

Evidence-based Medicine (EBM): Einheitlicher Bewertungsmaßstab?

Zu Grundlagen, Möglichkeiten und Grenzen von Evidence-based Medicine

Till Reckert

Einleitung und Fragen

Im Geleitwort zur deutschen Ausgabe des Schlüsselwerkes über EBM von Sackett et al. (1) schrieb Prof. Raspe, Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Universität Lübeck und Sprecher des Deutschen Netzwerkes Evidenz-basierte Medizin: „In der Bundesrepublik haben wir den sog. besonderen Therapierichtungen (z. B. Homöopathie, Anthroposophische Medizin, Phytotherapie) – auch sozialrechtlich – einen einzigartigen Sonderstatus zuerkannt. Die ‚spekulative Medizin der Romantik‘ (Leibbrand 1956) ist eine bis heute fortwirkende deutsche Eigenheit. EBM stellt eine Herausforderung auch für die besonderen Therapierichtungen dar, sofern sie sich allein auf überkommene Lehrsätze, systemimmanente Plausibilität und unkontrollierte Erfahrung berufen. EBM beharrt darauf, daß auch sog. heterodoxe oder komplementäre Verfahren nach der geltenden Forschungslogik auf ihre Zweckmäßigkeit hin überprüft werden können und müssen. In diesem Sinne kann man EBM durchaus als ‚einheitlichen Bewertungsmaßstab‘ verstehen.“

Die Forderung ist bekannt. Auch die erste Gegenfrage: Gibt es überhaupt einen einheitlichen Bewertungsmaßstab für so etwas Vielschichtiges wie die Medizin? Der „sozialrechtliche Sonderstatus“ für „sog. besondere Therapierichtungen“ wurde in Deutschland eingeführt, weil ein Methodenpluralismus für eine entwicklungssoffene Medizin sozialrechtlich nicht verbaut werden sollte (2). Evidence-based Medicine¹ regt 20 Jahre später die alte Diskussion neu an. Hilft sie, den Wunsch nach einem einheitlichen Bewertungsmaßstab für wissenschaftliche Medizin zu erfüllen, gegenüber dem z. B. jemand, der Wissenschaftsfreiheit forderte, automatisch in den Verdacht geriete, frei sein zu wollen von Wissenschaft? Was heißt es: Die Herausforderung von EBM annehmen? Doch zuerst: Was ist EBM?

1 „Evidence“ heißt nach dem Oxford Dictionary of Current English „available facts, circumstances, etc. indicating whether or not a thing is true or valid“. Die deutsche Bedeutung des Wortes „Evidenz“ ist demgegenüber genau gegensätzlich: Evidenz ist, was keiner weiteren Erklärung und keines äußeren Beweises bedarf, was der Erkenntnis direkt einleuchtet. Daß etwas der Erkenntnis direkt einzu-leuchten scheint, ist nicht selten das Ergebnis mangelnder Reflexion. Daher diskutieren Philosophen kontrovers, ob Evidenz im deutschen Sinne für Wirklichkeitserkenntnis eine Rolle spielen kann. Diese Frage wurde u. a. von Herbert Witzmann aufgearbeitet. Er beschreibt Bedingungen, unter denen Evidenz als eine vom gedanklichen Zusammenhang rückbestimmte denkende Bestimmung erfahren werden kann (17, 18).

Doch zuerst: Was ist Evidenz-basierte Medizin?

David L. Sackett et al. umreißen Evidenz-basierte Medizin zu Beginn ihres Schlüsselwerkes wie folgt: „... EBM zu praktizieren bedeutet, die individuelle klinische Erfahrung mit den besten zur Verfügung stehenden externen Nachweisen aus der systematischen Forschung zu integrieren. Mit individueller klinischer Erfahrung meinen wir den Sachverstand und das Urteilsvermögen, die der einzelne Kliniker durch seine klinische Erfahrung und die klinische Praxis erwirbt. Größere klinische Erfahrung zeigt sich auf vielerlei Art und Weise, vorwiegend jedoch in einer effektiveren und effizienteren Diagnosestellung sowie in der rücksichtsvolleren Identifizierung und mitfühlenderen Berücksichtigung der Beschwerden von individuellen Patienten, ihrer Rechte und Wünsche bei Entscheidungen über ihre medizinische Versorgung. Mit der besten zur Verfügung stehenden externen klinischen Evidenz meinen wir klinisch relevante Forschungsarbeiten, häufig aus dem Bereich der Grundlagenwissenschaften, besonders jedoch aus patientenorientierten klinischen Forschungsarbeiten über die Genauigkeit und Präzision von diagnostischen Tests (einschließlich klinischer Untersuchungen), der Vorhersagekraft prognostischer Marker und der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von therapeutischen, rehabilitativen und präventiven Maßnahmen. Externe klinische Evidenz hebt die Validität früher akzeptierter diagnostischer Tests und Behandlungsweisen auf und ersetzt sie durch neue, die aussagekräftiger, genauer, effektiver und sicherer sind. Gute Ärzte setzen sowohl ihre persönliche klinische Erfahrung als auch die beste zur Verfügung stehende externe Evidenz ein. Jede Komponente ist für sich genommen unzureichend. Ohne klinische Erfahrung und Sachverstand läuft die Praxis Gefahr, von externer Evidenz beherrscht zu werden, denn hervorragende externe Evidenz ist unter Umständen beim einzelnen Patienten nicht anwendbar oder sogar ungeeignet. Ohne die jeweils beste externe Evidenz droht die praktische Medizin zum Nachteil der Patienten schnell zu veralten.“ (1)

Wenn während der Patientenversorgung ein ungeklärtes klinisches Problem auftaucht, beschaffe und verwende man externe Evidenz zu dessen Lösung in 4 Schritten: 1. Eine beantwortbare Frage formulieren. 2. Nach der besten externen Evidenz suchen. 3. Diese Evidenz bezüglich methodischer Qualität und klinischer Relevanz beurteilen. 4. Die Evidenz klinisch anwenden.

Praxisbeispiel

Eine Mutter kommt mit ihrem knapp 2jährigen Kind morgens in Ihre Kinderarztpraxis: Es habe heute nacht heftig geweint und sich an das rechte Ohr gefaßt, jetzt habe es 38,4 °C Temperatur und weine immer wieder. Etwas Husten und Schnupfen habe es seit einer Woche, jetzt sei das Nasensekret gelblich. Sonst lägen keine besonderen Erkrankungen vor, es habe normalerweise eine gute Nasenatmung. Altersentsprechende Sprachentwicklung. Keine sonstigen Erkrankungen. Eine erste ähnliche Ohrschmerzperiode gab es im letzten Jahr.

Das weinerliche Kind hat ein rotes, mattes, fraglich leicht vorgewölbtes Trommelfell rechts. Es liegt eine akute Otitis media (AOM) im Rahmen eines wohl bakteriell superinfizierten Infektes der oberen Luftwege vor. Sie wollen trotzdem auf Antibiotika zunächst verzichten und schlagen u. a. eine anthroposophische Therapie vor. Die Mutter fragt Sie nun, ob dies nicht dem Stand der Erfahrungen in der medizinischen Wissenschaft widerspreche. Sie frage, da ihr bei der letzten AOM vom Kollegen dringendst zu sofortiger Antibiotikatherapie geraten worden wäre. Obwohl „sie ja selber nicht so sehr dafür sei“, habe sie sie dann dem Kind gegeben. Es sei alles gut verlaufen bis auf einen Durchfall.

Sie wissen, daß hierzulande Antibiotika zur primären Behandlung der AOM für unerlässlich angesehen werden. Wie die harte Datenlage diesen „Stand der medizinischen Wissenschaft“ untermauert, wissen Sie aber nicht genau. Sie haben nur gehört (3), daß Daten aus relevanten Studien nicht eindeutig für eine Antibiotikabehandlung sprechen sollen. Ihre eigenen Erfahrungen mit der anthroposophischen Behandlung der Otitis media sind gut. Dies sagen Sie der Mutter. Sie einigen sich darauf und vereinbaren eine Kontrolle bei weiterbestehenden Symptomen in allerspätestens zwei Tagen und sonst eine Routinenachuntersuchung in einem Monat.

Da dieser Fall zu Ihrer täglichen Beratungs- und Behandlungsroutine gehört, wollen Sie hieran die Methoden von Evidence-based Medicine erproben:

Schritt 1: Beantwortbare Fragen stellen

Die Mutter fragte nach dem „Stand der Erfahrungen der Wissenschaft“ zu der primären Antibiotikabehandlung bei AOM. Zuerst kommt es darauf an, diese Frage zu präzisieren und gleichzeitig zu verallgemeinern: Eine resultierende Frage ist vierteilig: 1. Patientengruppe beschreiben („Bei Kindern von 1–15 Jahren mit einer unkomplizierten, frischen AOM“), 2. Intervention beschreiben („würde eine primäre Antibiotikatherapie zusätzlich“), 3. mögliche Vergleichsintervention beschreiben („zu einer Behandlung mit abschwellenden Nasentropfen und Schmerzmitteln bei Bedarf“), 4. Beeinflussung der klinisch relevanten Endpunkte beschreiben (z. B.: „wie häufig zu weniger Schmerzen nach 1–2–7 Tagen führen?“ oder „die Mastoiditisrate um wieviel Pro-

zent senken?“ oder „kontralateralen akuten Mittelohrentzündungen vorbeugen?“ oder „die Rezidivquote senken?“ oder „langfristigen Mittelohrschwerhörigkeiten wirksam vorbeugen?“ und: „Wie groß ist das Risiko für Nebenwirkungen?“) (1, 4). Solche Fragen werden im engeren wissenschaftlichen Sinne nur durch repräsentative Beobachtungen (aus vergangenen Studien) zu klären sein. Diese suchen Sie jetzt.

Schritt 2: Suche der bestmöglichen, erhältlichen Evidenz

Nur um zu sehen, wie weit Sie so kommen, schauen Sie zunächst noch einmal ganz konventionell in Ihre Bücher: Ich fand folgendes:

1. Im Sitzmann (5) und von Harnack (6) sind bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion Antibiotika empfohlen.
2. Im Reinhardt (7) finden wir zusätzlich qualitative Angaben zur erwarteten Zielrichtung des Nutzens primärer Antibiose: „Antibiotische Allgemeinbehandlung im frühen Stadium kann die Entzündung zur Abheilung bringen und die Trommelfellperforation verhüten. Nach erfolgter Perforation kürzt sie den Krankheitsverlauf ab und beugt Komplikationen vor.“
3. In einem amerikanischen Referenzwerk der Pädiatrie (8) fand ich (übersetzt): „... Orale Amoxicillin ist das erste Antibiotikum der Wahl bei unbekanntem Erreger ... (dann werden die stark zunehmenden Resistenzen erwähnt und wie man bei Erfolglosigkeit des ersten Antibiotikums antibiotisch weiter therapiere) ... Wenn die Symptome unter der Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 24h zunehmen, sollte an begleitende Infektionen wie eine Meningitis oder eine eitrige Komplikation der Otitis media gedacht werden.“

So suchen wir gewöhnlicherweise nach der Belegbarkeit unseres ärztlichen Handelns. Die Therapieempfehlungen waren nicht direkt auf oben geforderte Studien bezogen. Ihre wissenschaftliche Transparenz bleibt daher fraglich. Das, was wir so bisher gelesen und verstanden haben zusammen mit dem, was wir in der Praxis erlebten und aufgrund dieser theoretischen Sachkenntnis beurteilen konnten, verdichtete sich zu individueller klinischer Erfahrung (1).² Die Mutter wollte nun aber wissen, was erfahrungsgemäß wie häufig unter welcher Behandlung auftreten kann (oder im Sinne von EBM genauer: in entsprechenden Studien auftrat), und wie man unter Voraussetzung *dieser* Erfahrungen am besten handle.

² In der EBM-Originalliteratur wird meiner Ansicht nach zu wenig berücksichtigt, daß die klinische Erfahrung immer vor dem Hintergrund und mit Hilfe einer im Studium erworbenen Sachkenntnis und Weltanschauung erworben wird. Beides kann aber auch vorurteilend in die tatsächlich auftretenden Erfahrungsbildprozesse hereingetragen werden. Wirklichkeitserfahrung bzw. -erkenntnis beruht auf einer wirklichkeitsgemäßen Verbindung zwischen Wahrnehmung und Begriff (16, 17, 18).

Solche Fragen können wir mit Lehrbuchwissen und Praxiserfahrung oft nicht qualifiziert beantworten.

Sie erinnern sich, daß auf dem Server der Uni Düsseldorf nationale Leitlinien der Fachgesellschaften gesammelt werden. Unter www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF in der Rubrik der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie werden Sie fündig: Ein Expertenkonsens bestimmte 7/98 für die Therapie der AOM u. a. folgendes: „Bei dringendem Verdacht auf eine bakterielle Infektion frühzeitig antibiotische Behandlung über mindestens 7–10 Tage. ... Symptomatische Therapie: Abschwellende Nasentropfen für wenige Tage... Analgesie. ... Bei Komplikationen einer AOM oder bei fehlendem Therapieerfolg (nach 48–72 h) Parazentese zur Entlastung und zum Erregernachweis.“ Diese Empfehlungen wurden nicht näher belegt. Ein unbelegter Expertenkonsens steht in der Rangliste bestmöglicher externer Evidenz im Sinne der EBM ganz unten. Für therapeutische Fragestellungen sieht eine solche Rangliste folgendermaßen aus (4):³

Stufe I Stärkste Evidenz: wenigstens ein systematischer Review (Metaanalyse mit bestimmten Gründlichkeitskriterien) auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs).

Stufe II Wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT.

Stufe III Methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung (z. B. Kohorten-Studien) bzw. nicht prospektiv (z. B. Fall-Kontroll-Studien).

Stufe IV Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie.

Stufe V Schwächste Evidenz: Meinungen und Überzeugungen von Autoritäten und Expertenkommissionen (ohne transparente Belege), beschreibende Studien.

Sie müssen nun systematisch nach Originalarbeiten suchen. Sie beginnen mit der gezielten Suche nach Evidenz der Stufe I (Metaanalysen). Für eine solche Recherche ist Medline (noch) die bekannteste Möglichkeit. Ich fand zwei Metaanalysen zum generellen Nutzen primärer Antibiotikatherapie bei Otitis media (9, 10).⁴

³ Für andere als therapeutische Fragen sind randomisierte Studien von vornherein nicht geeignet, wie Sackett selber schreibt (1).

⁴ Optimale Literatursuchstrategien sind eine Wissenschaft für sich (siehe auch 1, 4, 23, 24). Ich suchte im Medline über den Thesaurus nach „Otitis media/therapy“ (3114 Artikel) und schränkte diese Literaturflut über PT = Metaanalyse auf 10 Artikel (Medline 1982–6/99) ein. Zwei paßten zum genauen Thema. In Zukunft wird man wahrscheinlich in der Cochrane Library umfassender fündig als in Medline, wenn man nach randomisierten Studien und deren Metaanalysen sucht.

Schritt 3: Kritische Bewertung der gefundenen Evidenz

Zwei Fragen müssen nun unabhängig voneinander beantwortet werden: 1. Ist aufgrund der Methodik zu erwarten, daß valide Daten gewonnen wurden? 2. Ist das Ergebnis für meine Fragestellung wichtig? Folgender Fragenkatalog zum Bewerten einer Metaanalyse gebe eine Vorstellung davon, wie generell anhand bestimmter Checklisten in der EBM die methodische Qualität von Studien bewertet wird (1, 4):

- Behandelt die Übersichtsarbeit eine umschriebene klinische Fragestellung?
- Wurde die Vorgehensweise zur Metaanalyserstellung prospektiv geplant? Insbesondere:
- Sind die Ein- und Ausschlußkriterien, nach welchen Studien berücksichtigt wurden, detailliert aufgeführt?
- Wie wahrscheinlich ist es, daß relevante Studien nicht berücksichtigt wurden (Publication Bias)? Welche Suchstrategien wurden verwendet, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu identifizieren?
- Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien überprüft? Ist diese Überprüfung mutmaßlich reproduzierbar? (Z. B. bei Beurteilung der Methoden durch zwei unabhängige Reviewer, die die Ergebnisse, Autoren etc. der Studien nicht kannten?)
- Wurden die Ergebnisse einzelner Studien mittels einer quantifizierbaren statistischen Methode zusammengefaßt, so, daß die Ergebnisse größerer Studien angemessen mehr Gewicht erhalten als solche von kleinen Studien?
- Wie exakt sind die Ergebnisse (Konfidenzintervalle), und wie sind die Ergebnisse der Einzelstudien untereinander vergleichbar? Sind Heterogenitätstests angestellt oder gar die individuellen Patientendaten aus den einzelnen Studien gepoolt worden (falls bei Vergleichbarkeit der Studiendesigns möglich)? Sonst muß das Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

Dies waren die wesentlichen Fragen zur Validität einer Metaanalyse. Nun die Fragen zur Nützlichkeit für Ihren Patienten:

- Deckt sich die Fragestellung der Studie mit Ihrer Frage? Entsprechen die Ein- und Ausschlußkriterien der verwendeten Einzelstudien meiner Frage?
- Sind die Studienergebnisse in klinisch relevanten statistischen Parametern ausgedrückt bzw. in solche transformierbar, mit anderen Worten: Helfen sie bei praktischen Therapieentscheidungen weiter?
- Können die Ergebnisse auf Ihren Patienten übertragen werden und sind sie für ihn nützlich? Wurden die für ihn relevanten Therapieziele berücksichtigt (also: nicht ein gebesserter bakteriologischer Befund, sondern verschwundene Symptome etc.)?

Beide Studien, Del Mar et al. 1998 (9) und Rosenfeld et al. 1994 (10), behandeln umschrieben unsere Fragestellung: Sie stellen 6 bzw. 4 randomisierte Studien an Kindern von 1/2–18 Jahren zur primären Behandlung der einfachen akuten Otitis media mit Antibiotika versus Placebo zusammen. Die Studie von Del Mar et al. beinhaltet drei der Primärstudien der früheren Arbeit von Rosenfeld et al. mit und darüber hinausgehend zu unserer Fragestellung noch drei mehr. Rosenfeld et al. gingen zusätzlich auf Vergleiche zwischen einzelnen Antibiotika ein. Beide Studien erfüllen obige Kriterien.

Die ausgewerteten Endpunkte unterscheiden sich: Rosenfeld et al. faßten bei insgesamt 535 Kindern zusammen: Wie viele Kinder haben um den 7.–14. Tag nach Therapiebeginn keine klinischen Symptome mehr? Ein Mittelohrerguß durfte noch vorhanden sein, der Trommelfellbefund sollte aber gebessert erscheinen, wenn er im Verlauf erhoben wurde. Dieser Endpunkt wurde so vage formuliert, um variierende Endpunkte aller Einzelstudien zusammenrechnen zu können. Der Vergleich Antibiotika versus Placebo ergab: 7 Patienten (95%-KI: 5–12) mußten mit Antibiotika behandelt werden, damit einer zusätzlich nach ca. 7–14 Tagen symptomfrei war.

Bei Del Mar et al. werden Angaben zu verschiedenen klinischen Endpunkten soweit wie möglich aus den Originaldaten extrahiert. Dabei werden selektiv jeweils diejenigen Studien herangezogen, die eine Auswertung des jeweiligen Endpunktes ermöglichen:⁵

- Schmerzfreiheit innerhalb von 24 h: 61 % von insgesamt 633 Patienten mit oder ohne Antibiotika (kein Unterschied zwischen den Gruppen).
- Schmerzfreiheit an den Tagen 2–7: 90 % von 929 Patienten mit Antibiotika, 86 % von 914 Patienten ohne Antibiotika. NNT: 22 (95 %-KI: 14–62).⁶
- Kontralaterale Otitis media: 11 % von 339 Kindern mit Antibiotika, 17 % von 337 Kindern ohne Antibiotika. NNT: 17 (95 %-KI: 9–123).
- Trommelfelldurchbruch: 3,7 % von 190 Patienten mit Antibiotika und 7,3 % von 191 Patienten ohne Antibiotika. NNT: 28; 95 %-KI nicht signifikant bei zu kleiner Patientenzahl.
- Mittelohrschwerhörigkeit nach 3 Monaten: 21 % von 183 Patienten mit Antibiotika, 25 % von 193 Patienten ohne Antibiotika. NNT: 22; 95 %-KI nicht signifikant bei zu kleiner Patientenzahl.

⁵ NNT = Number needed to be treat: Bedeutet, wie viele Patienten behandelt werden müßten, um ein unerwünschtes Outcome zu verhindern.

⁶ Hier findet sich in der Originalarbeit die NNT von 17. Möglicherweise liegt hier ein Übertragungsfehler vor, da sich diese Zahl nicht mit den ebenfalls angegebenen Rohwerten verträgt. Aus diesen habe ich die statistischen Maßzahlen mit dem CATmaker berechnet. Der CATmaker ist ein kleines Programm zum Referieren und Zusammenfassen von Studien. Siehe <http://cebmr.jr2.ox.ac.uk/docs/catmaker.html>

- Mastoiditiden o. ä. kamen auch bei den 914 Patienten ohne Antibiotikabehandlung nicht vor.
- Durchfall, Erbrechen und Hautausschläge bei der Behandlung: 17 % von 345 Patienten mit Antibiotika und 11 % von 353 Patienten ohne Antibiotika. 18 Patienten mußten mit Antibiotika behandelt werden, um bei einem zusätzlich diese Symptome hervorzurufen.

Beide Studien bescheinigen den Antibiotika eine nur mäßig bessernde Wirkung auf die AOM, da diese bei Kindern entwickelter Länder eine gute Heilungsrate auch ohne Antibiotika habe. Das Ergebnis von Rosenfeld et al. ist therapieoptimistischer verglichen mit der neueren Studie von Del Mar et al. Del Mar et al. gehen auf diesen Unterschied nicht ein. Rosenfeld et al. empfehlen, eine primäre Antibiotikatherapie immer anzubieten. Del Mar et al. empfehlen dagegen, den nur mäßigen Wert der Antibiotika mit den Eltern zu besprechen und über ihre primäre Gabe individuell zu entscheiden. Sie wünschen sich, daß in Zukunft untersucht werde, wovon eine solcherart individuelle Entscheidung beeinflußt wird.

Schritt 4: Anwenden der validen und wichtigen Evidenz

Die Daten dieser Analyse präzisieren die Vorstellungen über den Verlauf der AOM ohne primäre Antibiotikabehandlung und relativieren daher Meinungen über den Wert der primären Antibiose genauso wie den einer wie auch immer gestalteten anthroposophischen Behandlung. Ihre diesbezügliche Entscheidungsgrundlage differenziert sich abgestuft. Sie werden, sich auf diese Arbeiten stützend, weiterhin je nach differenzierter Indikation, Präferenzen der Eltern und Möglichkeiten der engen Wiedereinbestellung individuell entscheiden können, ob Sie Antibiotika empfehlen wollen oder nicht. Dabei werden Sie aber auch mit EBM nicht zum Propheten für den Verlauf der Erkrankung Ihres einzelnen Patienten, da Sie immer mit statistisch gewonnenen, nur mehr oder weniger genauen Wahrscheinlichkeiten arbeiten. Ihre Therapieerfahrungen (sei es nun mit Antibiotika oder einer anderen Therapie) werden Sie aber neu bewerten lernen. Dies wirkt zurück auf Ihre ärztliche Erfahrung (die ja nie ein Konglomerat unstrukturierter Einzelerfahrungen ist).

Die wichtige Frage der Inzidenz und des Verlaufes von ernsthaften Komplikationen bei einer unter guten Praxisbedingungen ohne Antibiotika behandelten AOM kam aber in der bisher gefundenen Literatur noch zu kurz. Hier müßten Sie nochmals mit einer anderen Strategie in die Suche einsteigen. Vielleicht wird diese Suche erbringen, daß Mastoiditiden nach unkomplizierter, nicht antibiotisch behandelter AOM nur noch im unteren Promillebereich und nicht mehr wie noch vor 30 Jahren im Prozentbereich vorkommen, und daß sie gut erkannt und dann beherrscht werden können. (Siehe z. B. 11, eine Literaturstelle, die mir vorliegt, auf die ich mich alleine aber nicht verlassen möchte.)

Der aufgezeigte Entscheidungskorridor wurde in einer neuseeländischen Leitlinie von 1998 für die Praxis formuliert (<http://www.nzgg.org.nz/Library.htm>). Diese Leitlinie enthält eine kurz formulierte Praxisanweisung mit einem Patientenmerkblatt und eine ausführliche Dokumentation ihrer eigenen Entwicklung, der zugrunde liegenden Evidenz und der angenommenen Auswirkungen dieser Leitlinie auf die Praxis. Enthalten ist auch ein sehr informativer, kontroverser E-Mail-Wechsel nach Veröffentlichung der Leitlinie mit verschiedenen Experten, die teilweise trotzdem von Antibiotika bei der AOM nicht absehen möchten. Dabei wird deutlich, daß ein kreativer und skeptischer Umgang mit Leitlinien immer notwendig ist („use it or abuse it“). Insgesamt wirkt sie aber nicht wie eine ex cathedra formulierte Therapievorschrift, sondern wie ein Werkzeug für die Fortbildung unter gleichberechtigten Kollegen, die gemeinsam die vorhandene Datenlage bewerten und sich und andere so für das bearbeitete Problem kompetent machen wollen.

Sie bewegen sich also im anfangs besprochenen Fall entgegen des Lehrbuchwissens doch innerhalb eines (anscheinend recht weiten) Korridors vertretbarer, sogenannter wissenschaftlich evaluierter Therapie. Danach hatte die Mutter gefragt.

Bis hierher habe ich Grundlagen des Umganges mit medizinisch-statistischer Literatur im Sinne der EBM an dem Beispiel der akuten Otitis media illustriert. Ich konnte zeigen, wie EBM eine selbstkritischere Patientenberatung ermöglicht, und andeuten, wo sie durch vage oder aber wiederum kontrovers diskutierte Ergebnisse an Grenzen stoßen kann. Wenn ich gründlich wäre, müßte ich nun meine medizinische und methodische Sachkenntnis einsetzen, um das Zustandekommen der Studienergebnisse der (sich in diesem Fall sogar teilweise widersprechenden) Metaanalysen inhaltsorientiert zu prüfen, vor allem, wenn ich ihnen aufgrund meiner persönlichen Erfahrungen mit der konkreten Behandlung der Otitis media mißtrauen sollte. Dieser Hinweis zeige, daß ein umsichtig begründetes Urteil über die beste Behandlung der akuten Otitis media durch das oben Ausgeführte noch nicht gegeben ist. Dies erforderte einen anderen Artikel. Es konnte aber gezeigt werden, daß auch sogenannte medizinische Selbstverständlichkeiten durch EBM neu diskutiert werden können.

Was heißt es: Die Herausforderung EBM annehmen?

EBM hilft, bestehendes Wissen zu ordnen und anzuwenden. Insofern stößt sie bei der derzeitigen Informationsflut in eine echte „Marktlücke“ und wird deshalb von der wissenschaftlichen Gemeinde begierig aufgesogen. Sie will die Ergebnisse vor allem evaluativer Forschung für die Praxis fruchtbar machen. Der Brückenschlag zwischen Wissenschaft und Praxis erfolgt von beiden Seiten her: Von seiten der Praktiker, die dazu ermutigt werden,

ihre Fortbildung in erster Linie dem anwendungsorientierten und zielbewußten Studium wissenschaftlicher Studien und deren Zusammenfassungen zu widmen, und von seiten der Wissenschaft, die ihre Ergebnisse so aufarbeitet, ordnet und präsentiert, daß sie vom Praktiker besser gefunden und verstanden werden können.⁷

Gehen wir die beschriebenen Schritte von EBM noch einmal durch. Achten wir diesmal darauf, wie durch diese Methodik unser Verhältnis zu medizinischer Erkenntnis, der Art wie wir sie in der Krankenversorgung anwenden, anders wird.

„Sinnvolle“ Fragen stellen

Vierteilige Fragen (mit Patientengruppe, Intervention, Vergleichsintervention, Outcome) zu stellen, schult darin, medizinische Probleme so zu operationalisieren, wie es gewöhnlicherweise nur vor Planung einer klinischen Studie notwendig ist: Um Patientengruppen genau zu beschreiben, muß man demographische Daten, Diagnosen (und zwar genau genommen operationalisiert durch Diagnosekriterien), Schweregrad und Stadium der Erkrankung, relevante komplizierende Faktoren, evtl. Vortherapien usw. mit auführen. Nach Intervention und Vergleichsintervention kann immer nur fokussiert gefragt werden, ohne weitere Zusammenhänge betrachten zu können. Sich über relevante klinische Endpunkte wirklich (mit dem Patienten zusammen) klar zu werden, ist auch ganz unabhängig von EBM möglicherweise die aufschlußreichste, manchmal schwierigste, aber immer schöpferischste Aufgabe.

Die resultierende Frage existiert dann abstrahiert vom einzelnen Patienten und fokussiert eines unserer Behandlungsprobleme repräsentativ für eine ganze, mehr oder weniger scharf umrissene, größere oder kleinere Patientengruppe. Sie ist ihrem ursprünglichen Zusammenhang, dem konkreten Patienten, entnommen.

Es bleibe dem Leser überlassen, auch auf die Fragen in der medizinischen Praxis aufmerksam zu werden, bei denen schon ihre Formulierung nicht so gelingen kann, daß man mit EBM weiterkäme ... Es sind vor allem die Fragen, die aus der Nähe zum individuellen Patienten entstehen (12) oder Patienten mit komplexen Problemen betreffen (13, 12). Sie sind durch Studien nicht klärbar.

⁷ Die Suche nach Evidenz in dem Fall der Otitis media verlief deshalb bei recht geringem Aufwand einigermaßen ergiebig im Sinne der EBM, weil an den Erfordernissen von EBM ausgerichtete Zusammenfassungen der vorhandenen Evidenz schon vorlagen. Die Studie von Del Mar et al. ist ein Zweitdruck einer Arbeit für die Cochrane-Collaboration, einem weltweiten Zusammenschluß über 2000 interessierter Ärzte, die zunächst für alle Gebiete der Therapie die verfügbaren „guten“ (also v. a. randomisierten) Studien sammeln, um sie zu Metaanalysen zusammenzufassen und diese im Internet und auf CD-ROM geordnet zu publizieren (23, 24; weiteres unter <http://www.cochrane.de/>).

„Beste“ externe Evidenz suchen und bewerten

Die Lösung der EBM-gerecht isolierten Frage wird vom Patienten getrennt weiterbearbeitet. Wie wirkt dabei explizit angewendete beste externe Evidenz auf unsere Arbeit? Ansatzweise können wir uns dies verdeutlichen, wenn wir die Inhalte klassischer Fortbildung (Lehrbücher, Gespräch mit Kollegen etc.) mit den Inhalten dessen vergleichen, was wir als externe Evidenz zur Problemlösung gezielt heranziehen und bewerten.

Ein Lehrbuch oder ein klassischer, narrativer Übersichtsartikel schildert aus einem immer irgendwie „subjektiven“ Zugang des Autors heraus gedankenvoll zusammenhängend alle Aspekte einer Erkrankung, eines klinischen Problems usw. und versucht so, die klinische Wirklichkeit und die daraus entstandenen Forschungsergebnisse qualitativ als Ganzes abzubilden. Die Publikation einer Studie (und auch einer Metaanalyse) hingegen bildet eine einzelne, möglichst sauberlich sezierte, aus diesem Alltag herausgelöste, sehr isolierte Fragestellung und deren „objektive“ studienmäßige Bearbeitung ab.

Die untersuchte Fragestellung wurde durch die Studienbedingungen aus ihrem originären Zusammenhang, dem jeweils einzelnen Patienten, herausgenommen. Das Ergebnis der Studie wurde ein weiteres Mal aus dem Studienzusammenhang herausgelöst, indem es in einer Metaanalyse weiterverarbeitet worden ist. Bei allen Herauslösungs- und erneuten Syntheseprozessen beschränkt sich individuell getätigtes Denken im Sinne der EBM idealerweise darauf, die äußeren methodischen Rahmenbedingungen, unter denen die jeweiligen Ergebnisse erscheinen sollen, prospektiv festzulegen. Es bestimmt dabei die Versuchsbedingungen möglichst so, daß die Beobachtung beobachterunabhängig wird, das heißt, keiner maßgeblichen qualitativ gedanklichen Durchdringung mehr bedarf. Die beobachterunabhängigste Beobachtung ist das Messen. Das Gemessene wird dann in einem zweiten Schritt quantitativ nach vorgegebenen Algorithmen weiterverrechnet. So soll objektive Erkenntnis entstehen können, Erkenntnis ohne ein erkennendes Subjekt. Eine schöne Zusammenfassung der geistesgeschichtlichen Hintergründe dieser Erkenntnismethoden findet sich bei Kiene (14).

Da nun aber auch methodische Rahmenbedingungen die Beobachtungen immer mitbeeinflussen, werden methodische Diskussionen auf jeder Ebene der Studienerstellung und -rezeption nie abreißen. „EBM geht es nicht um Sachverhalte, die keiner methodisch aufwendigen Herleitung und Verteidigung bedürfen. Im Gegenteil: die Evidenz der EBM ist oft verborgen, immer aber schwierig, anfechtbar, gefährdet. Sie ist das Ergebnis ausgefeilter methodischer Vermittlungen und vielfältiger Prüfungen.“ (Homepage des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin (<http://www.ebm-netzwerk.de>) im „EBM-Splitter 1“). Den daraus folgenden notwendigen, aber zeitaufwendigen methodischen Diskussionen (die

als Nebeneffekt den Arzt von möglicherweise Wichtigerem abhalten) antwortet die praxisorientiert auftretende EBM, indem sie Listen „objektiver“ Kriterien aufstellt, anhand derer man relativ schnell abhaken kann, ob eine Studie methodischen Anforderungen genügt oder nicht. Solche Kriterienlisten machen die Bewertung einer prospektiven Studie in gewissem Sinne wieder zu einem prospektiv durchoperationalisierten Experiment. Sie haben genauso blicklenkende Funktion wie prospektive methodische Festlegungen in den Studien selber.

Sie wirken ähnlich wie ein durchstrukturierter Anamnesebogen: Durch ihn wird man dazu angehalten, bestimmte Pflichtfragen tatsächlich beantworten zu können. Wenn man aber (v. a. unter Zeitdruck) nur diese abhakt, gehen einem oft die wertvollsten Informationen über den Patienten verloren, die er nur preisgeben hätte, wenn man ihn offen und unvoreingenommen gefragt hätte. Die Anamnese wird am besten, wenn man beides beherrscht: die Pflichtfragen und das offene Gespräch, welches sich aus dem entwickelt, was der Patient einem entgegenbringt. Die vorrangige Bewertung einer Studie anhand einer Kriterienliste wirkt vergleichbar: blicklenkend und blickablenkend zugleich. Sie erlaubt eine beobachterunabhängigere Bewertung, da sie eine komplexe inhaltliche Auseinandersetzung mit der Studie als ganzer zunächst durch operationalisierte Einzelfragen ersetzt. Ein solches Vorgehen ist oft hilfreich, kann aber, wenn es zu einseitig und formalisiert durchgeführt wird, auch in die Irre führen (15).

Externe Evidenz in die Patientenversorgung integrieren

Immer bleibt dem individuellen Patienten gegenüber ein individuelles Urteil notwendig. Aber kein Patient ist nur individuell. Jeder Patient hat auch einen typisch funktionierenden Leib. Dieser bedingt typische Pathologien. Insofern sind Patienten auch immer mehr oder weniger vergleichbar. Studien mit statistischer Auswertung werden durchgeführt, weil das Individuelle des Menschen sein Vergleichbares durchdringt und überformt. Wäre der Mensch nur individuell, wären statistische Studien sinnlos, wäre er nur vergleichbar, wären sie weitgehend überflüssig. Es gibt diese Bereiche in der Medizin wirklich, wo die übliche statistische Evaluation relativ sinnlos oder überflüssig ist.

Die Schwerpunkte zwischen Vergleichbarkeit und Individualität verschieben sich z.B. je nach Alter oder Krankheitsform. So sind die alltäglichen Krankheiten des Kindes in der Regel typischer als diejenigen des alten, multimorbiden Menschen. Ein Chirurg wird es mit typischeren Problemen zu tun haben als ein Psychosomatiker. EBM kann nur den vorwiegend typischen Problemen in der Medizin dienen, die individuellen des einzelnen Patienten und der einzelnen Praxissituation gehen in den studienbedingten Gruppenbildungen absichtlich weitgehend unter.

Studienmethoden sind Werkzeuge, die Wahrnehmungsprozesse in der Medizin über die direkte, konkrete Wahrnehmung am einzelnen Patienten hinaus erweitern. Man kann sie folgendermaßen mit einem Mikroskop, einem Fernrohr oder ähnlichem vergleichen: Was ich durch das Mikroskop sehe, ist in bezug auf die sonst erfahrene Wirklichkeit so lange eine Illusion, wie ich es nicht richtig beurteilen kann. Die richtige Beurteilung lerne ich, wenn ich mich mit der Optik gedanklich befasse. Genauso bleiben Studienergebnisse in bezug auf den einzelnen Patienten so lange eine Illusion (bzw. ein nur schwer einzuordnender Schätzwert), wie ich die gedankliche „Optik“ des Studiendesigns nicht sorgfältig mitstudiere und zu den Ergebnissen in ein sinnvolles Verhältnis setze. Genausowenig, wie Wahrnehmungen mit Hilfe des Mikroskops diejenigen ohne optische Hilfsmittel ersetzen können, können Studien die alltägliche ärztliche Wahrnehmung ersetzen. Aber trotzdem beruhen wesentliche wissenschaftliche Fortschritte auf dem sinnvollen Gebrauch von Studien und dem Mikroskop. Mit Hilfe des Mikroskops nehme ich Erkenntnisse über das Kleine in der Materie unter Ausblendung des Großen wahr. So nehme ich mit Hilfe statistischer Studien etwas vom Allgemeinen im Menschen unter bewußter Ausblendung des Individuellen wahr. Wie jede Wahrnehmung muß beides mit richtigen Begriffen durchdrungen werden, bevor es zu Erkenntnis führt (16–18).

Erst diese Begriffe, die in sich selbst zusammenhängen (16–18), geben mir auch idealerweise den sachgerechten Zusammenhang zwischen Studienergebnis und individueller Praxissituation. Sie bilden die sogenannte Medizin-basierte Evidenz (Heusser, siehe 19), die für jede erfolgreiche Anwendung einer Evidence-based Medicine immer vorausgesetzt werden muß. Wahrnehmungswerkzeuge alleine wirken dabei nie erkenntnisbildend, wohl aber erkenntnisanregend. Statistik alleine erklärt nichts und doch lernen wir etwas an ihr (1). Dies ist der epistemologische Hintergrund des scheinbaren Paradoxons in der EBM, daß das individuelle medizinische Urteil und die individuelle Erfahrung, welche zuerst durch die Entwicklung elaborierter experimenteller Studien verbessert oder gar ersetzt werden sollte, danach wieder jene Studien gerade beurteilen muß (19).

Zusammengefaßt erzieht das Suchen und Bewerten bester externer Evidenz dazu, operationalisierbare, quantitative Vorstellungen über die Auswirkungen einzelner medizinischer Interventionen konsequent aufgrund von klinischen Studien, aber abgelöst aus ihrem ursprünglichen Wahrnehmungskontext, dem persönlich gefärbten und beschränkten klinischen Alltag zu bilden. Die Werkzeuge, die verhindern sollen, daß man dabei unkontrollierten Einflüssen unterliegt, sind Studienkontrolle, systematische Metaanalyse und objektive Kriterienlisten zur Bewertung der resultierenden Ergebnisse. Ihr Geist ist derjenige des kontrollierten Experimentes: Ich be-

stimme prospektiv die Versuchsbedingungen und warte ab, was sich als Beobachtung in diesem Rahmen ergibt. Ich hoffe, „Objektives“ zu erfassen dadurch, daß ich mich vor allem mit methodischen, blicklenkenden Vorgaben befasse, die ich so wähle, daß ich die Beobachtungen selbst nur noch so wenig wie möglich individuell denkend beurteilen muß. EBM möchte dabei u. a. Methoden zur Beurteilung der Methoden liefern und der Studienrezeption selbst in gewissem Umfang experimentellen Charakter verleihen.

Ist EBM nun ein „einheitlicher Bewertungsmaßstab“?

Durch EBM, so wie sie heute praktiziert wird, werden sich noch stärker Methodenmonopole etablieren, auch weil man individuelle Denkarbeit spart, wenn nur noch sogenannte „Goldstandarddesigns“ überhaupt ernsthaft angeschaut werden und andere Möglichkeiten (die im Einzelfall der praktischen Studienplanung aber eine geeignete Forschungsmethode darstellen können) abgehakt, nicht mehr wahrgenommen und dann nicht mehr gekannt werden.

Dabei muß man sich darüber klar sein, wie oft RCTs gar nicht oder nicht so durchführbar sind, wie es aus methodischen oder ergebnisorientierten Gründen wünschenswert wäre (13, 19). So kommt es, daß es für die meisten Fragen in der Medizin nur dritt- bis fünftbeste oder gar keine Evidenz im Sinne der EBM geben wird (13, 19–21). Hierbei darf man bei der Beurteilung einer Therapie mit nur fraglich wissenschaftlich erwiesenem Nutzen nie vergessen, daß der im Sinne der EBM fehlende Beweis des Nutzens nicht dasselbe ist wie der Beweis des fehlenden Nutzens (22). Berechtigen die ganzen „negativen“ oder genauer: nicht signifikanten oder erst gar nicht vorhandenen methodisch korrekten Wirksamkeitsbeweise zum therapeutischen Nihilismus? Sicher nicht, auch wenn dies manchem Gesundheitsökonomem recht wäre und EBM bisweilen vorgeworfen wird, eine solche Einstellung generell zu fördern (was aber hieße, sie zu mißbrauchen (1)).

Jedoch viel grundlegender stellt man die Glaubwürdigkeit des gegenwärtigen Konzeptes der EBM in Frage, wenn man bezweifelt, daß randomisierte Studien und deren Metaanalysen, falls verfügbar, tatsächlich immer die *besten* Evidenzquellen für die Erkenntnisbedürfnisse aus der Praxis zu therapeutischen Fragen darstellen. Nicht auszuschließen sei z. B., daß RCTs therapeutische Effekte aus methodischen Gründen systematisch unterschätzen können. Sollte dies tatsächlich so sein, so würde die *vorrangige* Berücksichtigung randomisierter Studien selber einen breitest, aber sehr versteckt wirkenden Bias verursachen (2). EBM baut aber explizit darauf auf, daß RCTs und deren Metaanalysen tatsächlich *der* methodische Goldstandard sind. Sie führt zur Rechtfertigung hierfür reichlich Beispiele an (1, 4, 23). Denn es hängt von diesem hier nicht weiter zu vertiefenden Pro-

blem (siehe dazu auch (19) und die dort besprochene Literatur) ab, ob dasjenige, was EBM von vornherein als „best evidence“ bezeichnet, auch jeweils die beste externe Evidenz ist, oder ob nicht manchmal zweit- oder drittbeste Evidenz (die bei Vorliegen „besserer“ Evidenz aber von vornherein aussortiert wurde) eine therapeutische Frage überzeugender beantworten würde.

EBM selber ist zwar *ein* „einheitlicher Bewertungsmaßstab“, der *geltende* Forschungslogik weitgehend repräsentiert. Sie reicht aber nicht für eine Gesamtevaluation medizinischer Vorgehensweisen aus. Dies gilt insbesondere für komplementäre Therapieverfahren (19). Eine Gesamtevaluation gelingt nur durch die gedankenvolle Synthese aller „evidences“, sofern sie zu Medizin-basierter Evidenz führen können. Diese gedankenvolle Synthese muß die Wahrnehmungswerkzeuge und Methoden mit einschließen. Denn „Facts“, auch „harte Facts“, werden zu einem Teil gemacht. Tätig sind wir hierzu in und mit unserem Denken, welches dann wiederum auch beurteilen muß, welchen Eigenanteil es an diesen Facts hatte. Darum gibt es nur *einen* wirklich umfassenden „einheitlichen Bewertungsmaßstab“ in der Wissenschaft, und das ist das vernünftig gebrauchte, individuelle menschliche Denken. Jeder andere als „einheitlich“ auftretende Bewertungsmaßstab hat dieses Denken zu seiner Voraussetzung. „Objektive“ Wissenschaft selbst hat dieses immer „subjektiv“ beginnende, individuelle Denken zu ihrer Voraussetzung.

Frei sein zu wollen von Wissenschaft bedeutet daher, sich die Anstrengung ersparen zu wollen, dieses Denken vernünftig unter ausgewogener Berücksichtigung der gegebenen Wahrnehmungen zu gebrauchen. Wissenschaftsfreiheit bedeutet demgegenüber, sich seine Erkenntnis nicht durch dem momentanen Erkenntnisprozeß vorgegebene, äußere Vorschriften limitieren lassen zu müssen.

Literatur

- 1 Sackett, D.L., Richardson, W. S., Rosenberg, W., Haynes, R.B. (1996): „Evidenz-basierte Medizin – EBM-Umsetzung und Vermittlung“. 1. Auflage der deutschen Ausgabe 1999, Zuckschwerdt Verlag GmbH, München.
- 2 Kiene, H. (1996): „Komplementärmedizin – Schulmedizin. Der Wissenschaftsstreit am Ende des 20. Jahrhunderts“. 2. Auflage, Schattauer-Verlag Stuttgart, New York.
- 3 Sommer, M. (1998): „Aus der Praxis der Anthroposophischen Medizin: Behandlung der Otitis media ohne Antibiotika“. Der Merkurstab 51: 373–4.
- 4 Perleth, M., Antes, G. (Hrsg.) (1999): „Evidenz-basierte Medizin – Wissenschaft im Praxisalltag“. MMV Medien & Medizin Verlag, München. 2. aktualisierte Auflage.
- 5 Sitzmann, F. C. (Hrsg.) (1995): „Pädiatrie“. Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- 6 Harnack, G. A. von (Hrsg.) (1994): „Kinderheilkunde“. 9. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- 7 Reinhardt, D. (Hrsg.) (1997): „Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter“. 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York.
- 8 Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Arvin, A. M. (ed.) (1996): „Nelson Textbook of Pediatrics 15th Ed“. Saunders, 1996.
- 9 Del Mar, C., Glasziou, P., Hayem, M. (1997): „Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis“. British Medical Journal 314: 1526–9.
- 10 Rosenfeld, R. M., Vertrees, J. E., Carr, J., Cipolle, R. J., Uden, D. L., Giebink, G. S., Canafax, D. M. (1994): „Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials“. Journal of Pediatrics 124: 355–67.
- 11 Van Buchem, L., Peeters, M. F., Van't Hof, M. A. (1985): „Acute otitis media: A new treatment strategy“. British Medical Journal 290: 1033–7.
- 12 Uexküll, T. von, Herrmann, J. M. (1999): „Evidenz-basierte und Patienten-orientierte Medizin“. Münchener medizinische Wochenschrift 141, Nr. 1/2, Seiten 3/23–5/25.
- 13 Bothner, U., Meissner, F. W. (1999): „Data Mining und Data Warehouse – Wissen aus medizinischen Datenbanken nutzen“. Deutsches Ärzteblatt 96: A-1336-8.
- 14 Kiene, H. (1998): „Evidence Based Medicine – Cognition Based Medicine: Geistesgeschichtliche Hintergründe und Werdegang der Paradigmen“. Der Merkurstab 51: 123–31.
- 15 Kienle, G. S., Kiene, H. (1997): „Placeboeffekt und Placebokonzepkt – Eine kritische methodologische und konzeptionelle Analyse zum Ausmaß des Placeboeffekts“. Der Merkurstab 50: 137–56.
- 16 Steiner, R. (1918): „Die Philosophie der Freiheit – Grundzüge einer modernen Weltanschauung“. GA 4. Rudolf Steiner Verlag Dornach.
- 17 Witzenmann, H. (1983): „Strukturphänomenologie – Vorbewußtes Gestaltbild im erkennenden Wirklichkeitsenthüllen – ein neues wissenschaftstheoretisches Konzept“. Gideon Spicker Verlag, Dornach, Schweiz.
- 18 Witzenmann, H. (1986): „Die Voraussetzungslosigkeit der Anthroposophie – Eine Einführung in die Geisteswissenschaft Rudolf Steiners“. Verlag Freies Geistesleben Stuttgart.
- 19 Heusser, P. (1999): „Probleme von Studiendesigns mit Randomisation, Verblindung und Placebogabe“. Forschende Komplementärmedizin 6: 89–102.
- 20 Feinstein, A. R., Horwitz, R. I. (1997): „Problems in the ‚Evidence‘ of ‚Evidence-based Medicine‘“. The American Journal of Medicine 103: 529–35.
- 21 Lasek, R., Müller-Oerlinghausen, B. (1998): „Evidence Based Medicine – Ein neues Zeitalter der Medizin? – Limitierung der ‚Evidence Based Medicine‘, Mangel an ‚Evidence‘ und Probleme bei der Umsetzung von Studienergebnissen in die Praxis“. Deutsches Ärzteblatt 95: A-1780-2.
- 22 Altman, D. G., Bland, J. M. (1995): „Absence of evidence is not evidence of absence“. British Medical Journal 311: 485.
- 23 Antes, G., Bassler, D., Gollandi, D. (1999): „Systematische Übersichtsarbeiten – Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung“. Deutsches Ärzteblatt 96: A-616-22.
- 24 Bassler, D., Antes, G., Forster, J. (1999): „Die Bedeutung systematischer Übersichtsarbeiten für Therapieentscheidungen in der Pädiatrie“. Monatsschrift für Kinderheilkunde 147: 661–5.

Für wertvolle Anregungen zum Manuskript danke ich unter anderem ganz besonders Herrn Dr. Peter Heusser und Herrn Dr. Helmut Kiene.

Dr. med. Till Reckert
Landhaushöhe 15
D-72020 Tübingen