

Michael Dappeler

# Hilfe zur Selbsthilfe

Eine gute Frage führt zu einer guten, evidenzbasierten Antwort –  
Bericht vom EBM-Kurs an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg

**Kennen Sie die Situation in Ihrem Praxisalltag: Ein Patient sitzt Ihnen gegenüber und fragt Sie nach seinen Chancen, seiner Prognose oder nach der neusten und besten Therapie. Sie sind nicht mehr so ganz sicher, ob Ihre gewohnten Schemata, ihre Reflexe noch «up to date» sind? Manchmal sind es auch Fragen, die in keinem Lehrbuch oder in keiner einfachen Guideline nachzulesen sind. Hier kann REM («Rechercheservice Evidenzbasierte Medizin») weiterhelfen. In einem Folgekurs zum Pilotprojekt 2007 habe ich vor allem eines erfahren: Ich weiss oft gar nicht, dass ich etwas nicht (mehr) weiss, und es ist gar nicht so einfach, dann eine gute Frage zu stellen und die Antwort am richtigen Ort zu suchen.**

## Das REM-Projekt

2007 wurde das REM-Pilotprojekt [1] der Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg ([www.pmu.ac.at](http://www.pmu.ac.at)) in Zusammenarbeit mit der Generikafirma Actavis ([www.actavis.ch](http://www.actavis.ch)) und interessierten Hausärztinnen und Hausärzten aus Österreich und der Schweiz abgeschlossen. Seither darf ich von dieser sehr hilfreichen Unterstützung Gebrauch machen. Zu vielen hausärztlichen Fragen finden wir nicht leicht Antworten, und die Forschungstätigkeit steckt oft in noch zu kleinen Kinderschuhen. Ein erfahrenes Ärzteteam aus Salzburg gibt innerhalb von durchschnittlich zwei Wochen fundierte Antworten auf unsere Fragen aus dem Praxisalltag. Aktuell sind auch die Qualitätszirkel in der Schweiz eingeladen, von REM Gebrauch zu machen. Es besteht keine Verpflichtung gegenüber Actavis.

Die Geschichte der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität (PMU) Salzburg ist noch sehr jung und zeigt, wie neue, innovative Modelle mithelfen können, den Schwierigkeiten in der Hausarztmedizin zu begegnen. Dank dem regelmässigen Kontakt mit den Verantwortlichen des REM-Projektes in Salzburg (Prof. A. Sönnichsen, Dr. A. Rinnerberger) und den wiederholt erhaltenen praxisrelevanten und wissenschaftlich breit abgestützten Antworten ist das Vertrauen in deren Kompetenz ständig gewachsen – ein wichtiger Faktor beim Wissenstransfer. So ist auch die anfängliche Befürchtung einer «relation dangereuse» zwischen möglichen privaten Interessen, Interessen des Sponsors und einem offiziellen Bereich – Aus- und Fortbildung in der Medizin – gewichen.

In Österreich bestehen zum Teil ähnliche Sorgen und Nachwuchsschwierigkeiten wie bei uns. Der gegenseitige Austausch kann sehr hilfreich und entlastend sein. Etwas, das wir ja schon bald am Wonca-Kongress 2009 in Basel erleben dürfen.

## Ziele des EBM-Workshops 2008

Am diesjährigen Workshop von Prof. A. Sönnichsen und seinem Team standen folgende Themen auf der Tagesordnung:

- Praxisorientierte Einführung in die Methodik der evidenzbasierten Medizin (EBM).
- Wie schärfe ich in der Praxis mein Bewusstsein für Versorgungsmängel und Wissenslücken?
- Wie formuliere ich eine gute Fragestellung, um Wissensdefizite durch gezielte Recherche in der medizinischen Fachliteratur zu beheben?
- Wie recherchiere ich selber in der Fachliteratur, um meine Fragen evidenzbasiert beantworten zu können?
- Wo stösst meine eigene Recherche nach Evidenz an Grenzen?

*«Mit jedem Problem, das wir lösen, entdecken wir nicht nur neue und ungelöste Probleme, sondern wir entdecken auch, dass dort, wo wir auf festem Boden zu stehen glaubten, in Wahrheit alles unsicher und im Schwanken begriffen ist.» (Karl Popper)*

## Evidenzbasiertes Recherchieren – am Anfang steht die gute Frage

Genau diese Erfahrung machten wir beim Einstieg in die praktische Arbeit. Aus den unzähligen originalen REM-Fragen, die nicht immer wirklich gut gestellt waren und so die Recherchen massiv erschwerten, sollten wir genügend gute Fragen herausdestillieren. Zum Beispiel bietet bei der Recherche im Bereich von Therapiestudien das PICO-Modell eine gute Hilfestellung.

Folgende vier Punkte sollten in der formulierten Fragestellung enthalten sein:

- **Population/Patient:** Wie wird die entsprechende Patientengruppe beschrieben?
- **Intervention:** Welche Intervention soll bewertet werden?
- **Comparison:** Mit welcher Alternative (z.B. Placebo) wird die Intervention verglichen?
- **Outcome:** Welchen Effekt wollen wir erreichen (Endpunkte, Nebenwirkungen, NNT [= number needed to treat] usw.)?

Eine erste Erkenntnis: Der Erfolg der Literatursuche hängt sehr stark von der Qualität einer Frage ab. Meistens wird diese zu weit und ungenau gefasst. Es lohnt sich, klare und begrenzte Fragen zu stellen. Dies gilt auch für Forschungsfragen.

Eine zweite wichtige Erfahrung: Trotz klarer, einfacher und gut gestellter Fragen gibt es oftmals keine Arbeiten und Antworten – und dies trotz systematischer Literatursuche. An diesem Workshop hatten wir dazu einige gute Recherchequellen (Tab. 1).

**Tabelle 1**  
Recherchequellen.

PubMed	www.pubmed.com	gratis
EBM Guidelines	www.ebm-guidelines.ch	158 sFr./Jahr (Online-Version)
Dynamed	www.dynamicmedical.com	Test gratis, dann kostenpflichtig
Clinical evidence	www.clinicalevidence.com	kostenpflichtig

### Gedankensturm rund um Wissen, Vergessen und Wissenstransfer

Dank dieses Workshops fühle ich mich sicherer im Informationsdschungel. Pro Monat werden in Pubmed rund 50 000 Publikationen gelistet – ein Umfang, den wir nie bewältigen können. Darum bin ich dankbar für die Qualitätszirkelarbeit, die verschiedenen Fortbildungen sowie den persönlichen Kontakt zu Spezialistinnen und Spezialisten. Ausserhalb der Praxiszeiten bleibt Zeit für das REM-Netz!

Es zeigt sich einmal mehr, dass es zu wenig unabhängige Forschung gibt, besonders auch für hausärztliche Fragestellungen. Es zeigte sich auch, dass die Grundlage unserer Medizin nur die evidenzbasierte wissenschaftliche Medizin sein kann. Doch Achtung, auch hier sind Bias möglich. Nicht immer ist einfach zu erkennen, ob eine Studie nicht doch – raffiniert versteckt – «industrie-basiert» oder «eminenz-basiert» ist. Eine kritische Einstellung gegenüber allen Studien bleibt unvermeidbar. Und vergessen wir nie unsere Erfahrung und die Werte des Patienten, um die beste Behandlung unserer Patienten unter wahrer Therapiefreiheit zu erreichen! Immer wieder erinnerten wir uns an die komplette EBM-Definition von Sackett.

«Evidence-based medicine is the integration of best research evidence WITH clinical expertise and patient values.» (Sackett, 1997)  
In meiner Praxistätigkeit bilden Zahlen immer wieder einen wichtigen Boden für den gemeinsamen Dialog mit dem Patienten für das «shared decision making».

«Internisten in den USA verfügen nach 15 Jahren gerade noch über 30% des ursprünglichen Wissens der Facharztprüfung [3]». Und: «Manchmal weiss ich nicht einmal, dass ich etwas nicht weiss; das ist dann besonders heikel.» (A. Sönnichsen)  
Nicht(mehr)wissen kann man im vertrauensvollen Austausch unter Kolleginnen und Kollegen, z.B. im Qualitätszirkel erkennen, aber auch durch qualitativ gute Berichte von Spezialistinnen, Spezialisten oder Spitalern.

### Welche Studie zu welchem Zweck? Risiken und Nebenwirkungen

Im zweiten Teil des Workshops beschäftigten wir uns mit den verschiedenen Therapiestudien und den möglichen Biasformen.

**N-of-1-Studie:** Ein Patient bekommt eine Therapie und wird anschliessend beobachtet, also unser tägliches Brot. Unsere Erfahrung ist der kumulative Effekt von N-of-1-Studien; sie machen bei seltenen Krankheiten durchaus Sinn. Zu den Biasformen gehören: Selbsteheilung, Plazeboeffekt, natürliche Schwankungen im Krankheitsverlauf, zu kurze Beobachtungszeiten.

**Offene unkontrollierte Studien:** Sie sind relativ einfach durchzuführen und werden darum auch häufig gemacht. Hier sind neben der Wichtigkeit der Fallzahlen folgende Biasformen zu berücksichtigen: Spontanverlauf, therapeutischer Effekt der Studienteilnahme und die sogenannte «Regression to the mean (Physician's friend)». Nach einer gewissen Beobachtungszeit nähern sich die Laborwerte, wie beispielsweise das HbA1c bei einer Zahl von Diabetikern, einem Mittelwert an; die stark erhöhten werden besser, die guten schlechter. Bei Auswahl einer «Stichprobe» von Diabetikern mit stark erhöhten BZ-Werten werden deshalb im Verlauf die Werte automatisch besser – unabhängig vom verabreichten Medikament.  
**Beobachtungsstudie mit historischer Kontrolle:** Diese wird oft bei neuen Operationsmethoden angewandt. Allerdings gibt es kaum Kollegen, die gleichzeitig die alte und neue Methode ausführen. Darum werden im Grunde genommen nicht nur Operationsmethoden, sondern auch Chirurgen miteinander verglichen. Angesichts des rasanten Fortschrittes in der Medizin ist ein Vergleich mit den historischen Daten oftmals nicht wirklich zielführend.

**Nicht randomisierte Studien:** Auch hier gibt es viele Störfaktoren und Biasformen. So kann nur durch eine zufällige Zuteilung in Kontroll- und Interventionsgruppe (= Randomisierung) ein systematischer Unterschied (Selektionsbias) zwischen den beiden Gruppen vermieden werden. Anhand einer Studie wurde das Simpson-Paradoxon erklärt. In dieser Arbeit zu Schilddrüsen- und Herzerkrankungen wurde der Überlebensstatus aller Teilnehmer 20 Jahre nach einer Basisuntersuchung Anfang der 70er-Jahre erhoben [4]. Unter anderem wurden die Rauchgewohnheiten erfasst. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse in der Subgruppe der Frauen angeführt. Interpretiert man die zusammengefassten Daten aus den ersten Zeilen der Tabelle («Alle Frauen»), so würden die Nichtraucherinnen eine höhere Mortalität aufweisen. Analysiert man jedoch die einzelnen

**Tabelle 2**

Simpson-Paradoxon in einer Studie zu Schilddrüsen- und Herzerkrankungen [4].

	Rauchstatus	Gestorben	Überlebt	Gesamt
<b>Alle Frauen</b>	ja	139; 24%	443	582 (44%)
	nein	230; 31%	502	732 (56%)
<b>Alter: &lt;45 J.</b>	ja	19; 7%	269	288 (46%)
	nein	13; 4%	327	340 (54%)
<b>Alter: 45–54 J.</b>	ja	27; 21%	103	130 (62%)
	nein	12; 15%	66	78 (38%)
<b>Alter: 55–64 J.</b>	ja	51; 44%	64	115 (49%)
	nein	40; 33%	81	121 (51%)
<b>Alter: &gt;65 J.</b>	ja	42; 86%	7	49 (20%)
	nein	165; 85%	28	193 (80%)

Alterssubgruppen einzeln, so zeigt sich, dass der umgekehrte Trend besteht. Warum ist das so? In der zusammengefassten Betrachtungsweise («alle Frauen») wurde eine wichtige Einflussgrösse (Variable), nämlich das Alter der Frauen bei der Erhebung der Daten, vernachlässigt. Diese Variable hat einen grossen Einfluss auf das Rauchverhalten (ältere Frauen rauchen deutlich weniger) und auf die Mortalität (ältere Frauen haben eine höhere Mortalität). Eine solche Variable wird in der Epidemiologie als «Confounder» bezeichnet.

**Randomisierte kontrollierte Studien:** Sie sind die «Königsdisziplin» der Forschung und der EBM, sehr aufwändig und teuer. Zu den wichtigen Qualitätsmerkmalen gehören das adäquate Randomisierungsverfahren, das Concealment of Allocation (Geheimhaltung der randomisierten Zuteilungsfolge zu Therapie- oder Kontrollgruppe bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses), die doppelte Verblindung (Arzt und Patient wissen nicht, ob sie Verum oder Placebo verabreichen bzw. einnehmen), die Intention-to-treat-Analyse (Analysetechnik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete [intendierte] Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben) und vor allem auch der relevante klinische Endpunkt. Oft werden «nur» Surrogatparameter – wie z.B. das HbA1c – eingesetzt, die zwar sinken können, aber deshalb noch nicht unbedingt gleich viel über Komplikationen und Mortalität aussagen müssen.

Anhand der «West-of-Scotland-Studie» zur Primärprävention der KHK [5] wurden im Workshop die entscheidenden Eckpunkte repetiert, die wir in Studien suchen müssen:

- EER: experimental event rate (Ereignisrate in der Interventionsgruppe);
- CER: control event rate (Ereignisrate in der Kontrollgruppe);
- RR: relatives Risiko;
- RRR: relative Risikoreduktion;
- ARR: absolute Risikoreduktion;
- NNT: Number needed to treat;
- NNH: number needed to harm.

### Zahlen sind nur ein Teil des Ganzen

Auch in Salzburg besteht offenbar ein ziemlich erbitterter Kampf zwischen den Opinion Leaders, ob die Statintherapie im Rahmen der Primärprävention bei einer NNT von 111 nun Sinn macht oder nicht. Eine Kollegin stellte dazu eine hilfreiche Internetplattform vor

(<http://www.arriba-hausarzt.de/material/index.html>); es ist ein Instrument, das mit Hilfe der verschiedenen Risikoparameter und anhand verschiedener Guidelines und Studienresultate mithilfe, die Risiken für Herz-Kreislauf-Ereignisse zu berechnen. Gleichzeitig kann dem Patienten auch gezeigt werden, welchen Einfluss therapeutische Veränderungen auf das individuelle Risiko haben. Damit kann der Zahlenboden noch etwas fruchtbarer umgepflügt werden. Dieser «andere EBM-Kurs» war für mich persönlich auf den verschiedensten Ebenen eine Bereicherung: Neben dem Vermitteln der theoretischen Grundlagen, den Übungen an praktischen Beispielen sowie der Möglichkeit, weiterhin beim REM-Projekt mitzumachen, war auch der Austausch mit den österreichischen Kolleginnen und Kollegen – besonders in der reizenden Umgebung von Salzburg – sehr gut und anregend. Ich freue mich bereits jetzt auf eine Fortsetzung der Fortbildung und die Pflege der Beziehungen.

Im Herbst diesen Jahres wird die PMU Salzburg in Zusammenarbeit mit Actavis einen EBM-Workshop in der Schweiz durchführen. Interessierte können sich auf der Website [www.actavis.ch](http://www.actavis.ch) über den kommenden Anlass informieren.

*«Unsere besten Gedanken sind nicht diejenigen, die wir finden, wenn wir selbst suchen, sondern diejenigen, die wir finden, wenn wir andern Suchenden nachgehen.» (Karl Gutzkow, 1811–1878)*

### Literatur

- 1 Deppeler M. Denn sie wissen (nicht) was sie tun. *PrimaryCare*. 2007;7(42–43):646.
- 2 Paracelsus Today 2008.
- 3 Ramsey PG, Carline ID, Inui TS, et al. Changes over time in the knowledge base of practicing internists. *JAMA*. 1991;266:1103–7.
- 4 Appleton DR, French JM, Vanderpump MPJ. Ignoring a covariate: an example of Simpson's paradox. *The American Statistician* 1996;50:340–1.
- 5 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N.Engl J Med*. 1995;333:1301–7.

Korrespondenz:

Dr. med. Michael Deppeler  
 Facharzt für Allgemeinmedizin FMH  
 Kirchindachstrasse 7  
 3052 Zollikofen  
 m.deppeler@hin.ch