

Evidenzen einer chronischen Medizin

Evidence-based Medicine (EBM), Mega-Trials, Numbers Needed to Treat als Vollendung einer rationalen Individualmedizin?

1. Ausgangspunkt

Auf dem Weg zu einer universellen Weltmedizin als naturwissenschaftlich-technisches Unterfangen läßt sich ein qualitativ neues Stadium feststellen:

- Aufwandsgrößen für relevante Wirksamkeitsüberprüfungen und therapeutische Fortschritte, die Beträge von mehr als 100 Mill. Dollar erfordern und nur noch durch die USA, multinationale Pharmakonzerne oder Staatengemeinschaften durchgeführt werden können;
- einheitliche Standards für anwendungsbezogene klinische Forschung und Einführung von Verfahren (Protokolle, z.B. bei Krebs, Consort Statement, Zulassungsbehörden) (Schulz 1996);
- multizentrische Studien, die gleichzeitig an Hunderten von Kliniken auf der ganzen Welt stattfinden (Mega-Trials) (Hampton/Skene 1992);
- die Gründung der Cochrane Collaboration als zukünftig legitime, einheitliche Wissensbasis für klinisches Handeln (Antes/Linke 1995);
- MEDLINE als Geschenk der amerikanischen Nation an die Menschheit durch kostenlose Freigabe über das Internet (1997);
- die Durchsetzung des Randomized Trial als einzig legitimes klinisches Erkenntnisinstrument (Marks 1997);
- eine forschende pharmazeutische Industrie, die durch Firmenzusammenlegungen in den letzten Jahren aus weltweit nur noch wenigen multinationalen Unternehmen besteht, und ein biomedizinischer Forschungskomplex, der durch die National Institutes of Health der USA bestimmt wird (50 % aller biomedizinischen Forschungsgelder der Welt);
- die publizistische und wissenschaftliche Weltgeltung von wenigen unabhängigen Zeitschriften: Lancet, BMJ, JAMA, New England Journal of Medicine, weltweite Hegemonie einzelner Lehrbücher und Englisch als lingua franca.

Die mit diesen Entwicklungen verbundenen Konzepte und Rationalisierungen strukturieren die medizinische Zukunft der Menschheit, der Kranken wie der Gesunden. Die Entscheidungen dieses Weltsystems durchdringen die Gesundheitspolitik und die praktische Medizin – nur der reine Geldmangel (Beispiel AIDS) verhindert, daß sich eindeutige Erfolge in wenigen Monaten auf der ganzen Welt durchsetzen (Hirschel/Francioli 1998). Was aber allgemein als Realität bzw. unter der Metapher von technischem Fortschritt und Naturerkenntnis auftritt, ist nur im Ausnahmefall so effektiv, daß Alternativen sich erübrigen. Zumeist müht sich das biomedizinische Vorhaben an chronischen Krankheiten ab, bei denen Erfolge gering bzw. problematisch sind, so daß sich häufig hegemoniale Interessen durchsetzen, ohne für die Lebenspraxis relevante Gebrauchswerte hervorzubringen (Abholz 1980; Bunker/Frazier/Mosteller 1994; Olshansky/Ault 1986).

Die Fragilität medizinischer Wirkungen, vor allen Dingen auch in bezug auf Langzeiteffekte bei chronischen Krankheiten, wird üblicherweise durch falsche Autorität und eine Art kindlichen Wunderglauben verdeckt. David Sackett, einer der Väter von Evidenz-based-Medicine, ließ z.B. kürzlich verlauten, daß durch die vorschnelle Massenanzahl der Substanzen Flecainid und Amiodaron die Lebenserwartung der Behandelten dramatisch verkürzt wurde und (wörtliches Zitat) »durch die beiden Herzmittel mehr Amerikaner umgekommen sind als im Vietnamkrieg« (Die Zeit vom 12.3.1998, S. 40). Mit der zunehmenden Durchsetzung von randomisierten Langzeitstudien bei chronischen Krankheiten zeigte sich, daß Beeinflussungen des langfristigen Krankheitsverlaufs (natural history), die auf einfache, lineare Verlängerungen des Akutkrankheitenmodells aufbauten, kaum wirksam waren (z.B. chronische Bronchitis) bzw. mit einem hohen Medikalisierungsaufwand und negativen Sekundäreffekten in bezug auf Lebensqualität und Autonomie erkaufte wurden. Die relative Irrelevanz der behandelten biologischen Parameter und die psychologischen Auswirkungen der Krankheitsfixierung relativierten so die im Akutkrankheitenmodell erprobten Strategien. Ein chronischer Produktionsfaktor »Medizin« ist für die Gesundheit somit ein zweiseitiges Unterfangen.

Die realistische Quantifizierung von Wirksamkeiten (positive und negative) ist ein primäres Ziel und ein primärer Ausgangspunkt der Evidence-based Medicine (EBM) (Hemingway 1997). In der Tradition des englischen Empirismus und Pragmatismus werden die Ergebnisse von Langzeitstudien benutzt, um Zahlenangaben über die Wirksamkeit von Therapien zu erhalten (Bucher et al. 1996). EBM ist, so verstanden, die Spezifizierung einer kritischen Medizin im Sinne der Entwicklung

einer diskursiv-politischen und praktischen Realität empirischer Ergebnisbeurteilung im Gegensatz zu autoritären Allmachtsansprüchen (Berger/Richer/Mühlhauser 1997; Kunz/Fritsche/Neumayer 1998). Obwohl der randomisierte klinische Versuch als das bevorzugte technische Instrument des Erkenntnisgewinns angesehen wird, ist die empirische Orientierung breiter und als Quantifizierungs- und Evaluationskultur anzusehen, die nicht Worte, sondern eine der wirklichen Praxis abgerungene Zahl vorlegt (Raspe 1996; Feinstein/Horwitz 1997). Die Notwendigkeit einer solchen Grundorientierung macht die EBM-Bewegung zu einem Reformprojekt, das schon lange überfällig war. Die Bundesärztekammer, die vor kurzem dem Thema ein Symposium widmete, vertrat dort die Meinung, daß EBM in gesundheitspolitischer und praktischer Absicht zu unterstützen sei. Dies läßt sich auch so interpretieren, daß ein wichtiger Aspekt von kritischer Medizin auch die Bundesärztekammer erreicht hat. Da empirische Quantifizierung und eine pragmatische Evaluationskultur aber nicht deren einzige Perspektive darstellt, soll in diesem Beitrag ein spezieller Aspekt des Gesamtzusammenhanges untersucht werden. Dieser ist durch eine Objektverschiebung gekennzeichnet, in der »chronische Krankheit« weitgehend von subjektivem Erleben abgekoppelt und durch ein wissenschaftliches Programm der Verbesserung biologischer Defizite ersetzt wird. Dieser Kontext, in dem eine EBM-Orientierung sich bewähren muß, soll genauso wie diese selbst betrachtet werden.

2. *Biomedizinische Zielsetzungen*

Die vernunftbegabte praktische Medizin erzielt ihre therapeutische Effektivität unter Zuhilfenahme kommunikativen Handelns und Techniken der Naturbeherrschung (Biomedizin). Kommunikatives Handeln konstituiert sich in der Idealform einer Arzt-Patient-Beziehung durch Subjektbezug und Personalität sowie Verstehen und Sinnggebung im Medium der Sprache. Seine Notwendigkeit ergibt sich daraus, daß das Leiden nicht nur technisch lösbare Fragen stellt, sondern eine menschliche Natur als unwiederholbare Lebenswelt und Individualität umfaßt. Die »eigentliche Natur« des Menschen ist in einer Biomedizin, die als erfolgreiches Exempel einer technisch-wissenschaftlichen Zivilisation gilt, lediglich eine komplexe Maschine des Lebendigen als biologischer Organismus. Folgerichtig ist die Medizin heute auf Kontrolle, Manipulation und Verbesserung dieses Systems und seiner Störungen mit biotechnischen Mitteln aus. Im universellen Weltsystem ihrer wissenschaftlichen Apparate (Pharmaindustrie, Universitäten, Forschungsinstitutionen)

rechtfertigen triumphale Erfolgsmeldungen die Notwendigkeit einer immer dichterem, medizinisch orientierten Lebensweise von Kranken und Gesunden.

Die Maximen von Risikosenkung, Krankheitsvermeidung, Schmerzlinderung und Lebensverlängerung sind dabei unproblematische Selbstverständlichkeiten. Das praktische Interesse an der Verfügbarmachung biologischer Prozesse ist diesseits historischer und kultureller Schwellen (z.B. Gentechnik) ohne prinzipielle Schwierigkeiten zu verfolgen, weil es sich als wertfreies Anliegen ausgeben kann. An spezifischen Aufgaben kann diese Naturbeherrschung sich bewähren oder scheitern. Wenn Krankheiten immer besiegt, Ätiologien beseitigt oder Dispositionen zum Verschwinden gebracht werden könnten, würde durch eine solche Wirksamkeit mit Prima-Facie-Evidenz, die durch formale biometrische Experimente nur bestätigt werden und sich ihrer selbst vergewissern muß, eine Kritik und eine andere Vision von zu erreichender Gesundheit keinen Sinn machen. Tatsächlich ist das »Besiegen« einer Krankheit eine Metapher mit nur geringem Realitätsbezug. Die alltägliche Routine der Medizin in Krankenhäusern und Praxen besteht aus »Belagerungszuständen« von chronischen Pathologien, die, weil sie nicht besiegt werden können, folgerichtig zu einer *chronischen Medizin* führen. Diese Medizin hat sich in den letzten Jahrzehnten so weit entwickelt, daß die eigentliche akutmedizinische Behandlung mit ihrem limitierten Ehrgeiz von Symptomlinderung und Krisenbehandlung quantitativ an den Rand gedrängt wurde. Der Perspektivenwechsel zu einer chronischen Medizin als Zentrum ärztlicher Praxis ist so fundamental, daß die meisten der damit verbundenen Probleme, z.B. Effektivität, Effizienz, Bedeutung für ärztliches Selbstverständnis, Auswirkungen auf Lebenspraxis usw. zwar theoretisch reflektiert wurden, aber nur zu wenigen praktischen Konsequenzen geführt haben (Burris 1997).

Die Kritik einer relativen Ineffektivität medizinischer Langzeitmaßnahmen hat sich bisher vornehmlich auf das Argument gestützt, daß eine kontinuierlichere und bessere Dauerbeobachtung und Dauerbehandlung entsprechende Erfolge zeigen würde. Hierauf waren und sind viele gesundheitspolitische und praktische Reformschritte gerichtet. Kritiker der realen Versorgungssituation fordern in ihren Defizitanalysen immer wieder höhere Kontinuität, bessere Abstimmung, langfristige Planung und systematischere und integrativere lebenslange Behandlungsstrategien. Die mangelnde »Compliance« der Patienten hat vielfältige Anstrengungen einer Optimierung solcher Therapien hervorgerufen. Diese Ebene soll im folgenden nicht thematisiert werden. Vielmehr wird unterstellt, daß die Voraussetzungen für ein langfristiges

»Patienten-Management« optimal vorhanden sind. Es bleibt die grundlegendere Frage, ob die gewählten individualmedizinischen Strategien in einem spezifischen Sinne effektiv und effizient sind. Spezifisch meint hier, daß nicht die allgemeine Betreuung und mögliche soziale und psychische Stabilisierung der Patienten durch eine kontinuierliche Betreuung wirksam sind, sondern daß die biomedizinischen Techniken als solche eine universelle, gleichförmige Effektivität entfalten.

Die seit Beginn der neunziger Jahre im anglo-amerikanischen Raum entstandene EBM-Orientierung (Hemingway 1997) verfolgt zwar allgemeinere Ziele eines empirisch-rationaleren Einsatzes von Medizin auf allen Gebieten, wobei die Initialzündung z.B. in der Geburtshilfe (als Akutmedizin) stattfand, wo viele Praktiken als ungewollte Magie einer gesicherten Schulmedizin aufgedeckt wurden. Ihr gesundheitspolitisch und klinisch relevantestes Anwendungsfeld hat sich aber auf dem Gebiet einer chronischen Medizin, d.h. einer tendenziell lebenslangen Behandlung, entwickelt. Das methodische Instrumentarium zur Aufdeckung von Evidenzen einer chronischen Medizin im Rahmen der EBM-Orientierung ist gekennzeichnet durch Mega-trials und NNTs (Numbers Needed to Treat). Bevor diese Instrumente untersucht werden, soll die praktische Problematik an einem Beispiel vorgeführt werden.

3. *Beispiel: Chronische Herzinsuffizienz*

Die Möglichkeit der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz mit Digitalis ist ein besonders aktuelles und gut geeignetes Beispiel, um die grundsätzliche Problematik von symptomatischer vs. primär langzeitorientierter Medizin (Lebensverlängerung, prospektive Risikosenkung) aufzuzeigen (Fischer/Treese 1997). Besonders in Deutschland hatte sich in den siebziger Jahren (nicht nur in der Digitalisbehandlung) eine Routine herausgebildet, die unter Vernachlässigung des konzeptionellen Unterschiedes zwischen symptomatischer und risikoorientierter Behandlungsrationalität zur routinemäßigen »Digitalisierung« aller Patienten bzw. Personen im Alter über 65 Jahren führten. Die ja schon lange bekannte symptomatische Wirkung des Medikaments im Sinne der Verbesserung der Herzleistung wurde als genügende Evidenz dafür angesehen, daß eine lebenslange, auf die Progredienz der Herzinsuffizienz zielende kausale Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung geboten sei. Ebenso erschien in dieser Analogie eine Ausweitung der Indikationsstellung auf das Altersherz (also alle alten Menschen) plausibel, da ja eine Progredienz, in der Gleichsetzung von Alter und Krankheit, auch hier einflußbar erschien.

Dieser allgemeinen Tendenz, durch Analogieschlüsse lebenslange Behandlungsroutinen und risikoorientierte Behandlungsformen zu etablieren, tritt die Evidenz-Medizin mit der Forderung entgegen, in jedem Einzelfall zu beweisen, daß eine relevante Reduktion von klinischen Ereignissen oder auch eine krankheitsspezifische Lebensverlängerung durch Mortalitätsreduktion eintritt. Die kürzlich beendete Studie der Digitalis Investigation Group (The Digitalis Investigation Group 1997) erfüllte diese Forderungen und konnte damit gleichzeitig eine in der Inneren Medizin schon sehr alte Kontroverse klären. Während die akute und symptomatische Wirksamkeit von Digitalis bei Herzinsuffizienz unbestritten war, blieb der Nutzen einer Dauerbehandlung mit dem Ziel von Mortalitätsenkung und kausaler Beeinflussung der langfristigen Prognose offen (Gheorghide 1997).

Wegen der bekannten Toxizität traten in der Perspektive lebenslanger Behandlungsregime Risiken auf, die auch zu einer Erhöhung der Mortalität, also zu einer iatrogenen Wirkung führen konnten. Erst die mit dem modernen Arsenal multizentrischer randomisierter Langzeitstudien mögliche Präzision ließ es realistisch erscheinen, diese Frage zu klären. Für den Nachweis einer lebensverlängernden Risikosenkung war in dieser Situation eine Fallzahl von $N=6\,800$ und eine dreijährige durchschnittliche Beobachtungsdauer notwendig, während ja der Nachweis einer symptomatischen Wirksamkeit in wenigen Wochen bei wenigen Patienten gelingt, bzw. in der historischen Projektion die kasuistische Beschreibung der Wirkung eine zwar für heutige Standards nicht ausreichende, aber doch zu würdigende Evidenz darstellt. Ein zentrales Ergebnis der genannten Studie war die perfekte Übereinstimmung des allgemeinen Mortalitätsrisikos von Behandlungs- und Placebogruppe, die in gleicher Weise für die kardiovaskuläre Mortalität gegeben war. Ein leichter zahlenmäßiger Vorteil in bezug auf schweres Herzversagen wurde durch eine Zunahme von Krankenhausaufenthalten wegen Arrhythmien aufgehoben. Ein Arzt, der 100 Patienten ein Jahr lang behandelt, kann lediglich einen Krankenhausaufenthalt vermeiden, ohne gleichzeitig das Sterberisiko beeinflussen zu können. Unmittelbare Lebensqualität und symptomatische Linderung sind so die einzig rationalen Behandlungsziele, die im Einzelfall zu überprüfen sind, ohne daß ein universeller therapeutisch-ethischer Behandlungsauftrag existiert (Packer 1997).

Dieses für Digitalis kategorisch eindeutige Ergebnis stellt in bezug auf das gesamte Problem der Medizin bei chronischen Krankheiten (bzw. Risiken) die Ausnahme dar. Die quantitative Wirklichkeit der publizierten Langzeitstudien in verschiedensten Therapiebereichen für

unterschiedlichste Risiken, Krankheiten und Interventionstechniken besteht überwiegend in formell »positiven« Ergebnissen im Sinne stochastisch gesicherter Reduktion von klinischen Ereignissen. Es handelt sich so in den meisten Fällen nicht um kategorische Ja/Nein-Entscheidungen, sondern um die Problematik quantitativer Bewertung, die auf die Beantwortung der Frage hinausläuft, ob sich die Behandlung »lohnt«. Als technische Maßzahl bildete sich dabei die sog. NNT heraus (Numbers Needed to Treat: Zahl zu Behandelnder, um ein Ereignis zu vermeiden). Die saubere Berechnung dieser Zahl stellt eine der zentralen Ansprüche einer Evidenz-basierten Medizin dar. Unterstellen wir einmal, daß die Digitalis-Behandlung in den Studien einen Überlebensvorteil (entsprechend der Größenordnung bei Krankenhausaufenthalten) bewiesen hätte, so müßte ein Arzt 100 Patienten drei Jahre lang behandeln, um einen Todesfall in diesem Zeitraum zu verhüten; 99 Patienten würden umsonst behandelt.

Eine der Evidenz angemessene symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz als chronische Krankheit verfolgt aufgrund des kategorisch negativen Ergebnisses kein übergeordnetes Programm von Lebensverlängerung. Sie ist eine Medizin des chronisch Kranken, aber keine chronische Medizin als Anwendung eines biologischen Wirkprinzips zur Verbesserung biochemischer oder physiologischer Mängel, die zwischen möglicher Lebensverlängerung und Krankheit nicht mehr unterscheiden will. Wenn in der Mehrzahl der Indikationsstellungen aber formal positive Studien auftreten, muß ein quantitatives Maß für deren Relevanz gefunden werden. Mit dieser Quantifizierung tritt aber notwendig ein Problem stochastischer Wirksamkeit auf. Diese stochastische, d.h. im individuellen Anwendungsfall fast zufällige Wirkung von Interventionen ist ein grundsätzliches Problem medizinischen Handelns. Die negativen Größenordnungen, welche in vielen ehrgeizigen Langzeitinterventionen erreicht werden, legen aber nahe, daß hier die Grenzen praktischer Vernunft überschritten sind.

4. *Personale Medizin als stochastische Praxis?*

Die Möglichkeit, daß eine abstrakte numerische Größe als »Numbers Needed to Treat« zum Leitstern wissenschaftlich legitimierter Effektivität für die Behandlung chronischer Leiden am Krankenbett werden könnte, erscheint auf den ersten Blick gleichbedeutend mit medizinischem Roulette als wissenschaftlich angeleitete Praxis (Vandenbroucke 1996). Einem Patienten mitzuteilen (dies ist die reale Theorie und Praxis einer EBM), daß eine fünfjährige Behandlung mit einer Chance von

1 : 100 versehen ist, im gegebenen Falle (am Patienten) eine Wirkung zu entfalten, würde ja im durchschnittlichen Verständnis genau das Gegenteil von Effektivität oder Wissenschaftlichkeit bedeuten. Da die Chance 99 mal auf Unwirksamkeit lautet und nur einmal auf Wirksamkeit, wäre der Einfluß der Behandlung auf das Individuum und sein Schicksal so zufällig, daß es fast nur noch in verzweifelten Situationen angemessen erscheint. Das normale Verständnis von Ärzten (und Patienten) geht zwar nicht davon aus, daß eine medizinische Therapie *in jedem Einzelfall* wirken muß, aber doch davon, daß sie *in der Regel* wirkt. Selbst daß eine Therapie in seltenen Einzelfällen das Gegenteil bewirken könnte, wäre noch zulässig; unterschritte aber die Regelmäßigkeit eines Effektes das Verhältnis von 1:1 (also die Hälfte der Fälle) oder erreichte sie das in einer NNT=100 angelegte Verhältnis von nur einer Wirkung auf 99 »Nicht-Wirkungen«, wäre in dieser Sichtweise eine gefährliche Nähe zu Quacksalberei oder Scharlatanerie erreicht. Die Übersetzung des Problems in Nutzen-Risiko-(Kosten-)Aufwands-Überlegungen in gesundheitspolitischer Absicht läßt sich am besten mit der Analogie bewerkstelligen, in der eine psychologisch orientierte fünfjährige Dauerbehandlung nur jedem 99sten Patienten helfen würde – eine Ineffizienz, die selbst von dem betroffenen Berufsverband als nicht akzeptabel abgelehnt würde.

Das Konzept der Berechnung von NNTs bei chronischen Krankheiten führt jenseits solcher Extreme zu einem Wirksamkeitsrealismus, der in der kommunikativen Situation des traditionellen Arzt-Patient-Verhältnisses natürlich problematisch ist. Vertrauen in die Sicherheit ärztlichen Handelns als existentielle Voraussetzung von Therapie werden auf der Sachebene konterkariert. Abholz hat eine nach psychologischen Gesichtspunkten vorgelegte Aufteilung in Arzt-Konsument-Verhältnis einerseits und Arzt-Patient-Verhältnis andererseits vorgeschlagen, die unter pragmatischen Gesichtspunkten adäquat erscheint (Abholz 1993).

Das vorgeführte Paradoxon einer EBM, die in ihrem zentralen Anwendungsfeld eine stochastische Medizin chronischer Krankheiten an ihr logisches und praktisches Ende führt, ist aus einer anderen Perspektive unvermeidlich, weil jeder Glaube an eine prinzipiell sicherere und wirksamere Medizin (die immer hilft) wie ein Kinderglaube erscheint (Matthews 1995). Vom Herzinfarkt über Krebsbehandlungen und orthopädische Probleme bis hin zu vielen anderen chronischen Pathologien läßt sich zeigen, daß die medizinischen Eingriffe Effekte besitzen, die in bezug auf die erfolgreiche Vermeidung langfristiger klinischer Endpunkte (und nicht auf die Beeinflussung irgendwelcher Laborparameter) häufig eine dreißigprozentige relative Risiko- (bzw. Ereignis-)

Reduktion beinhalten. In dem idealisierten Beispiel eines kontrollierten klinischen Versuchs, in dem alle Kontroll-Probanden später eine Krankheit erleiden und in der Therapiegruppe nur 66% (also eine dreißigprozentige relative Risikoreduktion), würde dies zu einer NNT von 3 führen, also in jedem dritten Fall würde den Patienten geholfen. Nähme man dagegen als Ausgangspunkt ein einprozentiges Krankheitsrisiko, so würde nur jedem 333sten Probanden geholfen. Das Beispiel zeigt, daß die NNT im wesentlichen nicht durch die Behandlungseffektivität bestimmt wird, sondern durch das per se gegebene Krankheitsrisiko. Ob das gewählte therapeutische Mittel eine zwanzigprozentige, eine dreißigprozentige oder eine sechzigprozentige relative Wirkung entfaltet, ist demgegenüber zweitrangig. Die Berechnung einer NNT und das darauf folgende Urteil von lohnender oder sich nicht lohnender Behandlung ist daher nicht so sehr ein Urteil über effektive Behandlungsmöglichkeiten, sondern eines darüber, wann überhaupt eine personale Medizin angemessen ist.

Ihre Verwendung bewirkt zunächst eine technisch sauberere quantifizierende Effektivitätsbeurteilung, aber gleichzeitig legitimiert sie und bildet sie eine Objektverschiebung als legitime medizinische Praxis erst heraus. Wegen der darin angelegten Gleichsetzung des Krankheitsbegriffs mit einem risikoorientierten biologischen Verbesserungsprogramm ist es notwendig, die Bedeutung dieses Vorgangs in den Vordergrund der Überlegungen zu stellen. Im klinischen Alltag ist dieser Übergang verdeckt, weil der Sinn jeglicher Behandlung letztendlich in der Minderung von Risiken besteht und die Objektivierung der Krankheit als naturwissenschaftliches Anliegen eine Quantifizierung von Risiken voraussetzt bzw. darin erst besteht. Welche Größenordnung eines Risikos und welche Natur eines Risikozustandes aber eine Medizin erfordert, ist die zu beantwortende Frage.

5. *Eine Kosmologie von Krankheitsrisiken als Behandlungsauftrag*

Die NNT ist der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion; also eine 1-prozentige Risikoreduktion führt zu einer NNT von 100, eine 0,5-prozentige Reduktion zu einer NNT von 200 usw. Die Zahl qualifiziert so den Effekt, indem sie diesen auf die umsonst, vergeblich bzw. auch falsch Behandelten bezieht, also diejenigen, die eigentlich gar nicht erst hätten behandelt werden dürfen. Sie ist das »Artefakt« einer Anordnung, die das Ergebnis einer Handlung (Therapie) auf eine Ja/Nein-Antwort reduziert; wird das Ergebnis als graduelle Verbesserung oder Verschlechterung gemessen, ist sie sinnlos bzw. beinhaltet eine überflüssige

Dichotomisierung (gesund/krank), wo ein Kontinuum bessere Informationen liefert (z.B. durchschnittliche Fiebersenkung, durchschnittliche Schmerzensenkung usw.). Hier gibt es dann auch keine Umsonst-Behandeln, sondern nur stärkere oder schwächere individuelle Wirkungen bzw. die üblichen Therapieversager als Ausnahme. Insofern könnte die praktische Verwendung der NNT als eine Zahlenoperation erscheinen, die ein statistisches Kunstprodukt konstruiert, wo doch in Wirklichkeit allen Patienten geholfen wird. Dieser mögliche Ausweg aus dem Dilemma Umsonst-Behandelter ist aber deshalb nicht möglich, weil kein relevantes anderes Kriterium die zukünftige Krankheit konstituiert als ihr wirklicher Eintritt. Die Therapie von biologischen Ersatzparametern (Surrogaten) ist zwar ein übliches Verfahren, aber für die Evidence-based Medicine kein Therapieziel, weil sie ja nur Risikofaktoren darstellen bzw. die Sinnhaftigkeit ihrer aktuellen und langfristigen Beeinflussung erst durch die Risikoreduktion des späteren Ereignisses begründet wird. Damit sind die »Numbers Needed to Treat« die exakt passende Antwort auf das tatsächliche Problem: Es gibt konzeptionell nichts zu Behandelndes, außer das Risiko zu erkranken.

Von dieser Problematik zu unterscheiden ist die stochastische (d.h. nicht regelhaftige und gesetzmäßige) Natur von Medizin in dem Sinne, daß keine individuelle Garantie für Wirkung existiert. Hierauf bezogen gibt es immer umsonst Behandelte. Die existentielle Situation des Schwerkranken oder unmittelbar vom Tode Bedrohten bringt die Anwendung von Mitteln als Hoffnungsträger hervor, deren NNT jenseits von 100 oder 1 000 liegt. Da aber am anderen Ende des Spektrums mittelbar und langfristig (sowie individuell und sozial verschieden) Krankheiten und Lebensverkürzungen immer drohen, steht der später analysierte Mega-trial für eine Medizin, die die individuelle Wirkung in einer abstrakten populationsbezogenen Risikosenkung tendenziell verschwinden läßt.

Die Loslösung des Behandlungsauftrages einer personalen Medizin von der unmittelbaren Erfahrung des Patienten und des Arztes geht einher mit der Herausbildung eines Objektes von Medizin, das vornehmlich aus wissenschaftlich »konstruierten« Langzeitrissen besteht. Wissenschaftlich konstruiert meint hier ganz konkret, daß erst die systematische Beobachtung großer Gruppen über lange Zeiträume hinweg solche zukünftigen Risiken bzw. Krankheitsverläufe aufdeckt, wie es das Digitalis-Beispiel in bezug auf Mortalitätsrisiken zeigt. Je umfangreicher und langfristiger solche Studien werden, d.h. je weiter (z.B. mehr als 5 bzw. 10 Jahre) entfernte und geringere Effekte als lohnenswert angesehen werden, um so kleinere Risiken geraten in das Blickfeld von

personaler klinischer Medizin (Charlton 1995). Die damit entstehende medizinische Risikogesellschaft ist prinzipiell ohne Grenzen und nähert sich asymptotisch einer modernen Kosmologie, aus der es im Sinne einer nicht-medizinischen Lebensweise keinen Ausweg mehr gibt. Am weitesten fortgeschritten ist diese Entwicklung in bezug auf das medizinische Risikofaktorenmodell beim Herzinfarkt. Die im Januar 1998 erstmals erfolgte Zulassung von Cholesterinsenkern (Statinen) in Deutschland zur sog. Primärprävention (bisher nur bei vorliegender Krankheit zugelassen) ist die modellhafte Verwirklichung einer praktischen Gleichsetzung von Gesundheit mit behandlungsbedürftiger Krankheit. Als »Lehrstück« rationaler Therapiebegründung wurden in diesem Fall die letzten beiden großen Langzeitstudien (Lipid-Studie: N=9 000; AFCAPS-Studie: N=7 000) 1997 aus ethischen Gründen abgebrochen, da sich eine Senkung des Herzinfarkttrisikos unter Dauermedikation schon vorzeitig sichern ließ. Wenn eine historische Betrachtung der Entwicklung randomisierter Studien zeigt, daß dem Anstieg ihrer Probandenzahlen von 10 über 100 und 1 000 bis auf heute sogar 100 000 von der jeweiligen medizinischen Praxis gefolgt wurde, so ist eine entsprechende Entwicklung logisch und in der Fortsetzung des Trends der letzten 30 Jahre unausweichlich (Borgers 1995). Studien zur Chemoprävention des Krebs (Henderson/Thompson/Kristal 1996) und die »Women's Health Study« (1 Milliarde US-Dollar Forschungskosten) für Krebs, Osteoporose und Herzinfarkt entsprechen noch weitergehenden Zielen. Was bei immer langfristigeren Perspektiven und geringeren Risiken zur Behandlungsbedürftigkeit der Gesamtbevölkerung und auch zunehmend jüngerer Altersgruppen führt, bedeutet in der traditionellen Krankenbehandlung die zusätzliche Medikation mit weiteren Medikamenten, die zu additiven Effekten einer Riskosenkung führen, wobei auch hier der gleiche Verdünnungseffekt auftritt. Der Addition einzelner Schritte sind auch in diesem Fall prinzipiell keine Grenzen gesetzt, außer daß der Patient bei mehr als drei bis fünf Therapieformen oder Substanzklassen leicht überfordert wird.

6. *Die Entwicklung von Mega-Trials*

Die Geschichte des kontrollierten klinischen Versuchs als objektives Nachweisinstrument für die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen beginnt um 1950 (Marks 1997). Er erreichte mit der Thalidomid-Katastrophe seine offizielle Anerkennung, indem die staatliche Zulassung von Medikamenten von erfolgreich durchgeführten randomisierten Versuchen abhängig gemacht wurde. Auf dem Hintergrund methodischer

Verfeinerung ist er zu einem Routineinstrument der Arzneimittelpfprüfung geworden und hat alle anderen Methoden des Erkenntnisgewinns verdrängt (Abel/Koch 1997). Es entstand eine Trial-Industrie jenseits von Universitäten und Forschungseinrichtungen, in der vorwiegend die Innovationen der Pharma-Industrie überprüft werden. Es wird die Forderung aufgestellt – bzw. sie ist in einigen Spezialgebieten schon verwirklicht (z.B. bei Krebserkrankungen von Kindern) –, daß jeder Patient gleichzeitig in einem Trial randomisiert sein soll und so dem wissenschaftlichen Fortschritt dient. Für das Indikationsgebiet der Herz-Kreislauf-Krankheiten lassen sich momentan (1998) 3000 laufende klinische Versuche ausfindig machen. Um auch langfristige Effekte bei geringem Ereignisrisiko zu überprüfen, sind sogenannte Mega-Trials entwickelt worden (Hampton/Skene 1992). Bis zu 100 000 Personen werden darin fünf bis zehn Jahre lang überwacht und therapiert. Die Größenordnung ist notwendig, um eine stochastische Signifikanz bei der üblicherweise postulierten 30%igen Risikoreduktion nachweisen zu können. Die Forderung, Langzeitversuche bei chronischen Krankheiten durchzuführen, ergab sich aufgrund von Sicherheitsaspekten bei Dauerbehandlung und aufgrund des rein empirischen Standpunktes, daß die bloße Beeinflussung von Krankheitsdeterminanten noch keinen Nachweis von Wirksamkeit darstellt. Der UGDP-Trial und der Coronary Drug Project-Trial waren in dieser Frage Meilensteine, die einerseits den enormen Aufwand und die realen Schwierigkeiten dokumentierten und andererseits mit unerwarteten (negativen) Ergebnissen demonstrierten, daß eine solche Langzeitüberprüfung bei chronischen Krankheiten unbedingt notwendig war.

In der Women's Health Study erreicht die epidemiologisch-klinische Beobachtung und der klinisch-randomisierte Versuch heute eine historisch neue Dimension. In einer 15jährigen Studie mit einem N=167 000 Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren wird erstens die Entwicklung von Risikofaktoren für Krebs, Osteoporose und Herz-Kreislauf-Krankheiten untersucht und zweitens in mehreren Unterabteilungen mit Doppelblindansatz eine Hormontherapie, eine Ernährungsberatung und eine Calcium-Medikation geprüft (The Women's Health Initiative Study Group 1998). Da 50% der untersuchten Frauen dieses Alters keinen Uterus mehr haben, besteht die Hormonsubstitution aus zwei unterschiedlichen Dosen und Substanzen. Die für die Signifikanztests zu bewertenden Endpunkte lauten: Brustkrebs, Dickdarmkrebs, koronare Herzerkrankung und Oberschenkelhalsfrakturen. Die in der Studie vollzogene Klinifizierung der genannten Gesundheitsrisiken bzw. Krankheitsdeterminanten wird bei positivem Ergebnis zu einer entsprechenden

Verschreibungspraxis in der medizinischen Versorgung führen. Wenn man die Erfahrungsgeschichte der risikofaktor-orientierten Herz-Kreislauf-Epidemiologie als Vorbild nimmt, ist die WHI lediglich eine konsequente Fortsetzung des begonnenen Weges. Ihre neue Dimension besteht erstens in der Kombination von Krebs, Arteriosklerose und Osteoporose in einer Studie, zweitens in der multiplen Medikation, drittens in der in ein höheres Alter vorgeschobenen und auch mit längerer Beobachtungszeit versehenen Situation. Der neue Typ von Patientin, den diese Empirie hervorbringen kann, ist noch mehr eine in bezug auf relative und absolute Risiken *gesunde* Frau, die lebenslänglich der Therapie bedarf. Die klinische Lebenswelt, in der diese Studien als Mammutunternehmen stattfinden, entspricht der späteren Praxis einer entsprechend strukturierten Lebensweise. Die NNTs, die eine solche Therapie rechtfertigen, entsprechen in der Größenordnung den schon genannten Zahlen. Der Unterschied zu den etablierten Klinifizierungen von Blutdruck und Cholesterin ist in qualitativer und quantitativer Hinsicht nicht sehr groß. Wenn es heute in Deutschland zur routinemäßigen Praxis von Kardiologen und auch Allgemeinärzten gehört, z.B. 60jährigen Frauen mit Cholesterinwerten von 300 mg mit der Drohgebärde eines unmittelbar bevorstehenden Infarktes eine Medikation zu oktroyieren, ist dies vielleicht nur der Vorbote eines weit umfassenderen Programms. In diesem gibt es keine Kategorie mehr, die eine durch einen randomisierten Versuch nachgewiesene 30%-Risikoreduktion nicht als medizinisch zu behandelnde Realität konstituiert.

Die beschriebene Objektverschiebung ärztlichen Handelns führt zu immer entfernteren zukünftigen Krankheiten und zur Usurpation des Gesundheitsmotivs durch die klinische Sphäre (Domenighetti 1994). Wenn NNTs von z.B. 100 sich als »Signifikanzniveau« für medizinische Langzeitintervention etablieren, wäre über eine medizinische Besetzung des Risikobegriffs eine allumfassende medizinische Diätetik als Kunst der Lebensverlängerung erreicht. In den praktischen Diskursen stehen sich dann plötzlich Medikamente, chirurgische Eingriffe, Ernährungsveränderung, mäßiger Alkoholkonsum (Doll 1997), soziale Interventionen und Veränderungen als gleich wirksam (risikosenkend) gegenüber. Wenn diese Diskurse in klinischen Settings (Arztpraxen) stattfinden, so ist vorstrukturiert, daß in der Mehrzahl der Fälle die mehr »medizinisch« passende Intervention sich durchsetzen wird.

7. *Bewertung von Evidence-based Medicine für den klinischen Alltag und die Gesundheitspolitik*

Im klinischen Alltag setzt EBM eine kritische Haltung in Praxis um, die schon immer das Ideal einer rationalen Medizin war. Für David Sackett als einem der Protagonisten der Methode bedeutet dies, daß auf der Visite mit Online-Anschluß auf dem Stationswagen und unmittelbarer Suche in Originalliteratur bzw. in der Cochrane Library klinische Entscheidungen gefällt werden (bzw. als Ausbildungsstrategie so vorgegangen wird). Was hier noch als leichte Verstiegenheit bzw. technische Spielerei erscheint, kann in Zukunft durch professionelle Informationssysteme Realität werden. Klinische Informationssysteme im Sinne elektronischer Krankenakten enthalten dann wissensbasierte Entscheidungshilfen, für die das Cochrane-Unternehmen die Basis bildet. Die technischen Seiten einer unmittelbareren und detaillierteren Informationsbeschaffung und -verarbeitung können aber leicht zu einem Selbstzweck werden, der umfassendere Probleme inhaltlicher und struktureller Art nicht mehr erkennen läßt. So ist z.B. die Diskrepanz zwischen einer Informationssuche und -bereitstellung im Sekundenbereich und der Tatsache, daß die Entscheidungen lebenslange Therapien beinhalten, die im wirklichen Sinne der Hausarzt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus über Jahre tragen muß, ein eklatanter Widerspruch. Seine vernünftige Auflösung könnte darin bestehen, daß solche Therapien im Krankenhaus erst gar nicht begonnen werden, sondern im Arztbrief die Kriterien einer EBM diskutiert werden bzw. dem Hausarzt eine Behandlung nahegelegt wird. Wenn diese Gedankengänge in den Lehrbüchern einer EBM nicht vorkommen, so zeigt dies, zu welchem reduzierten Ideal technischer Intelligenz das Verfahren geraten kann. Ebenso ist es notwendig, bei der Quantifizierung von Effekten immer die Realität des Behandlungsobjektes zu reflektieren und seine lebensweltliche Bedeutung für den Patienten zu erkennen, weil die abstrakte Anwendung von Risikoreduktionen als personale Medizin zu nicht lösbaren Widersprüchen führt.

Am anderen Ende des Spektrums steht die Rolle von EBM für die Gesundheitspolitik. Um einen Begriff von Schwartz/Busse (1994) zu gebrauchen, geht es dabei um das »Entmüllen« unwirksamer, schädlicher und überflüssiger Verfahren im Sinne von Technology Assessment. Hier existiert in der Tat ein großes Anwendungsfeld, und die Auseinandersetzung um die IGEL-Liste (»individuelle Gesundheitsleistungen«) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung macht deutlich, zu welchen ökonomisch motivierten Ausbruchversuchen eine EBM führt, obwohl

sie noch kaum begonnen hat. – Problematisch ist aber eine Sichtweise, die das politische und kulturelle System der Gesundheitsversorgung in seiner Gesamtheit als etwas auffaßt, das über technisch-wissenschaftliche Effektivitätskriterien begriffen werden kann (Berlinguer 1982). Wenn in der EBM ausschließlich Krankheiten und Risiken als zu bearbeitende Objekte errichtet werden, so ist damit die Vorentscheidung getroffen, daß ein Subjekt nur als materieller Träger dieser Realitäten vorkommt. Wenn aber die Realität des medizinischen Alltags, insbesondere der ambulanten Primärversorgung, aus kommunikativem Handeln besteht, in dem Krankheitsbezeichnungen und Diagnosen als Werkzeuge zur Verständigung dienen und nur in Ausnahmen durch wissenschaftlich-technische Intelligenz herausfindbare Tatsachen konstituieren, sollte dieser Sachverhalt für eine Konzeption des Gesundheitswesens und seine politische Steuerung zentral sein (Uexküll/Wesiack 1991; Engel 1977).

Der empirische Realismus von EBM bildet sich in einer medizinischen Umwelt heraus, in der die Dominanz technologischer Lösungsstrategien vorgegeben ist. Insofern verstärkt aber eine kritische Evaluierung durch ihre unausgesprochene Forderung nach effizienteren Methoden diese Vorgabe. Wenn sich eine solche Sichtweise aber als politische Auffassung des Gesundheitswesens durchsetzt, wird damit eine Kongruenz zum neoliberalen Gesellschaftsbild erreicht. Auch hier ist Steuerung und Politik wesentlich Herstellung und Durchsetzung effizienterer gesellschaftlicher Mechanismen. Die Verkennung des sozialen Gehaltes und des Charakters als politisch strukturiertes System kommunikativen Handelns läßt dann alles herausfallen, was nur dieses ist: eben kommunikatives Verständnis, Sprache, Zeit, Rat geben, Solidarität, lebensweltliche Unterstützung, soziale Beziehungen usw. Die Abspaltung solcher Leistungen im Gesundheitswesen muß notwendigerweise eine Zunahme des technischen Fetischs bzw. auch anderer fetischhafter Formen hervorrufen (Kühn 1993).

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Borgers, Schulstraße 17, 48149 Münster

Literatur

- Abel, U.; Koch, A. (1997): Randomisation in klinischen Studien: Empirisch begründet oder nur ein Dogma? *Internist* 38: 318-324
- Abholz, H.-H. (1980): Welche Bedeutung hat die Medizin für die Gesundheit? In: H.-U. Deppe (Hg.): *Vernachlässigte Gesundheit*. Köln: Kiepenheuer & Witsch, 15-57

- Abholz, H.-H. (1993): Arzt-Konsument-Verhältnis: Ein Blick in die Zukunft. In: Jahrbuch für Kritische Medizin 21: Arzt-Konsumenten-Verhältnisse. Hamburg: Argument, 46-55
- Antes, G.; Linke, K. (1995): Die Cochrane Collaboration; systematische Übersichten; randomisierte klinische Studien. Deutsches Ärzteblatt 92: B-224
- Berger, M.; Richter, B.; Mühlhauser, J. (1997): Evidence-based Medicine. Eine Medizin auf rationaler Grundlage. Internist 38: 344-351
- Berlinguer, G. (1982): Disease as suffering, deviation, danger, signal, and stimulus. International Journal of Health Services 12: 309-318
- Borgers, D. (1995): Kurze medizinische Ideengeschichte der Cholesterinhypothese. In: D. Borgers et al. (Hg.): Cholesterin – Risiko für Prävention und Gesundheitspolitik. Berlin, Wien: Blackwell, 3-12
- Bucher, H.C.; Egger, M.; Schmidt, J.G. et al. (1996): Evidence Based Medicine: Ein Ansatz zu einer rationaleren Medizin. Schweizerische Ärztezeitung 77: 1660-1667
- Bunker, J.P.; Frazier, H.S.; Mosteller, F. (1994): Improving health: measuring effects of medical care. The Milbank Quarterly 72: 225-258
- Burris, S. (1997): The invisibility of public health: population-level measures in a politics of market individualism. American Journal of Public Health 87: 1607-1610
- Charlton, B.G. (1995): Mega-trials: methodological issues and clinical implications. Journal of the Royal College of Physicians London 29: 96-100
- Doll, R. (1997): One for the heart. BMJ 315: 1664-1668
- Domenighetti, G. (1994): Editorial: From ethics of ignorance to consumers empowerment. Sozial- und Präventivmedizin 39: 123-125
- Engel, G.L. (1977): The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science 196: 129-136
- Feinstein, A.R.; Horwitz, R.I. (1997): Problems in the »evidence« of »evidence-based medicine«. American Journal of Medicine 103: 529-535
- Fischer, T.A.; Treese, N. (1997): Stellenwert von Digitalis in der Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Medizinische Klinik 92: 546-551
- Gheorghiu, M. (1997): Digoxin therapy in chronic heart failure. Cardiovascular Drugs and Therapy 11, Suppl. 1: 279-283
- Hampton, J.R.; Skene, A.M. (1992): Beyond the mega-trial: certainty and uncertainty. British Heart Journal 68: 352-355
- Hemingway, H. (1997): Effektivität und Effizienz im Gesundheitswesen Englands: Das Vermächtnis Archie Cochrane's. In: Jahrbuch für Kritische Medizin 27: Gesundheit, Bürokratie, Managed Care. Hamburg: Argument, 82-91
- Henderson, M.; Thompson, B.; Kristal, A. (1996): Behavioural intervention versus chemoprevention. In: M. Hakama et al. (eds.): Chemoprevention in Cancer Control. Lyon: IARC, 123-140
- Hirschel, B.; Francioli, P. (1998): Progress and problems in the fight against AIDS. New England Journal of Medicine 338: 906-908
- Kühn, H. (1993): Arzt-Konsument-Verhältnis: Der gesunde Patient. In: Jahrbuch für Kritische Medizin 21: Arzt-Konsumenten-Verhältnisse. Hamburg: Argument, 6-20
- Kunz, R.; Fritsche, L.; Neumayer, H.H. (1998): Das Richtige machen. Warum wir Evidence-based Medicine brauchen. Berliner Ärzte 35, 3: 11ff.
- Marks, H. (1997): The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States 1900-1990. New York: Cambridge University Press

- Matthews, J.R. (1995): Quantification and the quest for medical certainty. Princeton: University Press
- Olshansky, S.J.; Ault, B.A. (1986): The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *The Milbank Quarterly* 64: 355-391
- Packer, M. (1997): End of the oldest controversy in medicine: are we ready to conclude the debate on Digitalis? *New England Journal of Medicine* 336: 575-576
- Raspe, H. (1996): Evidence based medicine: Modischer Unsinn, alter Wein in neuen Schläuchen oder aktuelle Notwendigkeit? *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung* 90: 553-562
- Schulz, K.F. (1996): Randomized trials, human nature and reporting guidelines. *Lancet* 348: 596-598
- Schwartz, F.W.; Busse, R. (1994): Fünf Mythen zur Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen. Zur aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion in Deutschland. In: *Jahrbuch für Kritische Medizin* 23: Gesundheitskult und Krankheitswirklichkeit. Hamburg: Argument, 149-170
- The Digitalis Investigation Group (1997): The effect of Digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine* 336: 525-533
- The Women's Health Initiative Study Group (1998): Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clinical Trials* 19: 61-109
- Uexküll, T. von; Wesiack, W. (1991): *Theorie der Humanmedizin*. München: Urban & Schwarzenberg
- Vandenbroucke, J.P. (1996): Evidence-Based Medicine and »Médecine d'Observation«. *Journal of Clinical Epidemiology* 49: 1335-1338