

# Wie evident ist die evidenzbasierte Medizin am Beispiel der Diabetologie?

U. Rothe<sup>1</sup>, H.-J. Verlohren<sup>2</sup>, I. Pawlick<sup>4</sup> und J. Schulze<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Informatik und Biometrie und

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Fakultät der TU Dresden,

<sup>3</sup> Diabetologische Schwerpunktpraxis Leipzig,

<sup>4</sup> Hausarztpraxis Lunzenau und

<sup>5</sup> Sächsische Landesärztekammer

## Nutzen der evidenzbasierten Medizin in der Diabetologie und: Wie gelangt Evidenz in die Praxis?

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist keine Erfindung der Neuzeit, sondern bedeutet im eigentlichen Sinne wissenschaftlich begründete Medizin bei der Betreuung individueller Patienten. EbM begründet sich jedoch keineswegs nur auf Studienwissen, ist aber andererseits auch keine Behandlung nach Gutdünken, sondern nach wissenschaftlichen Leitlinien, von denen man im Einzelfall abweichen kann und muss. Leitlinien einschließlich risikoadjustierter Therapieziele als Handlungskorridore sind wichtige unverzichtbare Entscheidungshilfen, die der ärztlichen Therapiefreiheit noch genügend Spielraum lassen. Leitlinien sind die Früchte der Evidenzbasierten Medizin. Das heißt, durch gute Leitlinien erfolgt die Implementation evidenzbasierter Diabetologie in die Praxis. Das zunehmende Interesse an Evidenzbasierter Medizin und deren Outcome sowie der Ruf nach einer integrierten Versorgung (über primäre und sekundäre Versorgungssektoren hinweg) ließ Disease Management zu einer attraktiven Idee werden. Effektive und effiziente kooperative Diabetes-Management-Strukturen [Wagner 2001] integrieren die (1) Anwendung von Leitlinien, (2) eine ebenenübergreifende Versorgung, (3) einen kontinuierlichen Qualitätsverbesserungsprozess und (4) Patienten-Schulung und -Motivation [Hunter 1997] und sind unabdingbar aufgrund der Komplexität der Diabe-

tiker-Betreuung [Rothe 1998]. Die Qualität der Diabetikerversorgung ist unter realen Versorgungsbedingungen nachweislich abhängig von einem gut funktionierenden Disease Management (ohne Kooperationsbarrieren): das heißt gut funktionierenden, auf interdisziplinären Leitlinien gestützten Zusammenarbeit zwischen Hausärzten (HÄ) und Spezialisten einerseits und zwischen ambulanter und stationärer Versorgung andererseits [Rothe 2008b].

Seit 1991 entwickelten deshalb sächsische Diabetes-Experten kooperative Versorgungsstrukturen (Sächsisches Betreuungsmodell) mit dem Ziel, die Diabetiker-Betreuung nachhaltig zu verbessern [Verlohren 1992]. Eine sachsenweite Umsetzung der Diabetesverträge zwischen den Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen (KVS) gelang jedoch erst nach 1999, nachdem integrative Praxisleitlinien seit 1997 die einheitliche wissenschaftliche Basis bildeten, die auch Kompetenzen und Kompetenzgrenzen an den Schnittstellen der Versorgungsebenen definierten als Voraussetzung für eine arbeitsteilige Kooperation in einem integrierten Versorgungssetting [FKDS 1997-2002]. Sie definierten unter anderem konkrete Therapieziele und Überweiskriterien für den rechtzeitigen Transfer von Patienten in Diabetologische Schwerpunktpraxen (DSP).

Die auf Evidenz und Konsens beruhenden wissenschaftlichen Leitlinien wurden seit 1994 im Rahmen eines BMG-Projektes von der multidisziplinären Fachkommission Diabetes Sachsen (FKDS) in Anbindung an die Landesärztekammer (SLÄK) entwickelt, die verschiedene Facharztbereiche und die verschiedenen Level der Diabetikerversorgung wie HÄ, DSP und stationäre Betreuung verkörpert [Schulze 1998 und 2002]. Die direkte Einbeziehung lokal tätiger Ärzte und Akteure bis zu den Betroffenen war eine wesentliche Voraussetzung für die Akzeptanz der Leitlinien bei den Anwendern [Wise 1995, Gerlach 1995]. Internationale Erfahrungen haben gezeigt, dass die Voraussetzungen für den Erfolg von Leitlinien sowohl bereits in der Entwicklung als auch der Verbreitung/Bekanntmachung sowie insbesondere der späteren Implementation/Umsetzung der Leitlinien liegen [Grimshaw 1993]. Bei der Entwicklung, Verbreitung und Implementation der Leitlinien richteten wir uns nach diesen internationalen Erfahrungen. Da die Verknüpfung mit bestehenden Strukturen und das Einbeziehen lokal anerkannter Institutionen nachgewiesenermaßen weit wirksamer ist als eine bloße Veröffentlichung erfolgte die Verbreitung über die Selbstverwaltungsgane (KVS) vor dem Start des Sächsischen Diabetes-Management-Programmes (SDMP).

Basierend auf diesen Leitlinien wurde 1999 eine Vereinbarung zwischen GKV und KVS – in Vertretung der HÄ

und DSP – geschlossen. Das primäre Ziel dieses 3. Diabetesvertrages war, die gesamte Diabetes-Population flächendeckend einzuschließen durch Befähigung aller HÄ und DSP, am SDMP teilzunehmen und effektiv und effizient (zum Beispiel mittels minimaler Dokumentation) auf der Basis der integrativen Praxis-Leitlinien der FKDS miteinander zu kooperieren. Die HÄ hatten laut Leitlinien den Versorgungsauftrag, Patienten mit einem niedrigen Komplikations-Risiko zu behandeln. Wenn ein HbA1c von 7,5 % und/oder ein Blutdruck (RR) von 140/90 mmHg zweimal nacheinander überschritten wurde, sollten die Patienten an eine DSP überwiesen werden, wenn das therapeutische Potential der HÄ erschöpft war. Dies war nur eine Empfehlung, eine Leitlinie, aber keine Richtlinie, denn es war nicht unsere Intention, bürokratische Hürden und Druck aufzubauen. Nach einem Zeitraum von spätestens drei Quartalen sollten die Patienten zurück zu den HÄ geschickt werden. Wenn die oben genannten Risiko-Indikatoren nicht verbessert werden konnten war die DSP angehalten, den Patienten in eine spezielle Diabetes-Klinik einzuweisen.

### Die Implementation der Praxis-Leitlinien

erfolgte in Form von ebenenübergreifenden, also integrativen regelmäßigen Qualitätszirkeln nahezu flächendeckend in Sachsen. Die Neuartigkeit des SDMP war, dass die jeweilige regionale DSP und HÄ gemeinsam Qualitätszirkel und Leitlinien-Diskussion durchführten, was entscheidend für den Erfolg war: die kollektive Diskussion half, Barrieren zwischen den verschiedenen Versorgungsebenen niederzureißen und ein „selbstunterstützendes“ System zu etablieren, um die Versorgungsqualität zu verbessern. Die Qualitätszirkel zielten darauf ab, eine leitliniengerechte Patientenversorgung und mittels outcome-(ergebnis-)orientiertem Qualitätsmanagement die Therapieziele flächendeckend allmählich zu erreichen durch Training und Schulung der HÄ zur Kompetenzerhöhung, aber auch zum Erkennen der Gren-

zen und zur Erhöhung der Überweisungsfrequenz zu den DSP. Wir schlussfolgern daraus, dass eine Leitlinien-Implementation nur Bottom-Up erfolgen kann.

### Die Leitlinien wurden zwischen 2000 und 2002 im Rahmen des SDMP evaluiert

Wie die Ergebnisse der leitlinienbasierten Diabetesverträge in Sachsen zeigten führt die Implementation von EbM in die Regelversorgung auf der Basis akzeptierter und integrativer Praxis-Leitlinien zu einer messbaren Verbesserung der Diabetikerversorgung, erkennbar an einer kontinuierlichen relevanten sowie signifikanten Absenkung der HbA1c- und RR-Werte im Beobachtungszeitraum [Schulze 2003, Rothe 2008], unter anderem durch die verbesserte Kooperation und Kommunikation zwischen den Versorgungsebenen (integrierte Versorgungsstrukturen). Eine konsequente Anwendung von Praxis-Leitlinien für eine integrierte Versorgung mit konkreter Therapiezielsetzung und konkreten Überweiskriterien bewirkt:

- eine Verminderung von Schnittstellenproblemen und
- eine zunehmende Einhaltung von Überweiskriterien, wie sie in den Leitlinien empfohlen werden.

Dies erfolgte ohne Sanktionen und externe Kontrollen bei minimalem bürokratischem Aufwand, sondern durch das kollegiale Miteinander. Wir beobachteten, dass die Patienten in einem früheren Stoffwechsel-Stadium an die DSP überwiesen wurden als zuvor. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass das Einhalten definierter Schnittstellen, insbesondere die rechtzeitige Überweisung vom Haus- zum Facharzt und zurück, sich positiv auf Stoffwechsel und Blutdruckverhalten auswirken [Rothe 2008]. Je früher die Patienten an DSPs überwiesen wurden, umso besser waren die Ergebnisse von HbA1c und RR in der gesamten Region.

Die bessere Kooperation zwischen den Versorgungsebenen führte zur

- Anwendung effektiver und effizienter Therapiestrategien,

- Aufhebung regionaler Unterschiede in den Therapiestrategien und im Outcome in Sachsen,
- Annäherung an die Therapieziele, wie sie in den Leitlinien empfohlen wurden.

Die Änderung der Therapiestrategien, charakterisiert durch eine verminderte Anwendung oraler Antidiabetika und eine wachsende Frequenz von Ernährungs- und Insulin-Therapie, insbesondere auch eine häufigere Anwendung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT), erfolgte leitliniengerecht.

Somit erreichten am Ende der Beobachtung (in 2002) 78 % einer Kohorte von 105.204 HbA1c-Werte unter 7,5 % im Vergleich zu 69 % zum Ausgangszeitpunkt. In den Jahren 1994 bis 1996 (vor dem Ausgangszeitpunkt liegend) erreichten nur 47 % der Patienten, die in Qualitätszirkeln der HÄ eingeschlossen worden waren, diese Zielwerte [Pretin 1996]. 44 % der Patienten reduzierten ihre HbA1c-Werte sogar unter 6,5 % im Vergleich zu 39 % zum Ausgangszeitpunkt. Schlecht eingestellte Patienten profitierten am meisten (siehe Abb.1). Die Anzahl der ineffektiv behandelten Patienten bezüglich HbA1c oder RR nahm signifikant ab: um etwa 50 % innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Auf diese Weise konnten auch die mittleren HbA1c-Werte sowie die Standardabweichung innerhalb von drei Jahren relevant reduziert werden von  $7,1 \pm 1,4$  % auf  $6,8 \pm 1,1$  %. Weiterhin wurde eine substantielle Verbesserung der RR-Einstellung einhergehend mit der Verbesserung der HbA1c-Einstellung beobachtet: am Ende erreichten 61 % der Kohorte RR-Werte unter 140/90 mmHg im Vergleich zu 50 % zum Ausgangszeitpunkt [Rothe 2008].

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen war in der UKPDS der mediane HbA1c der Interventionsgruppe zum Ausgangszeitpunkt 7,0 % und stieg kontinuierlich schon nach einem Jahr Follow up wieder an [Stratton 2000, McCormack 2000]. In anderen europäischen Ländern wurde von HbA1c-

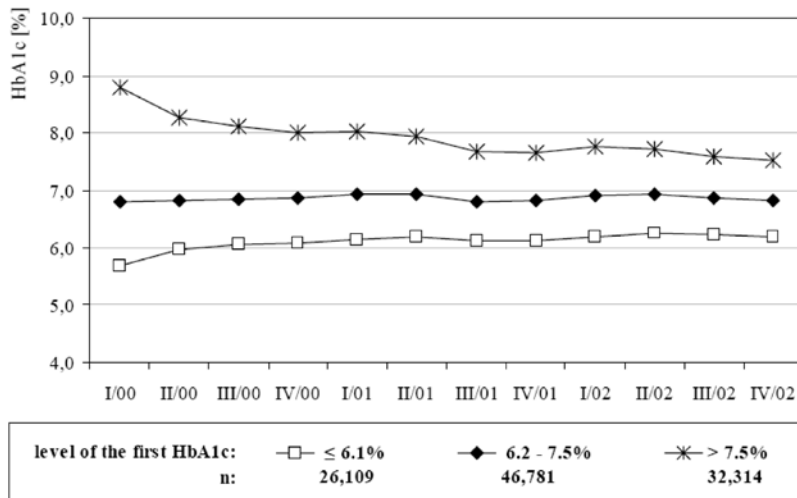


Abbildung 1: Trends der quartalsweisen mittleren HbA1c-Spiegel im Falle von initial gut bzw. schlecht eingestellten Patienten der Kohorte

Werten zwischen  $7,2 \pm 1,6\%$  und  $8,1 \pm 1,7\%$  in den Jahren 1998 bis 2001 berichtet [Buysschaert 1999, Grafinger 2001, Charpentier 2003, De Berardis 2004].

Wir sehen die positive Evaluation in Sachsen als Ergebnis der erfolgreichen Implementation der Leitlinien der FKDS in die Praxis. Das SDMP schloss etwa 75 % der HÄ und 100 % der DSP Sachsens ein und schätzungsweise mehr als 90 % der sächsischen Diabetes-Population (291.771), was auf die hohe Akzeptanz durch Ärzte und Patienten hinweist. Dabei ist uns bewusst, dass wegen der kurzen Laufzeit des 3. sächsischen Diabetesvertrages lediglich Surrogatparameter optimiert werden konnten ohne dass Aussagen zu mikro- und makroangiopathischen Endpunkten möglich waren.

Damit war die Evaluation der Leitlinien-Implementation in die Diabetesvereinbarungen jedoch ein Beitrag, die verbreitete einseitige Sichtweise auf die „Results“ der Evidenzbasierten Medizin wesentlich zu erweitern durch den „Outcome“ aus der Versorgungsforschung, so wie es im Gutachten des Sachverständigenrates 2003 für dringend notwendig gehalten wurde: Über randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs) hinaus, die lediglich die Effektivität einer Maßnahme unter artifiziellen Studienbedingungen („Efficacy“) beschreiben, die Wirksamkeit von Inter-

ventionen im Kontext des Versorgungsalltags („Effectiveness“) zu analysieren.

### Grenzen der EbM im Umgang mit wissenschaftlichen Daten in der praktischen ärztlichen Tätigkeit

Die folgende kritische Diskussion ist als konstruktiver Beitrag der EbM-Thematik am Beispiel der Diabetologie zu verstehen und wendet sich einerseits gegen die übertriebene Anwendung und andererseits gegen den Missbrauch der Methode. Das heißt, manche Schwächen der EbM liegen in der Methode an sich und andere beruhen auf ihrer missbräuchlichen Anwendung, vor der bereits der Inaugurator Sackett sowie andere Autoren warnten [Sackett 1996, Feinstein 1997, Charlton 1998, Rogler 2000].

So ist vor einer dogmatischen Ausrichtung der Evidenzbasierten Medizin auch in der Diabetologie zu warnen. Jeder weiß um die Gefahr, dass aus der Evidenz unbeschrieben eine Doktrin werden kann [Horn 2008], nicht zuletzt, weil im engen Rahmen einer fälschlichen „Wahrheitsdiskussion“ die Evidenz den Anspruch der Unwiderlegbarkeit erhebt. So steht zu befürchten, dass so manches Bewährte und Nützliche auf den „Altären der Evidenz“, gleichgesetzt mit der absoluten Wahrheit, geopfert wird. Im Streben nach der „absoluten Wahrheit“ werden schnell Schlagwörter zu Worthülsen [Horn 2008].

Folgender Problematik, nämlich der Grenzen des Verfahrens, sollte sich jeder im Umgang mit dem Begriff „Evidenzbasierte Medizin“ auch in der Diabetologie bewusst sein:

**Problem Nr. 1: Gefahr einer Reduktionistischen Medizin → EbM darf nicht nur auf externer Evidenz und schon gar nicht allein auf RCTs beruhen [Sackett 1996].** Sondern die Evidenzbasierte Medizin beruht ihrem Ursprung nach auf drei Säulen [Sackett 1996]:

- der Evidenz aus externen klinischen Studien,
- der klinischen Erfahrung/Expertise
- und der Patientenpräferenzen.

Die Reduktion der Medizin allein auf die externe Evidenz bzw. auf die statistische Mathematik wird ihrer Humanität abträglich sein und zur Rationierung, aber nicht zu mehr Wissenschaftlichkeit führen [Maynard 1997, Perleth 1998, Schatz 2007, Slama 2007]. Der Begriff „Evidenzgrad“ verschleiert ideologisch, dass es in der Medizin nicht nur auf statistische Aussagen ankommt, sondern auf die Notwendigkeit, dem individuellen Patienten eine wissenschaftlich begründete Therapie zukommen zu lassen. Die Einteilung von Studienergebnissen in verschiedene „Evidenzgrade“ ist mithin biologisch sinnlos. Evidenzgrade beschreiben keine biologischen Qualitätsunterschiede. Evidenzgrad 1 einer Studie ist nicht „wahrer“ als Evidenzgrad 2 oder 3, allenfalls wahrscheinlicher [Wichert 2005]. Der „Evidenzgrad“ täuscht eine medizinische Sicherheit vor, die es so in der Biologie aufgrund der biologischen Variabilität – im Vergleich zur Physik – niemals gibt. So wird beispielsweise die Effektivität der Blutglukose-Selbstmessung (SMBG) von EbM-Fanatikern (IQWiG) trotz ROSSO-Studie ignoriert, weil es nur epidemiologische Studien, keine entsprechenden Interventionsstudien dazu gibt (geben kann). Das Kriterium einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) darf hier ohnehin nicht gelten, denn mit der SMBG handelt es sich nicht um Therapiestudien, sondern um einen diagnostischen Test, der entsprechende the-

rapeutische Maßnahmen zur Folge hat/haben sollte. Somit werden Tausende wissenschaftliche Ergebnisse aus der Biochemie, Pathophysiologie, Epidemiologie, Versorgungsforschung etc. nicht in den Entscheidungsprozess der EbM einbezogen, einfach nicht berücksichtigt.

**Problem Nr. 2: Gefahr falscher Interpretation oder Verallgemeinerung (Induktionsproblem)**

Die mathematisch-statistisch gesicherte Aussage einer Studie gilt immer nur bezogen auf das jeweilige Studienkollektiv. Studiendaten geben immer nur eine künstliche Studienrealität wieder, da eine große Zahl unserer (multimorbiden) Problempatienten die Einschlusskriterien der Studien nicht erfüllen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf konkrete Patienten ist häufig eingeschränkt. Jede Erweiterung auf andere Populationen ist ein Analogie- oder Induktionsschluss, der per se die „biologische Wahrheit“ begrenzt. Analogieschlüsse sind durchaus möglich und wünschenswert, denn Totalerhebungen wären infolge des immensen Aufwandes und der Kosten nicht machbar. Man muss sich nur davor hüten, die Aussage einer als „evidenzbasiert“ deklarierten Studie besonders zu bewerten. Es ist ein Mosaikstein, der wie jeder andere Sachverhalt ins klinische Bild eines speziellen Patienten eingepasst werden muss, was von den Initiatoren Sackett et al. [Sackett 1996] seinerzeit auch so gesehen wurde. Alle Studien erbringen nur „Teilwahrheiten“, nie die ganze Wahrheit. Eine Studie ruft im Allgemeinen mehr Fragen hervor als sie Antworten gibt [Slama 2007].

So sollte beispielsweise der gegenwärtige Auswertungsstand der großen RCT's wie ACCORD und ADVANCE uns dringend von unzulässigen Verallgemeinerungen und voreiligen Fehlinterpretationen abhalten, zum Beispiel dass wir uns vom Nutzen einer normnahen Blutzuckersenkung zu verabschieden hätten. Hier werden Studienergebnisse unbewusst verallgemeinert oder bewusst fehlinterpretiert. Dabei ist die Auswertung

der Studien noch nicht einmal abgeschlossen. Weitere Ergebnisse müssen abgewartet werden. Vor oben genannten voreiligen Fehlinterpretationen muss dringend gewarnt werden. Denn:

Trotz evidenzbasierter Konzepte sind Fehler – sowohl bei der Studierendurchführung als auch bei der Interpretation – nicht vermeidbar!

Worum geht es in den zwei großen randomisierten Studien, die kürzlich im New England Journal of Medicine publiziert wurden?

Im Kern sollte es um die zentrale Frage der Diabetologie gehen: Kann eine normnahe HbA1c-Einstellung die (mikro- und) vor allem makrovasculären Komplikationen des Diabetes, nämlich Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz, verhindern?

Doch in die ACCORD-Studie [ACCORD 2008] wurden 10.251 Patienten im Alter von 40 bis 82 Jahren mit Typ 2 Diabetes und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder einer bereits vorliegenden aktuellen kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen, also in einem weit fortgeschrittenen Diabetes-Stadium mit kardiovaskulärer Vorschädigung (Tertiärprävention). Die Studienergebnisse gelten daher auch nur jeweils für die speziellen Patientengruppen und für das vorliegende Studiendesign! Voreilige und weitergehende Verallgemeinerungen sind riskant.

Die Patienten der ACCORD-Studie waren bei der Randomisierung im Mittel 62 Jahre alt, Diabetesdauer 10 Jahre mit einem Median für HbA1c von 8,2 %, Nüchternplasmaglukose 9,7 mmol/l, also schlecht eingestellt. Sie wurden randomisiert zu intensiver Kontrolle zugeordnet mit dem Ziel, den HbA1c Wert < 6 % zu senken oder zur Standardtherapiegruppe mit dem Ziel, den HbA1c im Bereich von 7,0 bis 7,9 % zu halten. Alle Patienten der Intensivgruppe erhielten von Anfang an zumindest zwei Antidiabetika, doch alle Medikamentenkombinationen waren erlaubt, auch 3 – 5-fach-Kombinationen, für die es keine Evidenz gibt und die in Deutschland in keiner Leitlinie empfohlen werden, im Gegenteil, in den

sächsischen sogar davor gewarnt wird. Die Medikamentensicherheit ist nur in Monotherapie und einigen wenigen Zweierkombinationen belegt. Nach einer aus der Originalarbeit stammenden Zusammenstellung erhielten 80 bis 90 % eine 3-fach-Kombination, ca. 10 % sogar eine 4 – 5-Fach-Kombination nichtinsulintropen antidiabetischer Prinzipien in hohen Dosierungen, auch unter Insulin! Zusammen mit den Antihypertensiva und Lipidpharmaka führte das Vorgehen entsprechend dem Studiendesign zu einer drastischen und gefährlichen Polypharmazie.

Nach 6 bis 9 Monaten wurden stabile HbA1c-Werte von 6,4 respektive 7,5 % erreicht. Für die Intensivgruppe bedeutete das eine mittlere HbA1c-Senkung um 1,8 % Punkte binnen eines sehr kurzen Zeitraumes durch massive Polypharmazie nach Vorliebe des behandelnden Arztes und/oder Patienten.

Am 6. 2. 2008 wurde der Diabetespart der Studie 18 Monate vor dem geplanten Abschluss wegen erhöhter Sterblichkeit in dem Arm mit intensiver HbA1c-Kontrolle geschlossen (257 Patienten im Intensivarm + 203 unter Diabetesstandardtherapie = 3 Todesfälle pro 1.000 Patientenjahre), insgesamt damit jedoch weniger als in anderen Studien als erwartet.

Die Studienergebnisse sind nur für die Studienleiter überraschend, weil die Ergebnisse allen bisherigen klinischen Erfahrungen und prominenten Studienergebnissen widersprechen (UKPDS, Kumamoto, DCCT, Steno), die bei jüngeren und weniger vorgeschädigten Patientenkollektiven durchgeführt wurden (Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen). Sie werfen viele Fragen auf, insbesondere, wie es zu einem derartigen riskanten und kritikwürdigen Studiendesign kommen konnte. Die Todesursachen sind noch weitgehend ungeklärt und falls sie das bleiben, spricht das für Interaktionen der Polypharmazie, die schwer nachzuvollziehen sind. Die Studienleiter hatten erwartet, dass durch die HbA1c-Reduktion mittels aggressiver Polypharmazie die kardiovaskuläre Prognose der Patienten deutlich verbessert werden würde. Für den pri-

mären Endpunkt der Studie, der Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder HerzkreislaufTod traf dies auch in der Tendenz zu. Die zugrundegelegte Hypothese und das Studiendesign waren aber offenbar falsch. Somit auch die Ergebnisse fatal und für die Studienleiter unerwartet.

Gegenwärtig bietet sich dazu der Vergleich mit der nahezu zeitgleich publizierten ADVANCE-Studie [ADVANCE 2008] an, die ebenfalls eine randomisierte, nicht verblindete Untersuchung war, die 11.140 Typ-2-Diabetiker einschloss. Analog zu ACCORD wurde der HbA1c-Wert in der intensiven Behandlungsgruppe auf durchschnittlich 6,5 % gesenkt und auf 7 % in der Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie war die Inzidenz von makrovaskulären Komplikationen im Herz-Kreislauf-Bereich (noch?) nicht signifikant unterschiedlich. Im Kontrast zur ACCORD-Studie war die Sterblichkeit in der ADVANCE-Studie jedoch nicht erhöht sondern – wenn auch nicht signifikant – etwas niedriger als in der Kontrollgruppe. Eindrucksvoll war die Nephropathie-Risikoreduktion um 21% (Mikroangiopathie) zugunsten der Intensiv-Behandlungsgruppe in ADVANCE.

Als Erklärungsansatz für die Übersterblichkeit in ACCORD [Schulze 2008, Verloren 2008] könnten schwere Hypoglykämien bei vorbestehender Gefäßschädigung gelten. Ein weiterer Punkt könnte die teils rapide Gewichtszunahme betreffen. Infolge der aggressiven HbA1c-Reduktion durch die antidiabetische

Kombinationstherapie kam es zu einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 3,5 kg, jeder Vierte nahm sogar mehr als 10 kg zu! Da in diesem Therapiearm über 90 % der Patienten Rosiglitazon einnahmen, könnte es sich neben der Zunahme von Fettgewebe auch um Wassereinsparungen gehandelt haben; beide Faktoren gelten als kardiovaskuläre Risiken. Auch könnte die Schnelligkeit der Blutzucker- und HbA1c-Absenkung eine prognostische Rolle gespielt haben. In erster Linie muss jedoch wohl die aggressive Polypharmazie in der ACCORD-Studie für die unerwünschten Ereignisse verantwortlich gemacht werden. Damit sind Nebenwirkungen und Interaktionen zum Nachteil der Patienten vorprogrammiert.

### **Was lehren uns die neuen Diabetes-Studien (ACCORD, ADVANCE und UKPDS-Folge-Studie)?**

Eine wesentliche Schlussfolgerung ist das Anstreben eines stadienabhängigen Diabetes-Managements – in Abhängigkeit vom Natürlichen Verlauf (natural history) – und risikoadjustierter Therapieziele – in Abhängigkeit vom individuellen Risiko nach erfolgter Risikostratifizierung. Das bedeutet allerdings nicht, ausschließlich „individuelle Therapieziele“ – wie in den RSA-DMP's – zu propagieren, denn das würde einer Beliebigkeit gleich kommen. Sondern, Therapieziele müssen immer in Abhängigkeit von der initialen Stoffwechselführung, den Komorbiditäten, der Diabetesdauer und dem Stadium der

Krankheit sowie dem Alter oder der Lebenserwartung definiert werden [FKDS 2007 und 2008]. Dafür gibt es bereits Tools wie zum Beispiel den PROCAM-Score ([www.chd-taskforce.de](http://www.chd-taskforce.de)), der online ermittelbar ist.

- Eine intensive Blutzuckereinstellung verhindert mikrovaskuläre Ereignisse, wie bekannt (in ADVANCE, die Ergebnisse von ACCORD dazu stehen noch aus).
- In Subgruppen-Analysen gab es Hinweise auf makrovaskulären Benefit für Patienten mit Ausgangs-HbA1c < 8 % oder ohne vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse (ACCORD) und Diabetesdauer unter 15 Jahren.
- Somit profitieren besonders Patienten in der Frühphase des Diabetes (ohne vorangegangene Ereignisse, mit niedrigem Arteriosklerosierisiko und Ausgangs-HbA1c < 8 %) auch makrovaskulär von einer intensiven Blutzuckereinstellung.
- Die ACCORD-Studie ist kein Beleg dafür, dass das Erreichen der Normnähe bei der o.g. Patientengruppe schädlich ist! Für diese Patientengruppe hat sich durch die ACCORD-Studie nichts an der Evidenz der Überlegenheit normnaher Therapiestrategien geändert.
- Bei frisch diagnostiziertem Diabetes bzw. bei Patienten mit frühen Diabetesstadien könnte und sollte weiterhin normnah eingestellt werden (HbA1c ≤ 6,5%).
- Es kommt jedoch nicht nur darauf an, welcher HbA1c-Wert erreicht wird, sondern auch wie und bei wem.
- In fortgeschrittenen Diabetesstadien mit bereits bestehenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen sind Medikamenteninteraktionen und damit verbundene Hypoglykämien ein Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle.
- Patienten in der Spätphase des Diabetes mit langer Diabetesdauer und fortgeschrittenen kardiovaskulären Begleit- und Folgeerkrankungen müssen sich mit HbA1c-Zielwerten von 7 % zufrieden geben, wenn/weil niedrigere

Werte mit zu großem Risiko verbunden wären. Denn hier scheint bereits ein „point of no return“ erreicht oder überschritten.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie sind damit eine Mahnung für eine strikte leitlinien- und stadiengerechte Differentialtherapie:

- für eine normnahe Blutzuckereinstellung von Anfang an zur Vermeidung fataler vaskulärer Komplikationen und
- für eine Vermeidung nicht steuerbarer Therapieprinzipien durch Polypragmasie mit dem Risiko gefährlicher Medikamenteninteraktionen.

Die Behandlung und Prävention makrovaskulärer Komplikationen bei Typ 2-Diabetes ist nur durch ein multifaktorielles Konzept unter Beachtung des Diabetesstadiums und von Begleit- und Folgeerkrankungen möglich. Dieses Konzept der modifizierbaren Hauptrisikofaktoren schließt die Kontrolle von Gewicht, Blutglukose (nüchtern und postprandial), Blutlipiden, Blutdruck und Gerinnung ein. Hinter die Forderung einer frühzeitigen normnahen Therapie aller Facetten eines meist vorliegenden Metabolisch-Vaskulären Syndroms [FKDS 1997] ist ein Ausrufezeichen zu setzen. Eine isolierte Sichtweise auf die HbA1c-Kontrolle ist jedoch wenig zielführend.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie sind gleichzeitig ein deutlicher Hinweis darauf, dass einmal begangene Therapiefehler (durch ärztliche Nachlässigkeit, häufig mit „Individualisierung der Therapie“ gleichgesetzt) zu einer drastischen Risikoerhöhung in der Folgezeit führt und auch durch spätere „Wiedergutmachungsversuche“ schwer zu kompensieren („point of no return“), ja evtl. sogar riskant sind.

Die Aufklärung einer Vielzahl von Widersprüchen der ACCORD-Studie ist zwingend erforderlich, bevor man gesundheitspolitische Schlussfolgerungen von Tragfähigkeit ziehen kann. Erst nach Abschluss der Studie mit Aufdeckung der Ursachen für die unerwünschten Ereignisse sollten Konsequenzen gezogen werden. Vie-

les wird aber offen bleiben, weil unzählige neue Studien nötig wären, die die verschiedensten Medikamentenkombinationen testen müssten. EbM kann nur „gefilterte“ Hypothesen testen, keine wilde Polypharmazie, aber wer filtert diese Hypothesen? Momentan sind voreilige Schlüsse völlig unnötig, ja sogar gefährlich, weil in Deutschland derartige Therapieprinzipien in keiner Leitlinie propagiert werden, auch nicht in den DMPs (hier ausschließlich Empfehlung von Monotherapien).

Kritik zu üben ist in erster Linie an dem schlechten Studiendesign der ACCORD-Studie: obwohl randomisiert und kontrolliert (RCT) führt ein zweifelhafter Therapieansatz (falsche Hypothese), der leitliniengerechte Prinzipien missachtet, stattdessen nicht evidenzbasierte Medikamentenkombinationen zulässt/favorisiert, zu fatalen Ergebnissen und Fehlinterpretationen. Ein derartiges Vorgehen würde die Medikamentenkosten weiter drastisch in die Höhe treiben und dabei Patienten gefährden. Es drängt sich die Frage auf, ob nicht ein physiologisches Insulintherapiekonzept ausreichend und zielführend bei dieser Patientengruppe gewesen wäre. Daraus folgt: Eine einzige schlecht konzipierte Studie (das kann auch für eine RCT zutreffen) hebt bisheriges Erfahrungswissen und Evidenz nicht aus. An der Evidenzlage hat sich durch diese Studie nichts geändert. Die ACCORD-Studie hat keine neue Evidenz geschaffen.

Auch der EASD-Kongress in Rom im September 2008 widmete sich u. a. der Frage, ob und wenn ja, wann mit einer normnahen Stoffwechselführung begonnen werden sollte. Eindeutig und unmissverständlich beantwortet wurde diese Frage durch die Autoren der UKPDS [UKPDS 2008], die eine Nachauswertung nach 30-jähriger Laufzeit der Studie vorlegen konnten, was einer mittleren Beobachtungsdauer der Typ-2-Diabetiker von 17 Jahren entsprach: die 1998 aus der UKPDS abgeleiteten Schlussfolgerungen wurden eindeutig bekräftigt, obwohl die Studie und damit die Intervention längst beendet war. Der positive Effekt einer

intensiven Stoffwechselbeeinflussung von Anbeginn und jetzt auch auf das makrovaskuläre Gefäßsystem lässt sich nunmehr nach 30jähriger Laufzeit beweisen! Das sogenannte „metabolische Gedächtnis“ entscheidet insbesondere durch die konsequente Ersteinstellung über das weitere Schicksal der Patienten. Dieser Effekt bleibt zeitlebens erhalten. Beide Parameter, Blutglukose und Blutdruck, sind entscheidend und beweisend bezüglich der Verhinderung sowohl mikro- wie auch makroangiopathischer Komplikationen. Nach einer Metaanalyse von Del Prato erklärt sich der Widerspruch einer mangelnden Beeinflussung der Makroangiopathie durch die Stoffwechselsituation daraus, dass die makroangiopathischen Veränderungen viel eher unter einem entgleisten Stoffwechsel beginnen als die mikroangiopathischen (siehe Abb.2). Wenn über lange Zeiträume eine unangemessene Stoffwechselsituation vorliegt, dann wirkt sich dies verheerend insbesondere auf die Endothelien und die sonstigen Gefäßstrukturen aus. Es steht also außer Frage, dass jeder Diabetiker von Anbeginn konsequent eingestellt werden muss. Wenn es über viele Jahre versäumt worden ist, eine gute Einstellung zu erzielen, dann sollten die daraus resultierenden Schäden nicht als Argument gegen die Notwendigkeit einer normnahen Therapie interpretiert werden! Die Langzeitergebnisse der UKPDS-Studie dürften nun den letzten Zweifler überzeugen.

Die Laufzeit der UKPDS hat die Zeiträume gezeigt, die benötigt werden, um zu einem belastbar gesicherten Wissen zu gelangen. 17 Jahre (mittlere Diabetesdauer) bedeuten einen höchst relevanten Zeitrahmen für einen 60- oder 70-jährigen Diabetiker. Dies trifft natürlich für die Gesamtheit aller Maßnahmen zu, mit der eine gute Stoffwechselführbarkeit gewährleistet wird, also auch für die Maßnahmen, die zur Steuerung einer konsequenten Stoffwechselführung benötigt werden, die Blutglukoseselbstkontrolle. Hierbei verweisen wir auf die Aussagen, die dazu in den Praxis-Leitlinien der

Fachkommission Diabetes Sachsen getroffen werden, deren 11. Neuauflage [FKDS 2008] gerade erarbeitet wird.

### Weitere Probleme im Umgang mit der EbM

#### **Problem Nr. 3: Gefahr der Nicht-Beachtung der Asymmetrie des Evidenzbegriffs.**

Ein positives Ergebnis in gut konzipierten RCTs ist beweisend. Aber das Fehlen von Studien des höchsten Evidenzlevels mit ausreichend langer Studiendauer darf nicht mit Unwirksamkeit gleichgesetzt werden und nicht zur Eliminierung bewährter Therapien führen frei nach dem Motto: „Was nicht bewiesen ist, ist falsch“! Das würde rasch zu einem „therapeutischen Minimalismus“ führen [Perleth 1998]. Heute ist diese nahezu dogmatisch geforderte Evidenz nur in ca. 10 % aller derzeit etablierten Therapien und Maßnahmen vorhanden und das wird sich auch in naher Zukunft sehr wenig ändern. In bestimmten Bereichen wird sie völlig unnötig bzw. überflüssig sein, Bsp. Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes, oder niemals möglich: zum Beispiel für alle möglichen praktizierten oder (hoffentlich) nicht praktizierten Medikamentenkombinationen, sprich zum Nutzen (besser Schaden) der Polypragmasie. Es wird hoffentlich niemand auf die Idee kommen, hunderte oder tausende Studien sämtlicher (un)möglicher Kombinationen aufzulegen. Zu viele Fragestellungen existieren, die nicht alle durch EbM beantwortet werden können – das sind ca. 90 % unserer Fragen.

#### **Problem Nr. 4: EbM arbeitet retrospektiv, nicht prospektiv.**

Das heißt, die Daten der Studien und das medizinische Vorgehen darin sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung meist bereits veraltet. Gerade RCTs sind meist vor mindestens 10, wenn nicht vor 20 bis 25 Jahren geplant worden (siehe UKPDS), mit den damaligen therapeutischen Mitteln unter den damaligen Bedingungen, und/oder sind bereits vor mehreren Jahren abgeschlossen worden. So wurde die UKPDS bereits 1976 ge-

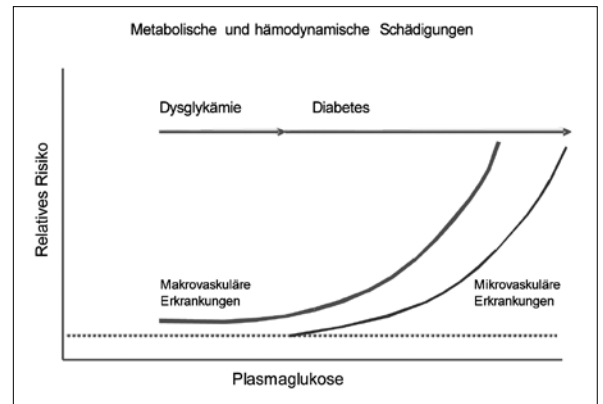


Abbildung 2: Relatives Risiko für makro- und mikrovasculäre Erkrankungen in Abhängigkeit vom natürlichen Verlauf (natural history) des Typ-2-Diabetes mellitus

plant, gedauert hat es 30 Jahre, bevor nun endlich der Beweis erbracht ist bezüglich des – nicht zufälligen – Zusammenhangs zwischen normnaher Stoffwechsel-Einstellung und Makroangiopathie. Es dauert häufig sehr lang (glücklicherweise aus ethischer Sicht!), bis sogenannte „Endpunkte“ erreicht sind. Wählt man deshalb ein Patientenkontingent aus, das schon ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium hat (s. ACCORD-Studie), dann gelten wiederum die Ergebnisse sowie die Induktionsschlüsse auch nur für dieses Klientel!

#### **Problem Nr. 5: EbM wird von den Anwendern, den Kliniken meist nicht verstanden.**

Die großen prospektiven Studien werden von methodologischen Spezialisten geplant und ausgewertet,

und es werden Methoden angewandt, die Kliniker oft nicht verstehen und daher auch nicht richtig beurteilen und kritisieren können, wenn sie nicht bereits bei der Studienplanung intensiv einbezogen werden. So war in der UKPDS der Zusammenhang zwischen Diabeseinstellung und Herzinfarkten mit einem  $p$  von 0,052 am geplanten Studienende nach der geplanten Beobachtungszeit (noch) nicht signifikant, eine relative Risikoreduktion von 16% aber sicher schon klinisch relevant (das ist wichtiger als das  $p$ ). Folgerichtig haben die Studienleiter nach Abschluss weiter beobachtet und ...Glück gehabt, denn dank des „metabolischen Gedächtnisses“ ist der Zusammenhang jetzt nach der langen Beobachtungszeit endlich eindeutig signifikant geworden.

**Problem Nr. 6: EbM ist heute ein Mythos, eine Ideologie, wenn nicht eine Religion.**

Schon Sackett [Sackett 1996] warnte vor dem „misuse“ der EbM, der EbM benutzt, um die Kosten des Gesundheitswesens im Zaum zu halten. Und er warnte auch vor „Kochbuchmedizin“. Im Gegensatz zum Inaugurator Sackett, der von der „best verfügbaren Evidenz“ spricht, missdeuten es die Advocaten der EbM als „best mögliche Evidenz“. Die Folgen sind verheerend, wie sich jeder leicht ableiten kann.

**Aber: EbM ist nur eine Methode unter anderen.**

EbM sollte immer nur als Teil der wissenschaftlichen Medizin gesehen werden. Die Methodik klinisch vergleichender Studien wurde vor mehr als 50 Jahren in Deutschland entwickelt. Durch die kritiklose Übernahme einer angelsächsischen Nomenklatur durch Fanatiker und Dogmatiker ist der Eindruck entstanden, dass es sich um einen völlig neuen Ansatz handelt. Neu ist allenfalls das Heil, das in diesem Ansatz gesehen wird [Wichert 2005]. Evidenzbasierte Medizin, wenn sie richtig verstanden wird, beschreibt aber etwas Selbstverständliches, nämlich die Berücksichtigung wissenschaftlicher Grundsätze in Diagnostik und Therapie.

**Wie evident ist nun die „Evidenzbasierte Medizin“?** Um diese Frage schlüssig beantworten zu können, sollten wir von den Advocaten der EbM [Sackett 1996], beispielsweise vom IQWiG, eine Begleitforschung und damit eine Qualitätssicherung ihrer Verlautbarungen fordern. Um rechtzeitig zu erkennen, ob „auf EbM basierende“ Verlautbarungen wirklich nützen und nicht etwa einzelnen Patienten schaden....

**Fazit – Die Lösung?**

Die Medizin in Deutschland wäre gut beraten, den „Evidenzbegriff“ von seinem Mythos zu befreien, ihn zu „entideologisieren“ [Wichert 2005]. Evidenzbasierte Medizin darf nicht zu einer Ideologie und nicht zum Dogma werden! Sie darf nicht unkritisch angewandt werden, sondern es ist sehr viel Erfahrung nötig, insbesondere auf dem speziellen Anwendungsgebiet (hier zum Beispiel auf dem Gebiet der Diabetologie), um Studienergebnisse kritisch hinterfragen und einordnen zu können (siehe oben Interpretation der ACCORD-Studie). Die Medizinische Fakultät der TU Dresden bildet deshalb seit 2004 in einem Querschnittsfach „Evidenzbasierte Medizin“ bereits Medizinstudenten methodisch fächerübergreifend – in einem DIPOL-Kurs („Dresdner Integratives ProblemOrientiertes Lernen“) aus. Die Sächsische Landesärztekammer sichert die Weiter- und Fortbildung in rationaler Medizin einschließlich EbM durch spezifische Curricula. Eine weitere Lösung ist die konsequente Implementierung praxisnaher praktikabler wissenschaftlicher Leitlinien (siehe oben), die auf einem breiten unabhängigen Konsens beruhen, um wissenschaftliche Entscheidungen treffen zu können. Der Begriff „Wissenschaftsbasierte Medizin“ (als Überbegriff) wäre damit zutreffender als der „Evidenzbegriff“ [Slama 2007]. Aus alledem lässt sich folgern, dass wir in der Medizin dem Bild des zweigesichtigen Janus folgen sollten: Mit dem Erfahrungshorizont der „Wissenschaftsbasierten Medizin“

- sehen wir zurück zur EbM
- und gleichzeitig vorwärts zu neuen Ideen und innovativen Strategien [Slama 2007].

Wissenschaftsbasierte Medizin heißt: ärztliches Tun stets kritisch hinterfragen (critical appraisal), aber auch mutig Visionen verfolgen – gegen Stagnation und für den Fortschritt!

**Zusammenfassung**

Leitlinien sind die Früchte Evidenzbasierter Medizin. Erst nach Entwicklung, Verbreitung und Implementation integrativer Praxisleitlinien, die auch die Kooperationsprozesse zwischen den Versorgungsebenen beschreiben, aber nicht reglementieren, gelang eine sachsenweite Umsetzung der Diabetesverträge zwischen GKV und KVS zwischen 1999 und 2002. Wie die Ergebnisse der leitlinienbasierten Diabetesverträge in Sachsen zeigten führt die Implementation von EbM in die Regelversorgung auf der Basis akzeptierter und integrativer Praxis-Leitlinien zu einer messbaren Verbesserung der Diabetikerversorgung. Dabei war die direkte Einbeziehung lokal tätiger Ärzte und Akteure bis zu den Betroffenen im Rahmen der Fachkommission Diabetes Sachsen eine wesentliche Voraussetzung für die Akzeptanz der Leitlinien bei den Anwendern. Die kritische Diskussion von Nutzen und Grenzen der Evidenzbasierten Medizin ist als konstruktiver Beitrag am Beispiel der Diabetologie zu verstehen und wendet sich einerseits gegen die übertriebene Anwendung und andererseits gegen den Missbrauch der Methode. Das heißt, manche Schwächen der EbM liegen in der Methode an sich und andere beruhen auf ihrer fälschlichen Anwendung. Wissenschaftsbasierte Medizin – als Überbegriff der EbM – heißt: Ärztliches Tun stets kritisch hinterfragen, aber auch mutig Visionen verfolgen, gegen Stagnation und für den Fortschritt!

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenz:  
Dr. med. Ulrike Rothe,  
Institut für Medizinische Informatik und  
Biometrie,  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden,  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland,  
Tel.: 0351 3177 231,  
E-Mail: u\_rothe@imib.med.tu-dresden.de