauptstudie. Die Ergebnisse der ersten Stufe des Plans zeigten, dass die Studie durchführbar ist und dass die meisten Männer damit einverstanden sind, in eine dreiarmlige (aktives Überwachen, chirurgischer Eingriff oder Strahlentherapie) Studie aufgenommen zu werden (136).

## 7.4 Wie sollten Patienten und die Öffentlichkeit involviert werden?

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, die Patienten und die Öffentlichkeit bei der Bewertung von Behandlungsmethoden einzubeziehen. Wie wir schon ausgeführt haben, können sie auch die treibende Kraft sein, die Verständnislücken und den Bedarf für neue Lösungswege zu erkennen. Ihr Beitrag kann von den Forschern umgesetzt werden; sie können unter Umständen bei einigen Arbeitsabschnitten mit eingesetzt werden, bei anderen wiederum nicht; sie können zu dem Zeitpunkt einbezogen werden, an dem man eine spezielle Unsicherheit erkennt, die jede Aufmerksamkeit und Veröffentlichung braucht, um die Projektergebnisse in eine aktualisierte systematische Übersichtsarbeit

aufzunehmen. Manchmal nehmen sie die Aufgabe selbst in Angriff. Es gibt keine festen Regeln: die Auswahl verschiedener Strategien und Vorgehensweisen in jeder einzelnen Studie wird durch ihre Angemessenheit bestimmt. Wie die Studie zum lokal begrenzten Prostatakrebs und die Studie zur gemeinsamen Entscheidungsfindung verdeutlichten, entwickeln sich ständig neue Methoden – sogar während des Verlaufs eines Projekts.

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Patientenbeteiligung, zur Identifizierung und Reihung von Prioritäten bei der Auswahl möglicher Forschungsthemen wurde 2004 publiziert (137). Dieser Bericht zog die Schlussfolgerung, dass diejenigen, die für Forschungsprogramme verantwortlich sind, nun hinreichend Erfahrung darin haben, wie Patienten bei der Planung der Forschungsthemen mit einbezogen werden können, indem sie direkt oder indirekt mit der Öffentlichkeit arbeiten. Forschungsförderungseinrichtungen fordern jetzt die Antragsteller von Forschungsarbeiten oft dazu auf, klarzulegen, auf welche Weise sie Mitglieder der Gesellschaft und Patienten in ihre Forschungsvorschläge einbeziehen wollen, und sie geben den Forschern Empfehlungen, wo sie darüber mehr Informationen erhalten können.

### **Guter praktischer Ratgeber für die Beteiligung von Patienten an der Forschung**

1. Die Rolle der Patienten ist mit den Forschern und den beteiligten Patienten vereinbart.
2. Die Forscher erstellen ein angemessenes Budget für die Kosten der Patientenbeteiligung an der Forschung.
3. Die Wissenschaftler respektieren die Unterschiede in den Fähigkeiten, dem Wissen und der Erfahrung der Patienten.
4. Den Patienten wird Schulung und persönliche Unterstützung angeboten, die sie befähigt, in die Forschungsprojekte eingebunden zu sein.
5. Die Forscher stellen sicher, dass sie die notwendigen Fähigkeiten besitzen, um die Patienten in den Forschungsprozess einzubeziehen.
6. Die Patienten sind an den Entscheidungen darüber beteiligt, wie die Forschungsteilnehmer rekrutiert werden und über den Forschungsfortgang ständig informiert werden.
7. Die Patienteneinbindung wird in Forschungsberichten beschrieben.
8. Die Forschungsergebnisse sind für Patienten über Computer und in einer für sie verständlichen Sprache verfügbar.

*Adaptiert von Telford R, Boote JD, Cooper CL. What does it mean to involve consumers successfully in NHS research? A consensus study. Health Expectations 2004; 7: 209–20.*

Insgesamt gesehen wird die Einbeziehung der Patienten und der Öffentlichkeit langsam üblich. Sie dürfen nicht mehr ignoriert werden oder ihre Beteiligung nur als freundliche Geste gewertet werden. Als Partner in der Forschung

können sie eine bessere Auswahl bei den Forschungsthemen und gleichzeitig eine bessere Durchführung dieser Arbeiten herbeiführen. Obwohl Patienten manchmal ungewollt faire Tests von Behandlungen gefährden, stellen sie durch ihre Zusammenarbeit mit den Forschern ein starkes Bündnis im Kampf gegen Unsicherheiten in der Therapie zum Nutzen aller dar.

### Key Points

- Patienten und Wissenschaftler sind durch ihre Zusammenarbeit ein leistungsfähiges Team zur Reduktion von Therapieunsicherheiten zum Nutzen aller.
- Patienten können die Forschung über Behandlungseffekte beeinflussen.
- Der Patientenbeitrag kann zu besserer Forschung führen.
- Patienten gefährden manchmal ungewollt faire Testverfahren von Behandlungen.
- Um wirksam Beiträge leisten zu können, brauchen Patienten bessere allgemeine Kenntnisse über Forschung und direkteren Zugang zu Informationen.



## 8 Der Plan für tiefgreifende Veränderungen

Wir zweifeln nicht an dem Beitrag der medizinischen Forschung für bessere Lebensqualität und langes Leben. Dennoch machen wir in diesem Buch deutlich, dass sich die vorantreibenden Initiatoren der Forschung – kommerzielle und akademische – nicht genügend für die Identifizierung von Patientenprioritäten eingesetzt haben. Die Gesundheitsversorgung wird immer voll von Unsicherheiten sein, von größerer oder auch kleinerer Bedeutung. Die beste Anlaufstelle dafür ist [in UK] der NHS, zu dem jeder von uns einen Bezug hat. Wie also kommen wir zu einer Veränderung, bei der die Unsicherheiten in der täglichen Gesundheitsversorgung nicht umgangen sondern als Herausforderung angenommen werden; bei der die Forschung über Prüfungsverfahren zu verschiedenen Behandlungsmaßnahmen ein wesentlicher Teil von guter Gesundheitsversorgung wird?

Bevor wir unseren Entwurf für diese Veränderung darlegen, möchten wir Ihnen ein Gefühl dafür geben, wie in Zukunft hoffentlich ein routinemäßiger Ablauf in einer Allgemeinarztpraxis aussehen könnte.

### ***Der Fall Mr Jones***

*Ifor Jones, ein Bergbauer im Ruhestand aus dem ländlichen Norden von Wales fühlt sich seit einiger Zeit stark beeinträchtigt durch Müdigkeit und entscheidet sich schließlich, seine Hausärztin aufzusuchen. Ifor prüft zunächst, wann seine Tochter Zeit hat, ihn zu der zehn Meilen entfernten Praxis zu fahren, und lässt*

*sich dann einen Untersuchungstermin bei der Ärztin geben. Die Ärztin spricht mit Ifor über seine Probleme, untersucht ihn, nimmt ihm dann noch ein wenig Blut für Untersuchungen ab und schickt es zur Analyse ins örtliche Krankenhaus. Ein paar Tage später kommen die Untersuchungsergebnisse zurück, und es zeigt sich, dass Ifor eine Form von Anämie hat, die aus einem Vitamin B12 Mangel (Perniziöse Anämie, s. Kap. 4) resultiert. Die Ärztin ruft Ifor an und bittet ihn, sich nochmals in der Praxis vorzustellen.*

*Bei dem nachfolgenden Arztbesuch erklärt die Ärztin, dass diese durch die Blutuntersuchung bestätigte Anämieform sehr gut auf Injektionen von Vitamin B12 ansprechen sollte, aber sie erwähnt, dass die Experten sich nicht darüber einigen können, ob diese Injektionen nur alle drei Monate oder öfter verabreicht werden sollten. Die Ärztin zeigt Ifor über die Internetseite der National Library for Health auf ihrem Computerbildschirm eine systematische Übersicht von kontrollierten Studien über einen Vergleich von unterschiedlich häufig verabreichten Injektionen. Dadurch bestätigt sich, dass niemand weiß, ob die Müdigkeitserscheinungen effektiver behandelt werden können durch häufiger verabreichte Injektionen als nur ein Mal im Quartal.*

*Der Computer lenkt außerdem ihre Aufmerksamkeit auf patientengerechte Informationen über eine kontrollierte Studie, in der die mit verschiedener Häufigkeit verabreichten Injektionen von Vitamin B12 bei Perniziöser Anämie miteinander verglichen werden. Die Studie wird von dem NHS Research and Development Programme durchgeführt. Sie wurde auf Grund von Anfragen mehrerer Allgemeinärzte und einigen Patienten beim klinischen Beratungsdienst initiiert, die deutlich machten, dass ein Wissensbedarf über die erforderliche Frequenz der Injektionen bei Perniziöser Anämie bestand. Nachdem die Organisation der monatlichen Injektionsgaben zwar umständlicher, für die Verbesserung von Ifors Symptomen aber eventuell effektiver wäre, fragt ihn die Ärztin, ob er sich vorstellen könnte, an der Studie teilzunehmen.*

*Als die Wissenschaftler und Patienten den Plan für diese Studie zum Vergleich von Wirkungen durch unterschiedliche Frequenz der Anwendung erstellten, sorgten die Patienten dafür, dass ihr unangenehmstes Symptom – z. B. Müdigkeit – neben den Standardblutuntersuchungen für Perniziöse Anämie untersucht wurde. Ifor und seine Ärztin halten die Teilnahme an der Studie für sehr unkompliziert: es wird keine zusätzliche Information erforderlich sein neben der, die der Arzt sowieso bei der Überwachung der Behandlung sammelt. Ein weiterer Aspekt ist, dass vorläufige Studienergebnisse innerhalb von einem Jahr erwartet werden, was bedeutet, dass Ifor selbst voraussichtlich von den neuen Daten profitieren kann.*

*Die Ärztin fragt Ifor, ob er die Patienteninformationsbroschüre mit nach Hause nehmen möchte und darüber nachdenkt, ob er teilnimmt, aber Ifor entscheidet, sich direkt jetzt für die Studie anzumelden. Die Ärztin trägt Ifors Daten in eine passwortgesicherte vertrauliche Sektion der Studienwebsite ein und erhält innerhalb von wenigen Sekunden die Nachricht vom Studienkoordinationszentrum, dass Ifor durch Randomisation der Gruppe zugeordnet wurde, die alle drei Monate Injektionen bekommt.*

*Alle drei Monate danach versendet das Studienkoordinationszentrum Textmeldungen auf die Mobiltelefone der Ärztin und von Ifor, um sie zur Beantwortung von einigen Fragen zu Ifors Symptomen und Krankheitszeichen und zur Abgabe weiterer Blutproben an das Labor zu bewegen. Das Labor schickt dann Kopien der Ergebnisse an das Studienkoordinationszentrum und an Ifor und seine Ärztin.*

*Nach etwas mehr als einem Jahr erhalten die Ärztin und Ifor erste Studienergebnisse. Sie überlegen dann anhand der Resultate, ob sie weiterhin mit dem dreimonatigen Injektionsprogramm fortfahren sollen oder sich für häufigere Injektionsgaben entscheiden. Ifor und seine Ärztin haben somit dazu beigetragen, die Unsicherheit in einer Sache, die für beide wichtig ist, zu verringern.*

Dieses Beispiel, den Interessen eines Patienten mit einer Vitamin B12 Mangelanämie zu dienen und jenen einer Allgemeinärztin mit Zweifeln über die relativen Vorteile von Behandlungsoptionen, stellt mehrere Punkte heraus. Obwohl effektive Behandlungsmethoden für diese Form von Anämie schon vor fast einem Jahrhundert erkannt worden sind (138), blieben Fragen zur Häufigkeit der Injektionen von Vitamin B12 unbeantwortet, weil sie von geringem Interesse für die Industrie oder die akademischen Forscher waren. Solche Fragen treten nur in den Vordergrund, wenn sie an der Basis erkannt und angesprochen werden. In diesem speziellen Beispiel ist neben der Routineversorgung nur wenig zusätzliche Mühe erforderlich, um die Antwort zu erhalten.

Unser Beispiel bezieht sich auf die Unsicherheit von Behandlungseffekten bei einer chronischen Erkrankung, die Kummer bereiten kann. Grundsätzlich sollte gleichermaßen vorgegangen werden, um Unsicherheiten im gesamten Spektrum anzusprechen – von lebensbedrohlichen akuten Notfällen (wie akuter Schlaganfall) bis hin zu einschränkenden und oft plagenden Krankheiten wie einer gewöhnlichen Erkältung. Was kann jeder von uns dazu beitragen, dafür zu sorgen, dass die beschriebene Vorgehensweise innerhalb des NHS üblich wird?

## 8.1 Unser Entwurf

Einzelnen gesehen ist keiner der folgenden Vorschläge revolutionär oder auch nur neu. Zusammengenommen und gemeinsam von Patienten und Klinikern verfolgt, stellt unser Sieben-Punkte-Entwurf einen Vorschlag für eine Revolution in der Anwendung und Überprüfung von Behandlungen dar.

### 1. Unterstütze Ehrlichkeit, wenn es Zweifel über Behandlungseffekte gibt

Das Einräumen von Unsicherheiten ist oft schwer für Gesundheitsexperten, und es wird von den Patienten oft nicht gern gesehen. Daraus folgt, dass den Menschen manchmal ein falsches Gefühl von Sicherheit vermittelt wird. Wenn Kliniker und Patienten für ein effizienteres Vorgehen bei Behandlungsergebnissen erfolgreich zusammenarbeiten wollen, müssen beide Seiten bereit

sein anzuerkennen, dass unangemessen evaluierte Behandlungsmaßnahmen substantiellen Schaden anrichten können; sie müssen mit den erforderlichen Methoden, um verlässliche Daten zu bekommen, vertrauter werden. Wir müssen herausfinden, wie das am besten erreicht werden kann.

### **2. Wehre dich gegen doppelte Standards bei der Einverständniserklärung von Behandlungen, die innerhalb und außerhalb von klinischen Studien angeboten werden**

Kliniker, die bereit sind, Unsicherheiten bei Behandlungsergebnissen zuzugeben und diese in formalen Therapievergleichen bearbeiten wollen, sind stringenteren Regeln bei der Interaktion mit Patienten unterworfen als ihre Kollegen. Wenn Zweifel über Behandlungseffekte bestehen, sollte eine Teilnahme an kontrollierten Studien oder anderen Evaluationsmethoden, die keine systematischen Fehler aufweisen, die Regel sein. Wir sollten sicherstellen, dass die Teilnahme an einer Forschungsarbeit über Behandlungsfolgen nicht als ein riskantes Unterfangen dargestellt wird und die „Standard-Praxis“ als immer effektiv und sicher erscheint.

### **3. Vergrößere das Wissen über die Bewertung von Behandlungseffekten, um glaubwürdige Behauptungen von unglaubwürdigen unterscheiden zu können**

Eine Möglichkeit zur Veränderung ist die Steigerung des öffentlichen Interesses an der Problematik, dass Behandlungseffekte durch systematische Fehler und Zufälle stark verzerrt dargestellt werden können. Eines der wichtigsten Merkmale wissenschaftlicher Forschung – das Erkennen und Minimieren von systematischen Fehlern (Bias) – kann kaum als „Allgemeinwissen“ angenommen werden. Wir brauchen mehr Entschlossenheit bei den Bemühungen, diese wichtigen Wissenslücken zu schließen und diese Konzepte vom Schulalter an zu einem normalen Teil der Ausbildung werden zu lassen.

### **4. Vergrößere die Kapazität für die Erstellung, ständige Aktualisierung und Verbreitung von systematischen Übersichtsarbeiten zu wissenschaftlichen Daten über die Behandlungseffekte**

Viele der Antworten auf drängende Fragen über die Behandlungsergebnisse können schnell gegeben werden, wenn die bereits existierenden Daten systematisch zusammengefasst werden und diese Übersichten ständig aktualisiert und effizient an Experten und Patienten verbreitet werden. Es wird noch eine ganze Weile dauern, bis die Ergebnisse von bereits vorhandenen Daten in systematischen Übersichtsarbeiten direkt zur Verfügung stehen. Wir sollten den NHS dazu auffordern, dieses Anliegen zu einem seiner Hauptziele zu machen,

damit verlässliche Information über Behandlungseffekte zusammengefasst und für das gesamte Gesundheitssystem verfügbar wird.

### **5. Gehe vor gegen wissenschaftliches Fehlverhalten und Interessenskonflikte innerhalb der klinischen Forschungsgemeinschaft**

Viele Menschen wundern sich darüber, dass von Wissenschaftlern nicht verlangt wird, dass sie das, was schon bekannt ist, systematisch auswerten müssen, wenn sie sich um Finanzierungsmöglichkeiten und Genehmigungen durch die Ethikkommissionen für neue Forschungsprojekte bemühen. Die Konsequenz daraus ist unvermeidbar – schlecht geplante und schlichtweg unnötige Forschungsprojekte werden in einem Maß fortgesetzt, das aus ethischen wie auch aus wissenschaftlichen Gründen nicht akzeptabel ist. Wir sollten Sponsoren für Forschungsprojekte und Ethikkommissionen dazu drängen, dass Wissenschaftler keine neuen Forschungsarbeiten in Angriff nehmen, ohne sich auf systematische Übersichtsarbeiten über andere relevante Daten zu beziehen. Außerdem ist bewusstes Zurückhalten von Berichten über Forschungsarbeiten als systematischer Fehler (Bias) ethisch nicht vertretbar. Forscher sollten angehalten werden, die Ergebnisse, zu denen Patienten beigetragen haben, zu veröffentlichen und klarzustellen, welchen Beitrag die neuen Daten zur Gesamtheit der relevanten Daten geleistet haben.

### **6. Fordere von der Industrie die Bereitstellung von besseren, vollständigeren und relevanteren Daten über die Behandlungseffekte**

Im Jahr 2005 hat das House of Commons Health Committee einen schlagkräftigen Artikel über den Einfluss der Pharmaindustrie veröffentlicht (139). Immer wenn in der Vergangenheit die Macht und der Einfluss der Pharmafirmen angegriffen wurde, haben die Pharma-Giganten postwendend mit Drohungen geantwortet, ihre Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in UK einzustellen, und die schlimmsten Warnungen ausgesprochen bezüglich der Konsequenzen für die Wirtschaft in UK. Die Regierungen haben zugehört, kapituliert und nichts getan, um die Exzesse der Industrie zu beschränken. Man sollte nicht zulassen, dass die Empfehlungen des Komitees auf der Strecke bleiben. Insbesondere sollten wir fordern, dass alle klinischen Studien zu Beginn öffentlich registriert werden und alle Ergebnisse bei Abschluss in vollem Umfang veröffentlicht werden.

### **7. Erkenne und bevorzuge Forschung, die Fragen zu Behandlungseffekten anspricht, die von Patienten und Klinikern für wichtig gehalten werden**

Die Portfolios der Sponsoren für Forschungsprojekte und der akademischen Institutionen werden beherrscht von Basisforschung, die mit großer Wahr-

scheinlichkeit in absehbarer Zeit den Patienten nicht helfen wird, und von Forschung, die sich an der Profitmaximierung für die Industrie ausrichtet. Angewandte Forschung zu Fragestellungen, die kein Potential zum Geldverdienen bietet, dagegen aber für Patienten wichtig ist, muss dafür kämpfen, einen Fuß in die Tür zu bekommen, obwohl sie öffentlich unterstützt wird. Wir sollten darauf achten, dass der NHS mehr dafür tut, die Probleme der Patienten und Kliniker zu den Behandlungseffekten zu erkennen, und dass die Sponsoren das berücksichtigen und die Forschung favorisieren, die diese Unsicherheiten verringert.

### 8.2 Zum Abschluss

Eine Wende bei der Überprüfung von Behandlungen ist längst überfällig. Wenn Experten und Patienten zusammen agieren, dann sind die Schritte, die wir empfehlen, äußerst praktikabel. Sie, die Leser, sollten lautstark eine Veränderung fordern – jetzt.

#### Ein Einsatzplan: Dinge, die Sie tun können

- Identifizieren Sie Fragen zu den Behandlungsergebnissen, die für Sie wichtig sind.
- Benutzen Sie die National Library for Health ([www.library.nhs.uk](http://www.library.nhs.uk)), um herauszufinden, ob es verlässliche Informationen von aktualisierten systematischen Übersichtsarbeiten gibt.
- Falls Sie die erforderliche Information nicht finden, fragen Sie bei NHS Direct um Hilfe ([www.nhsdirect.nhs.uk](http://www.nhsdirect.nhs.uk); Tel: 0845 46 47 (England und Wales); 08454 24 24 24 (Schottland)). Deren Experten können sie möglicherweise für Sie finden.
- Falls es keine verlässliche Information zur Beantwortung Ihrer Frage gibt, fragen Sie NHS Direct, ob irgendjemand momentan eine systematische Übersichtsarbeit vorbereitet von schon vorhandenen Daten oder ob es irgendwelche potentiell relevante laufende kontrollierte Studien gibt.
- Falls es eine laufende Studie gibt, fragen Sie nach unter [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) oder auf der Website über spezifische Studien, um zu sehen, ob Sie daran teilnehmen können und mit wem Sie Ihre Möglichkeiten diskutieren können.
- Nehmen Sie an einer klinischen Studie nur unter der Bedingung (i) teil, dass das Studienprotokoll öffentlich registriert worden ist unter [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com); (ii) dass das Protokoll sich auf die systematischen Übersichtsarbeiten bereits vorhandener Daten bezieht, die zeigen, dass die Studie gerechtfertigt ist und (iii) dass Sie eine schriftliche Bestätigung dafür erhalten, dass die gesamten Studienergebnisse publiziert werden und an alle Teilnehmer geschickt werden, die darum gebeten haben.

- Wenn sich niemand für Ihre unzureichend beantworteten Fragen zu Behandlungseffekten zu interessieren scheint, reichen Sie sie zur Beurteilung ein bei NHS Health Technology Assessment (HTA) Programme ([www.ncchta.org](http://www.ncchta.org)), bei dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), und relevanten medizinischen Forschungswohltätigkeitsverbänden ([www.amrc.org.uk](http://www.amrc.org.uk)).
- Lernen Sie Unsicherheiten zu erkennen; sagen Sie Ihre Meinung; stellen Sie Fragen; suchen Sie nach ehrlichen Antworten.
- Sagen Sie Ihren Ärzten, wenn Sie Daten von den Behandlungsergebnissen diskutieren möchten und Unsicherheiten darüber bestehen. Sie könnten die Information unter [www.ohri.ca/DecisionAid](http://www.ohri.ca/DecisionAid) als hilfreich empfinden.
- Unterstützen Sie eine breitere Unterrichtung über die Auswirkungen von systematischen Fehlern und Zufallswahrscheinlichkeiten, und üben Sie Einfluss aus auf Ihren MP [Politiker: Member of Parliament] und andere, damit es in die Ausbildung aufgenommen wird, beginnend mit dem Schulalter.
- Seien Sie ein gesunder Skeptiker, wenn Sie unbegründete Behauptungen und Medienberichte über einen „Durchbruch“ bei bestimmten Behandlungen hören; stellen Sie sachdienliche Fragen; diskutieren Sie mit Ihren Freunden.
- Lehnen Sie Behandlungen ab, die Ihnen oder Ihrer Familie auf der Basis von Annahmen und Dogmen angeboten werden, die aber nicht durch verlässliche Daten überzeugen können.
- Unterstützen und arbeiten Sie mit Ärzten, Forschern, Forschungssponsoren und anderen, die versuchen, die Forschung zu unterstützen, die auf unzureichend beantwortete Probleme abzielt bei den Auswirkungen von Behandlungen, die Sie für wichtig erachten.

## Literaturverzeichnis

- 1 Silverman WA. *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press, 1998, p 165.
- 2 Tallis R. *Enemies of hope: a critique of contemporary pessimism*. London: Macmillan, 1997.
- 3 Lock S. Medicine in the second half of the twentieth century. In: Loudon I, ed. *Western medicine: an illustrated history*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 4 Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in healthcare. *British Medical Journal* 1988; 317: 1167–8. Citing Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F. Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly*, 1994; 72: 2225–58.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989: 3–38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980; 45: 3008–11.
- 7 Office of Technology Assessment. Identifying health technologies that work: searching for evidence. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- 8 Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. Available from: [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org) [accessed 5 December 2005].
- 9 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14: 194–5.
- 10 Melville A, Johnson C. *Cured to death: the effects of prescription drugs*. London: New English Library, 1983.
- 11 Anonymous. After practolol [Editorial]. *British Medical Journal* 1977; 17 Dec: 1561–2.
- 12 Chalmers I. Trying to do more good than harm in policy and practice: the role of rigorous, transparent, up-to-date evaluations. *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 2003; 589: 22–40.
- 13 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983; 52: 32C–36C.
- 14 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products. *New Scientist* 2004, 6 Mar, p 19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 15 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. The effect of lorcinoid on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993; 40: 161–6.
- 16 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 17 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen PD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001; 32: 2433–8.
- 18 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal* 1997; 315: 149–53.
- 19 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003; 29: 1–3. Citing results of Women's Health Initiative randomised controlled trial (*Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 3243–53) and Million Women Study (*Lancet* 2003; 362: 419–27).
- 20 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight [Editorial]. *British Medical Journal* 2003; 327: 1358–59.
- 21 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. Health Technology Assessment Report 2000, volume 4, no. 37.
- 22 Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British Medical Journal* 2003; 327: 1385–87.

- 23 Wilks D, Sissons JGP. Infection. In: Tomlinson S, Heagerty AM, Weetman AP, eds. *Mechanisms of disease: an introduction to clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press 1997, pp 189–200.
- 24 Vandembroucke JP, de Craen AJM. Alternative medicine: a ‚mirror image‘ for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 507–13. Citing Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 429–36 and citing Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996; 125: 680–7.
- 25 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 1955, Oct 31, pp 128–32.
- 26 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *British Medical Journal* 1999; 319: 568–71.
- 27 Early Breast Cancer Trialists‘ Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 1681–92.
- 28 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 1999, Oct 2.
- 29 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 30 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 31 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003; 39: 1807–9.
- 32 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.
- 33 Gray JAM. *Evidence-based healthcare*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.
- 34 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9: 56.
- 35 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here’s why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p 77.
- 36 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9: 56.
- 37 Hummel S, Paisley S, Morgan A, et al. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technology Assessment Report 2003; volume 7, no. 33.
- 38 Law M. Screening without evidence of efficacy. *British Medical Journal* 2004; 328: 301–2.
- 39 Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. *British Medical Journal* 2002; 324: 431.
- 40 Wallis C. Atypical cystic fibrosis – diagnostic and management dilemmas. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; 96(suppl 43): 2–10.
- 41 David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004; 97: 209–10.
- 42 Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *Journal of Pediatrics* 2003; 143: 707–12.
- 43 NICE. Guidance on the removal of wisdom teeth, 2000. Available from: [www.nice.org.uk/page.aspx?o=526](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=526) [accessed 4 December 2005].
- 44 Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999; 354: 1229–33.
- 45 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Journal of the American Medical Association* 1992; 268: 240–8.

- 46 Asher R. Talking sense (Lettsonian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958–59. Reproduced in: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
- 47 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994; 44: 16–20.
- 48 Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994; 308: 81–106.
- 49 Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
- 50 Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John Murray, pp 3–23.
- 51 Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 52 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 53 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1031–7.
- 54 Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936–1945. Available from: [www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org) [accessed 3 January 2006].
- 55 Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. In: Wennburg JE, McAndrew Cooper M, eds. *The Dartmouth Atlas of Healthcare in the United States*. Hanover, New Hampshire: Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School, 1996, p 142. The 1996 edition and the updated 1999 edition are available from: [www.dartmouthatlas.org/atlas/atlas\\_series.shtm](http://www.dartmouthatlas.org/atlas/atlas_series.shtm) [accessed 29 December 2005].
- 56 Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 57 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000; 320: 1686.
- 58 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975; 15: 39–52.
- 59 General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations. November 1998. Available from: [www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp](http://www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp) [accessed 6 December 2005].
- 60 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp 266–75.
- 61 Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. BMJ Books 2001, pp 131–3.
- 62 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 650–6.
- 63 Tobias J, Souhami R. Fully informed consent can be needlessly cruel. *British Medical Journal* 1993; 307: 119–20.
- 64 Baum, M. The ethics of randomised controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1995; 21: 136–7.
- 65 Thornton H. Why do we need clinical trials? *BACUP News*; issue 30, autumn 1997, p 7.
- 66 de Takats P, Harrison J. Clinical trials and stroke. *Lancet* 1999; 353: 150.
- 67 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp 266–75.
- 68 Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000; 320: 1686.
- 69 Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *British Medical Journal* 1996; 313: 1390–3.
- 70 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.

- 71 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 72 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.
- 73 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 74 Grimwade K, Swingler G, Grimley Evans J. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 75 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1865–71.
- 76 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, November 19, 2004.
- 77 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996; 347: 1696–7.
- 78 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 1998; 317: 1181–4.
- 79 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992; 1: 93–110.
- 80 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 2457–65.
- 81 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001; 32: 2433–8.
- 82 Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence of exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995; 48: 45–57.
- 83 Altman DG. The scandal of poor medical research. *British Medical Journal* 1994; 308: 283–4.
- 84 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000; 355: 2037–40.
- 85 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001; 2: 80–2.
- 86 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, Berkholder P, Fishman H. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999; 35: 273–9.
- 87 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, et al. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002; 36: 327–39.
- 88 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000; 1: 3–8. Available from : <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3> [accessed 12 December 2005].
- 89 Safeguarding participants in controlled trials [Editorial]. *Lancet* 2000; 355: 1455–63.
- 90 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000; 355: 1574.
- 91 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1516–8.
- 92 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 93 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal* 2004; 328: 514–7.
- 94 Jones S. Genetics in medicine: real promises, unreal expectations [Milbank report]. New York: Milbank Memorial Fund, 2000. Available from: [www.milbank.org](http://www.milbank.org) [accessed 12 December 2005].
- 95 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, et al. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989; 59: 388–95.

- 96 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp 53–6.
- 97 Dixon-Woods M, Agarwak S, Jones J, et al. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005; 10: 45–53.
- 98 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002; 325: 415–7.
- 99 Donovan J, Mills N, Smith M, et al. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *British Medical Journal* 2002; 325: 766–9.
- 100 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to 'Health in Partnership' programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, 2002.
- 101 Longo M, Cohen D, Hood K, et al. Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using Discrete Choice Experiments. *British Journal of General Practice* 2006; 56: 35–42.
- 102 Marsden J, Bradburn J. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomised breast cancer trial. *Health Expectations* 2004; 7: 6–17.
- 103 Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research funding. *Lancet* 1999; 353: 1626.
- 104 Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomised trials in the United Kingdom, 1980–2002. *British Medical Journal* 2003; 327: 1017–9.
- 105 Relman AS. Publications and promotions for the clinical investigator. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979; 25: 673–6.
- 106 Warlow C. Building trial capacity (in a hostile environment). Paper presented at Clinical Excellence 2004, Birmingham, 30 November 2004.
- 107 Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455–63.
- 108 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000196. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 109 Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321–8.
- 110 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–2005. London: Stationery Office, 2005. Available from: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) [accessed 1 January 2006].
- 111 MRC announces plans for strengthening UK clinical research. MRC Network, Summer 2005.
- 112 Department of Health. Best research for best health: a new national health research strategy. London: Stationery Office, 2006. Available from [www.dh.gov.uk/research](http://www.dh.gov.uk/research)
- 113 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998; 317: 235–40.
- 114 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2247–56.
- 115 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000; 355: 2037–40.
- 116 Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001; 322: 519–23.
- 117 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004; 8: no. 15.
- 118 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002; 325: 415–7.

- 119 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‚patients‘ in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003; 6: 189–97.
- 120 Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986; 13: 155–64.
- 121 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1975.
- 122 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- 123 Faulder C. Always a woman: a practical guide to living with breast surgery. (Published in association with the Breast Care and Mastectomy Association). London: Thorsons, 1992, pp 28–9; 73: 164–6.
- 124 Breast Cancer Care. Some of the most memorable events and milestones in our history. Available from: [http://80.175.42.169/content.php?page\\_id=1338](http://80.175.42.169/content.php?page_id=1338) [accessed 8 December 2005].
- 125 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *British Medical Journal* 1992; 305: 699–701.
- 126 Thornton H. The patient’s role in research. [Paper given at The Lancet ‚Challenge of Breast Cancer‘ Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112–4.
- 127 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343: 871–81.
- 128 Royal Courts of Justice. In the High Court of Justice, Family Division. Neutral citation [2002] EWHC 2734 (Fam). Cases nos: FD02p01866 & FD02p01867. 11 December 2002.
- 129 Herceptin and early breast cancer: a moment for caution [Editorial]. *Lancet* 2005; 366: 1673.
- 130 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001, 322: 519–23.
- 131 Rice GPA, Incorvaia B, Munari L, *et al.* Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. Available from: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) [accessed 3 January 2006].
- 132 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients’ organisations. *British Medical Journal* 2003; 326: 1208–10.
- 133 Consumers’ Association. Who’s injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp 24–5.
- 134 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‚patients‘ in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003; 6: 189–97.
- 135 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002; 325: 415–7.
- 136 Hamdy FC. The ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment), 2001. Available from: [www.shef.ac.uk/dcss/medical/urology/research/topic2.html](http://www.shef.ac.uk/dcss/medical/urology/research/topic2.html) [accessed 8 December 2005].
- 137 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004; 8: no. 15.
- 138 Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Journal of the American Medical Association* 1926; 87: 470–6.
- 139 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–05. London: Stationery Office, 2005. Available from: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) [accessed 1 January 2006].

## Zusätzliche Quellen

### Informationen zu klinischen Studien und fairen Testverfahren

#### James Lind Library

[www.jameslindlibrary.org](http://www.jameslindlibrary.org)

#### MRC Clinical Trials Unit

[www.ctu.mrc.ac.uk/Trialinfo.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/Trialinfo.asp)

#### NHS National Library for Health

[www.library.nhs.uk/trials](http://www.library.nhs.uk/trials)

#### US National Cancer Institute

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

[www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Information/clinical-trials](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Information/clinical-trials)

#### UK Clinical Research Collaboration

Ein Leitfaden („Understanding Clinical Trials“) ist zum Download verfügbar unter: [www.ukcrc.org](http://www.ukcrc.org)

#### Critical Appraisal Skills Programme

Organisiert Workshops und bietet Online und Offline Ressourcen an, um die Fähigkeit zu vermitteln, wissenschaftliche Daten zu finden und angemessen zu interpretieren.

[www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm](http://www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm)

### Informationen zu Behandlungseffekten

#### Clinical Evidence

Online Publikation der BMJ Publishing Group, auf die innerhalb Englands, Wales und Schottlands über die National Library of Health gebührenfrei zugegriffen werden kann

[www.library.nhs.uk](http://www.library.nhs.uk)

#### The Cochrane Library

Online Resource, welche die Cochrane Database of Systematic Reviews enthält und auf den gesamten britischen Inseln gebührenfrei abgerufen werden kann

[www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

#### Informed Health Online

Evidenzbasierte, zweisprachige website (Englisch und Deutsch) für Verbraucher und Patienten, veröffentlicht vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

[www.informedhealthonline.org](http://www.informedhealthonline.org)

## Einbindung in die Forschung

### **Cochrane Consumer Network**

Fördert den Beitrag von Patienten zu systematischen Übersichtsarbeiten von Therapien, die von der Cochrane Collaboration erstellt werden.

[www.cochrane.org/consumers/homepage.htm](http://www.cochrane.org/consumers/homepage.htm)

### **NHS Health Technology Assessment Programme**

Bezieht Nutzer von Gesundheitsleistungen aktiv in alle Stadien seiner Arbeit mit ein.

[www.nchta.org/consumers/index.htm](http://www.nchta.org/consumers/index.htm)

### **UK Clinical Research Network**

Ist darum bemüht, Patienten in die Schwerpunktsetzung und Entwicklung von klinischen Studiendesigns mit einzubeziehen

[www.ukcrn.org.uk](http://www.ukcrn.org.uk)

### **James Lind Alliance**

Fördert die Kooperation zwischen Patienten und Ärzten in sog. „working partnerships“, um wichtige Fragen und Unsicherheiten im Hinblick auf Behandlungseffekte zu identifizieren und dabei Schwerpunkte zu bilden

[www.lindalliance.org](http://www.lindalliance.org)

### **Current Controlled Trials**

Frei zugängliches Metaregister mit Informationen über aktuelle kontrollierte Studien

[www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)

### **INVOLVE (formerly Consumers in NHS Research)**

Fördert die Mitwirkung der Öffentlichkeit an Forschung im Gesundheits- und Sozialwesen

[www.invo.org.uk](http://www.invo.org.uk)