



# Ein Weg von Irrtum zu Irrtum? Evidenzgewinnung in der Medizin

J. JEGER

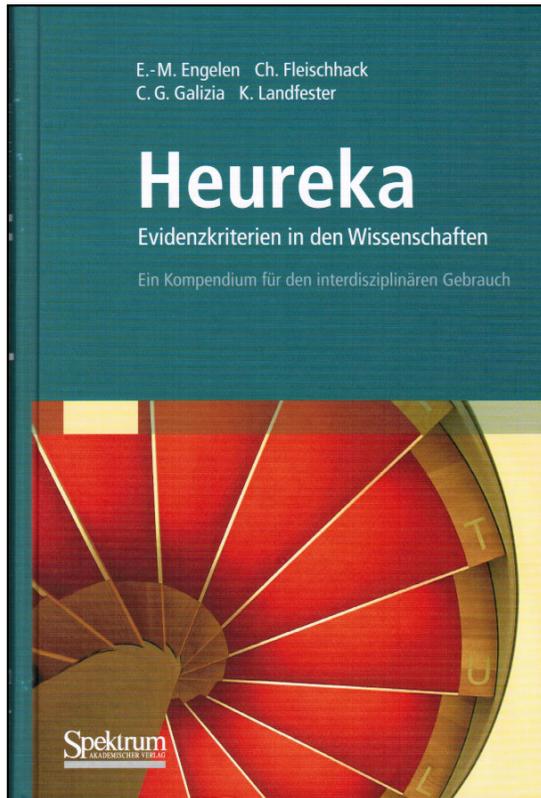
Vortrag für Mitglieder des Juristenvereins Luzern  
Hotel Wilder Mann, Luzern 17.11.2015

# Übersicht

## 1. Vorspann

2. Diagnosen und Klassifikationssysteme
3. Die Bedeutung von Modellen
4. Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin
5. Verbreitung des medizinischen Wissens

# Evidenzkriterien in den Wissenschaften

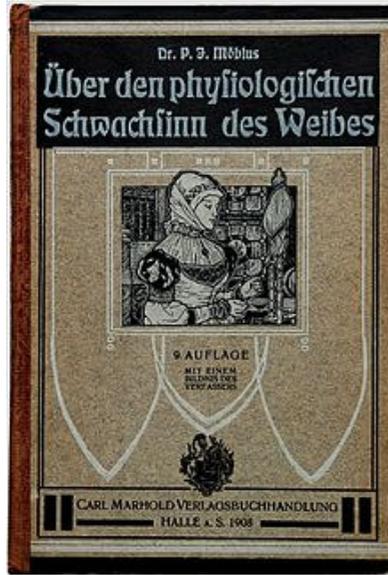
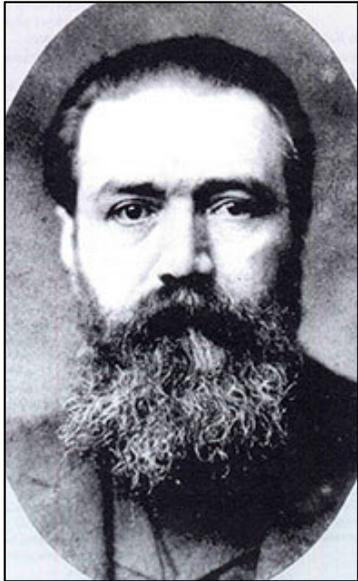


Die verschiedenen Wissenschaften haben je **eigene Evidenzkriterien** und pflegen eine **andere Methodik**, um zu «Evidenz» zu kommen.

- Biowissenschaft
- Chemie
- Geologie
- Geschichtswissenschaft
- Informatik
- Jura
- Kunstgeschichte
- Literaturwissenschaft
- Mathematik
- Medizin
- Philosophie
- Physik
- Psychologie
- Soziologie

Engelen Eva-Maria (Hrsg.): Heureka. Evidenzkriterien in den Wissenschaften. Ein Kompendium für den interdisziplinären Gebrauch. Spektrum Akademischer Verlag (2010)

# Irrwege der Medizin



Buch «Über den physiologischen Schwachsinn des Weibes» (1901)

*«...wäre das Weib nicht körperlich und geistig schwach, wäre es höchst gefährlich...»*

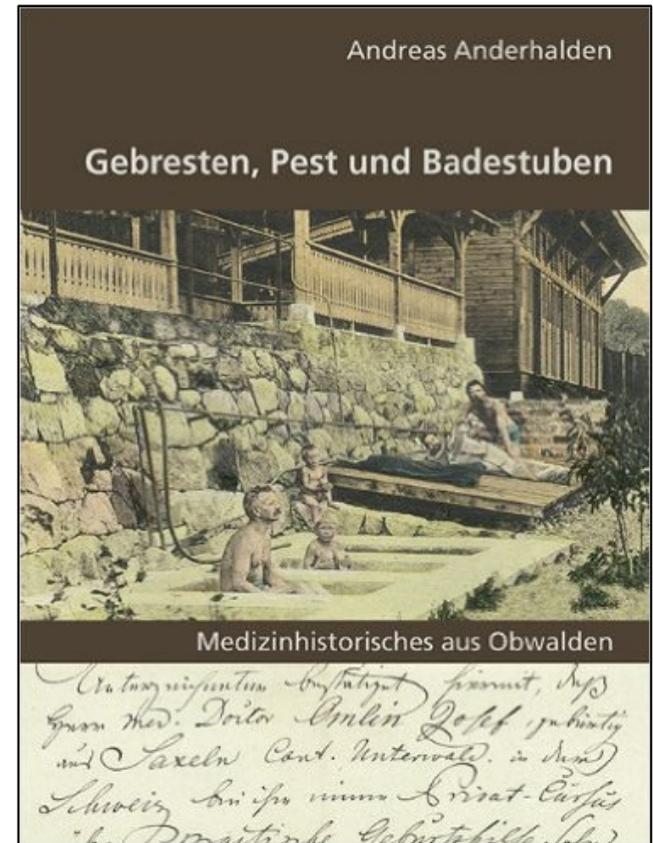
Paul Julius Möbius (1853-1909)  
Habil. Psychiater in Leipzig

Ellenberger H.: Die Entdeckung des Unbewussten (1970). Nachdruck Diogenes Verlag (2005), S. 404

# Das Selbstverständnis der Ärzte (1814)

Am 29. Juli 1814 wurde von Ärzten der Kantone Uri, Schwyz, Unterwalden und Zug eine «Medizinische Gesellschaft» gegründet mit dem Zweck, «**sich selber und dem Vaterland nützlich zu sein.**» Der Nutzen für sich selber sollte darin bestehen, sich gegenseitig zu belehren und Erfahrungen auszutauschen.

«Es besteht das Geschäft des ausübenden Arztes nicht nur in der Besorgung und Heilung der Kranken, **sondern auch in der Belehrung der Staatsbehörden über Gegenstände seiner Wissenschaft und Kunst.**»



Zitiert in: Andreas Anderhalden: Gebresten, Pest und Badestuben. Medizinhistorisches aus Obwalden. Brunner Verlag (2013), S. 30

# Übersicht

1. Vorspann
- 2. Diagnosen und Klassifikationssysteme**
3. Die Bedeutung von Modellen
4. Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin
5. Verbreitung des medizinischen Wissens

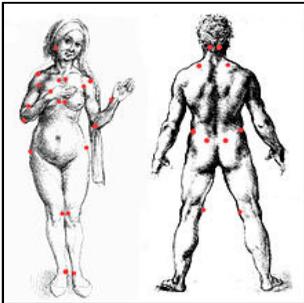
# Was sind Diagnosen? Wozu dienen Diagnosen?

- «dia» = durch; «gnosis» = Blick
- Diagnosen bezeichnen einen von der Norm abweichenden Zustand als Entität
- Diagnosen dienen der Verständigung
- Diagnosen dienen statistischen Erhebungen
- Moderner Ansatz: Diagnosen entsprechen nicht der absoluten Wahrheit, sondern Wahrscheinlichkeiten (vgl. Kernphysik)
- Diagnosen bilden (indirekt) oft Handlungsanweisungen
- Diagnosen sind nicht immer eindeutig, Beschreibungen mehrerer Krankheitsbilder können sich überlappen

# Arten von Diagnosen



- **ätiologisch-pathogenetische Diagnosen:** Ursache und Entstehung sind weitgehend bekannt (z.B. Schenkelhalsfraktur bei Osteoporose)



- **syndromale Diagnosen:** Es liegt ein Konglomerat von Symptomen vor, Ursache und Zusammenhang sind nicht völlig geklärt: z.B. Fibromyalgie-Syndrom



- **beschreibende Diagnosen:** konzeptfrei, z.B. makulo-papulöses Exanthem

# Klassifikationssysteme

## Generelle Klassifikationssysteme

- International Classification of Diseases (ICD-10) der WHO (aktuell in Revision)
- International Classification in Primary Care (ICPC-2) für die Hausarztmedizin

## Krankheitsgruppenspezifische Klassifikationssysteme

- International Classification of Headache Disorders (ICHD-2) der International Headache Society
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) der American Psychiatric Association (revidiert 2013)
- im Weiteren existiert eine Vielzahl fachspezifischer Klassifikationen

# Übersicht

1. Vorspann
2. Diagnosen und Klassifikationssysteme
- 3. Die Bedeutung von Modellen**
4. Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin
5. Verbreitung des medizinischen Wissens

# Was ist ein Modell?

«Ein Modell ist ein Ersatzobjekt zur Darstellung eines Originals, das nur ausgewählte Eigenschaften und Zusammenhänge des Originals adäquat widerspiegelt. Von den übrigen Merkmalen des realen Objekts wird abgesehen.»

Duden Chemie, Lehrbuch S II (2005), S. 19

# Vorteile von Modellen

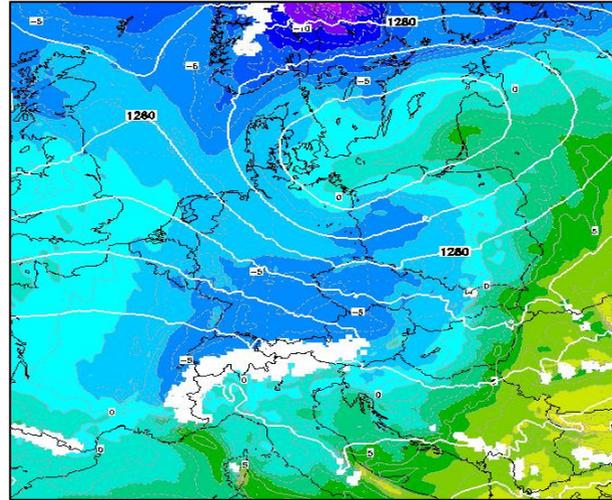
**3V**

**VEREINFACHEN**  
**VERSTEHEN**  
**VORAUSSAGEN**

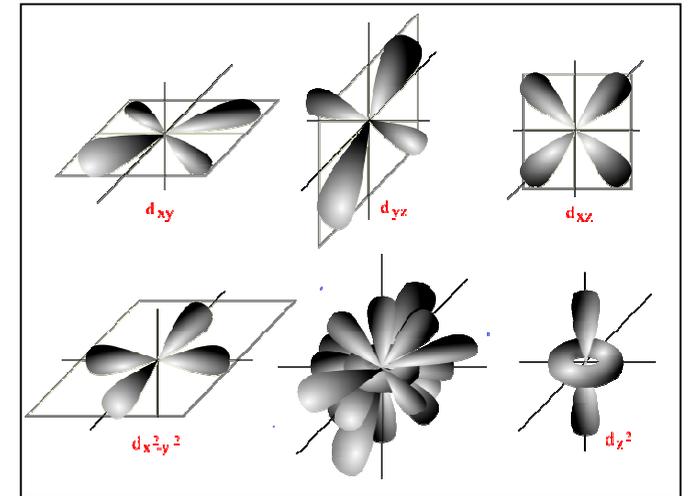
# Vielseitige Verwendung von Modellen



Architekturmodelle

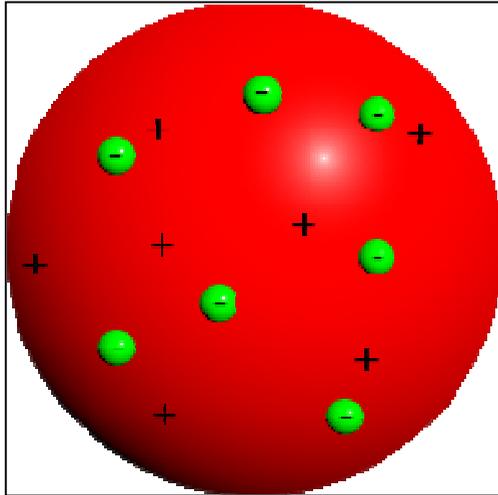


Wettermodelle



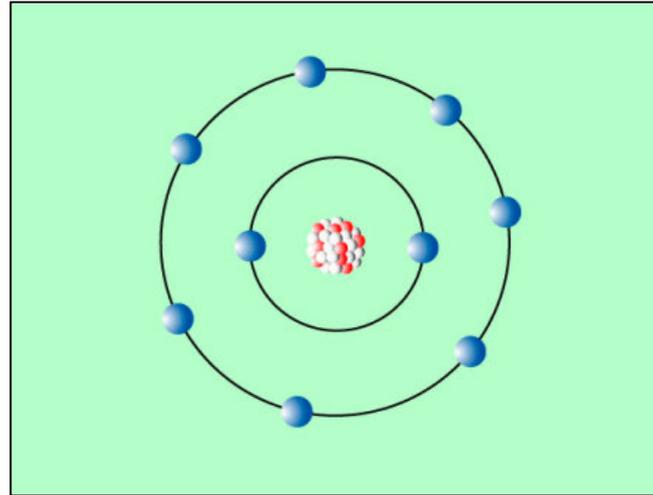
Atommodelle

# Atommodelle



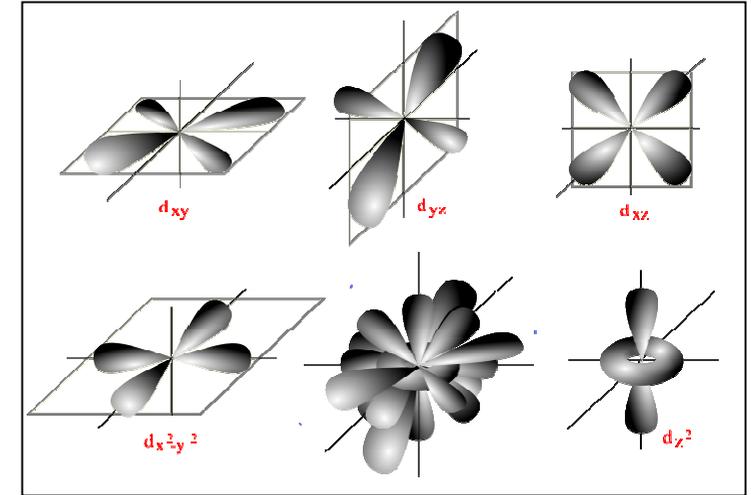
Joseph Thomson (1904)  
Plumpudding-Modell

Negative Ladungen sitzen in einer positiv geladenen Grundmasse



Niels Bohr (1913)  
Schalenmodell

Negative Ladungen (Elektronen) können sich nur in bestimmten Schalen (Energieniveaus) aufhalten

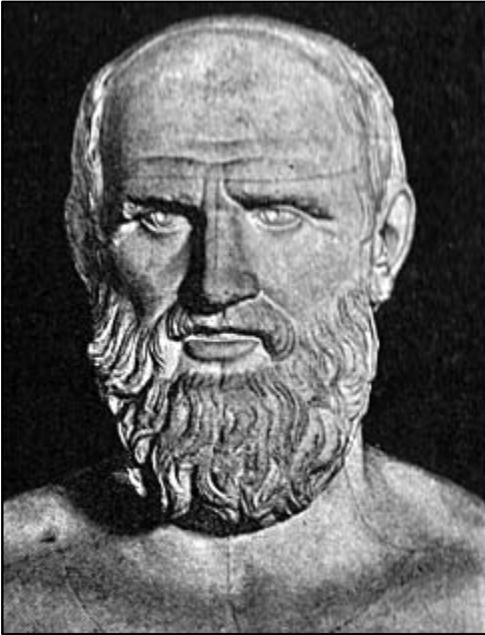


Erwin Schrödinger (1926)  
quantenmechanisches Orbitalmodell

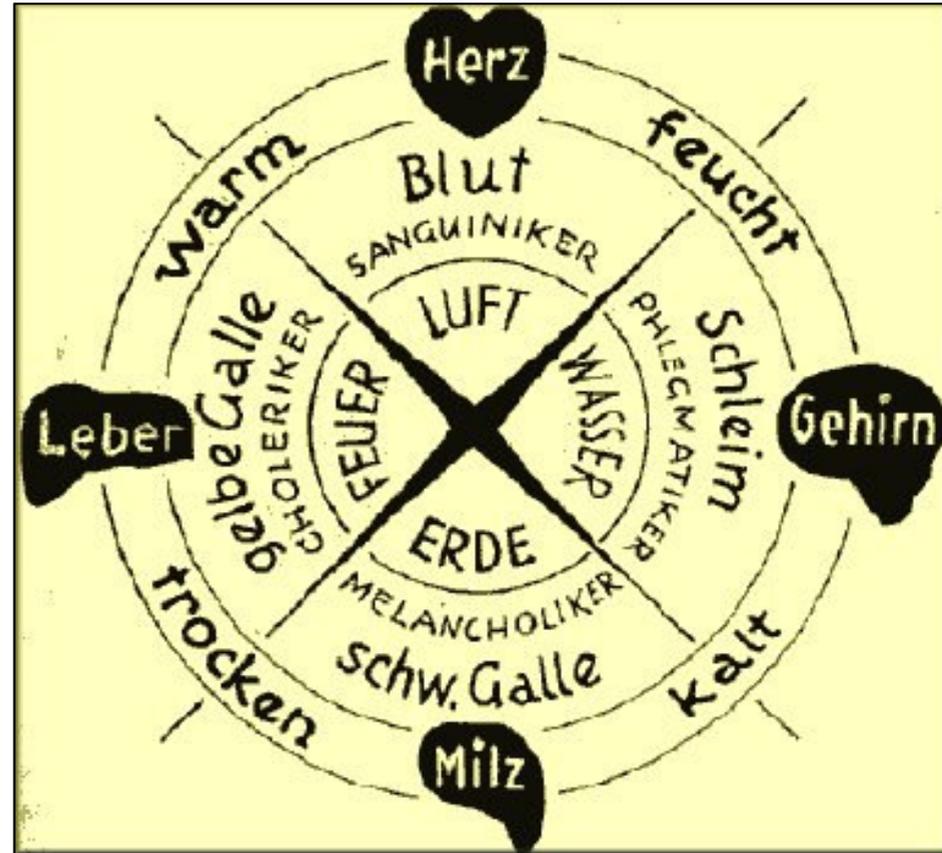
Negative Ladungen (Elektronen) halten sich mit 90% Wahrscheinlichkeit in bestimmten Räumen (Orbitalen) auf, die berechenbar sind (Schrödinger-Gleichung)

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

# Hippokratische Viersäfte-Lehre



Hippocrates von Kos  
(um 460-370 v. Chr.)



# Metaphysisches Krankheitsmodell



Pestepidemie im Mittelalter



Krankheit als Strafe Gottes

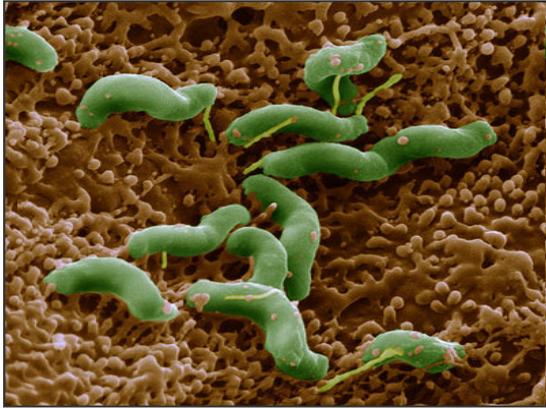
# Biomedizinisches Krankheitsmodell



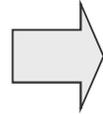
Rudolf Virchow  
(1821 - 1902)

- Jede Krankheit hat eine identifizierbare Ursache (Aetiologie).
- Von der Ursache führt ein direkter Weg zur Krankheit (Pathogenese).
- Dieser Mechanismus ist linear-kausal erklärbar.
- Aus der Aetiopathogenese leitet sich die Therapie ab.

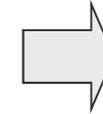
# Biomedizinisches Krankheitsmodell



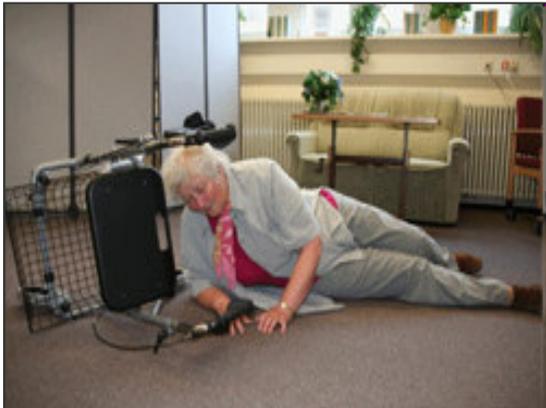
Helicobacter pylori



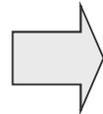
Magengeschwür



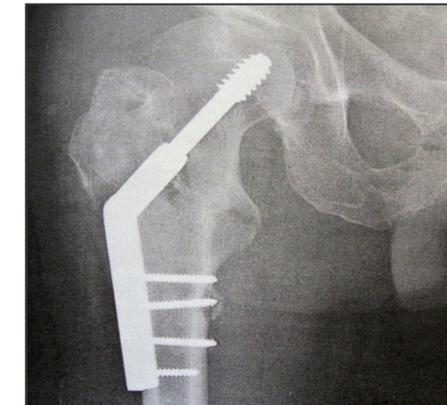
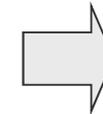
Antibiotika



Sturz



Fraktur

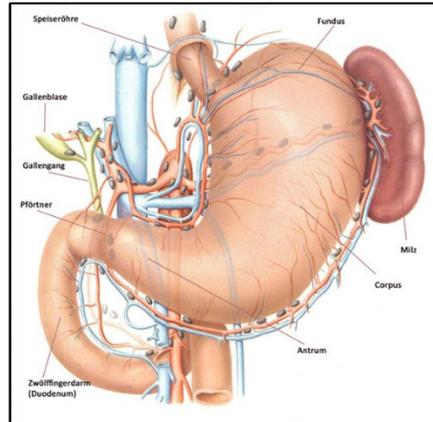


Osteosynthese

# Geschichte der Pathogenese des Magengeschwürs



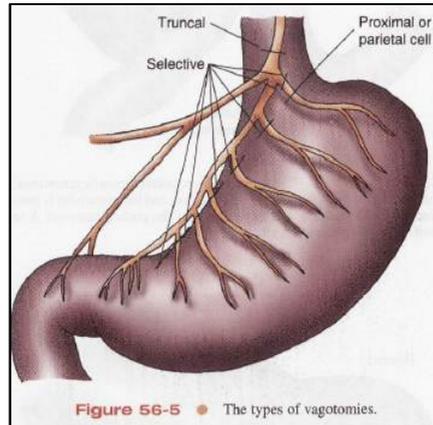
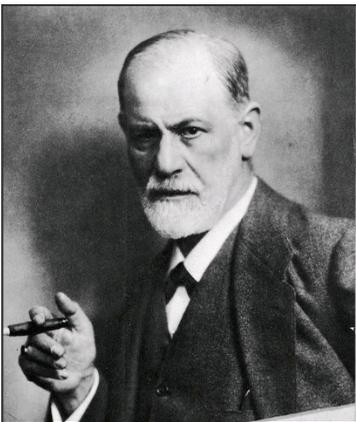
seelische Konflikte  
Psychotherapie



überreizte Magennerven  
Operation (Vagotomie)

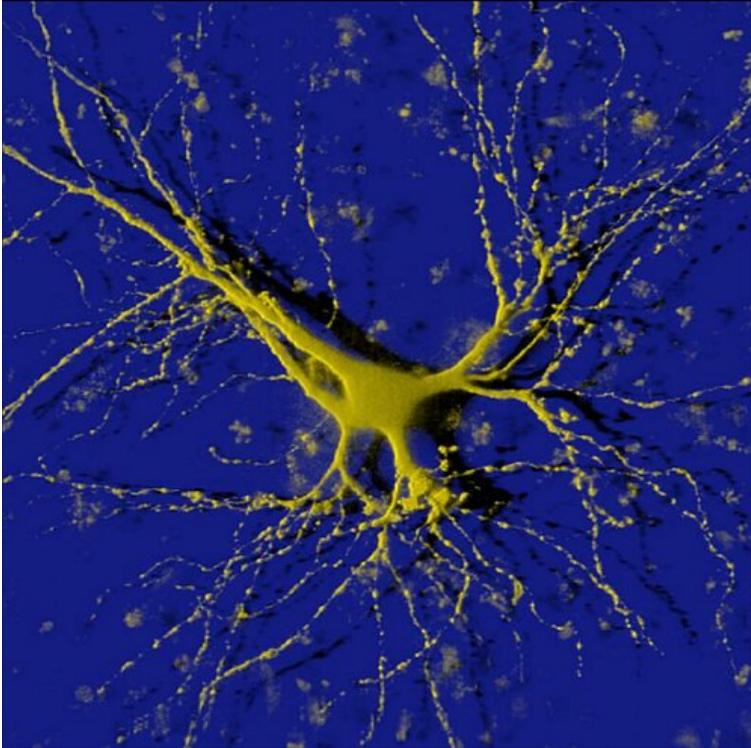


Helicobacter pylori (Infekt)  
3 Wochen Medikamente





# Neurobiologische Psychiatrie versus Sozialpsychiatrie



Psychisches Kranksein ist die Folge von Fehlfunktionen neuraler Strukturen

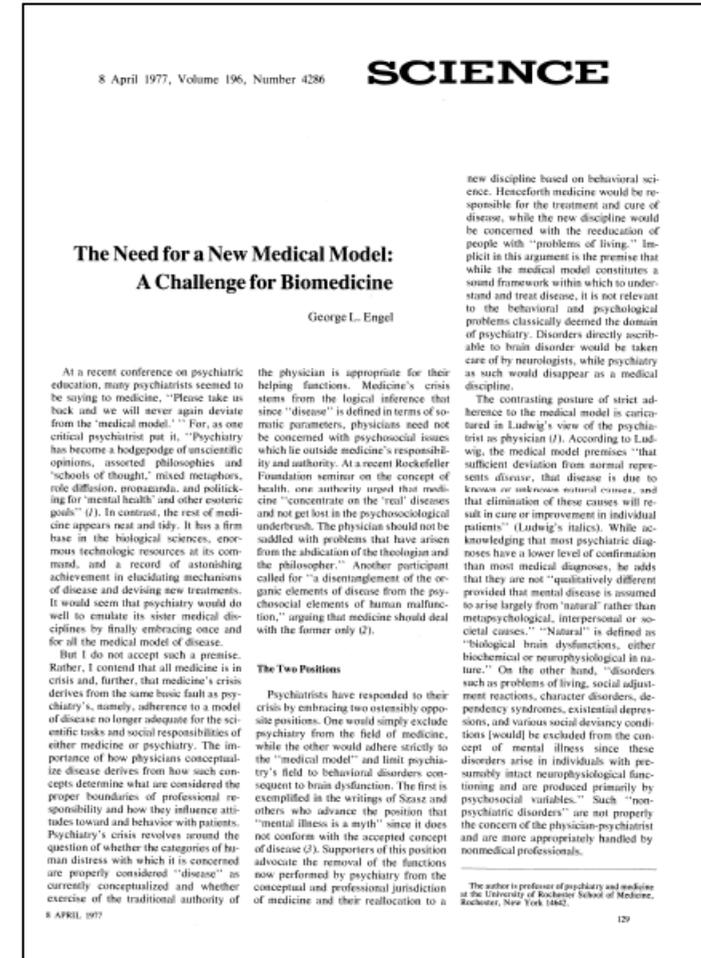


Psychisches Kranksein ist die Folge gesellschaftlicher Einflüsse

# Bio-psycho-soziales Krankheitsmodell (Engel 1977)



George L. Engel (1913 – 1999)  
University of Rochester (N.Y.)



Engel G.L.: The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science 1977; 196: 129-36.

# Bio-psycho-soziales Krankheitsmodell



Frühe Prägung  
Kindheitserfahrung



programmierte  
Festplatte



Schmerzerleben  
Illness Behavior

Engel G.L.: Psychogenic Pain and the Pain Prone Patient. Am J Med 1959; 26: 899-918

# Konzept der Salutogenese: was erhält gesund?



Aaron Antonovsky, israel.  
Soziologe (1923-1994)

Kontinuum: niemand ist ausschliesslich krank

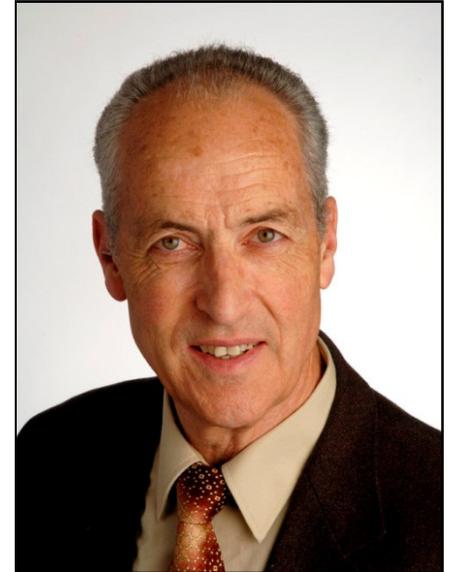
kranke  
Anteile

gesunde  
Anteile

«Gesundheit ist die Fähigkeit, im Strom des Lebens ein guter Schwimmer zu sein.»

# Gesundheitsdefinition nach dem Meikirch-Modell

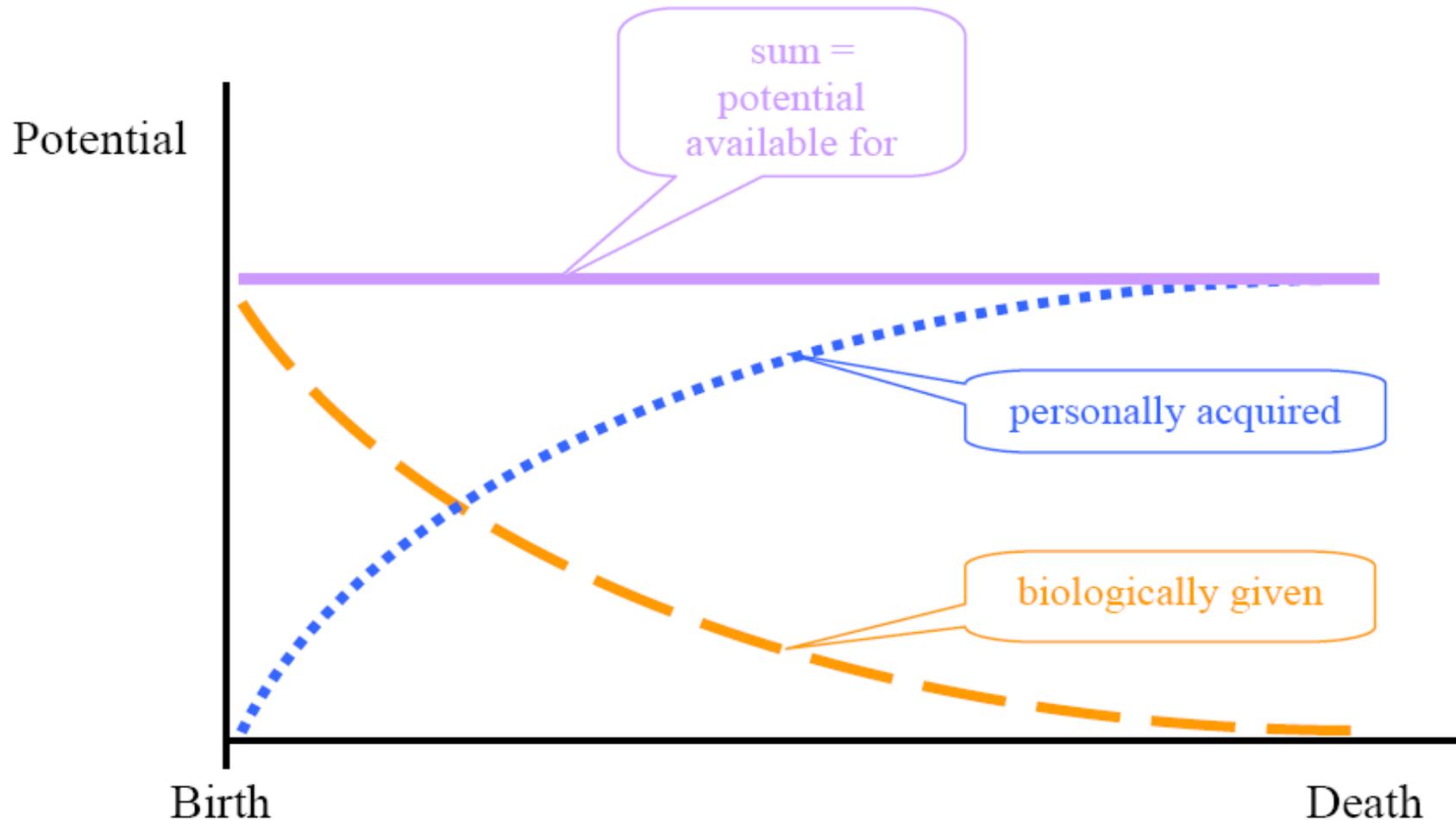
«Gesundheit ist ein dynamischer Zustand von Wohlbefinden, bestehend aus einem bio-psycho-sozialen **Potential**, das genügt, um die alters- und kulturspezifischen **Ansprüche des Lebens** in **Eigenverantwortung** zu befriedigen. Krankheit ist ein Zustand, bei dem das Potenzial diesen Ansprüchen nicht genügt.»



Prof. Johannes Bircher  
Meikirch (BE)

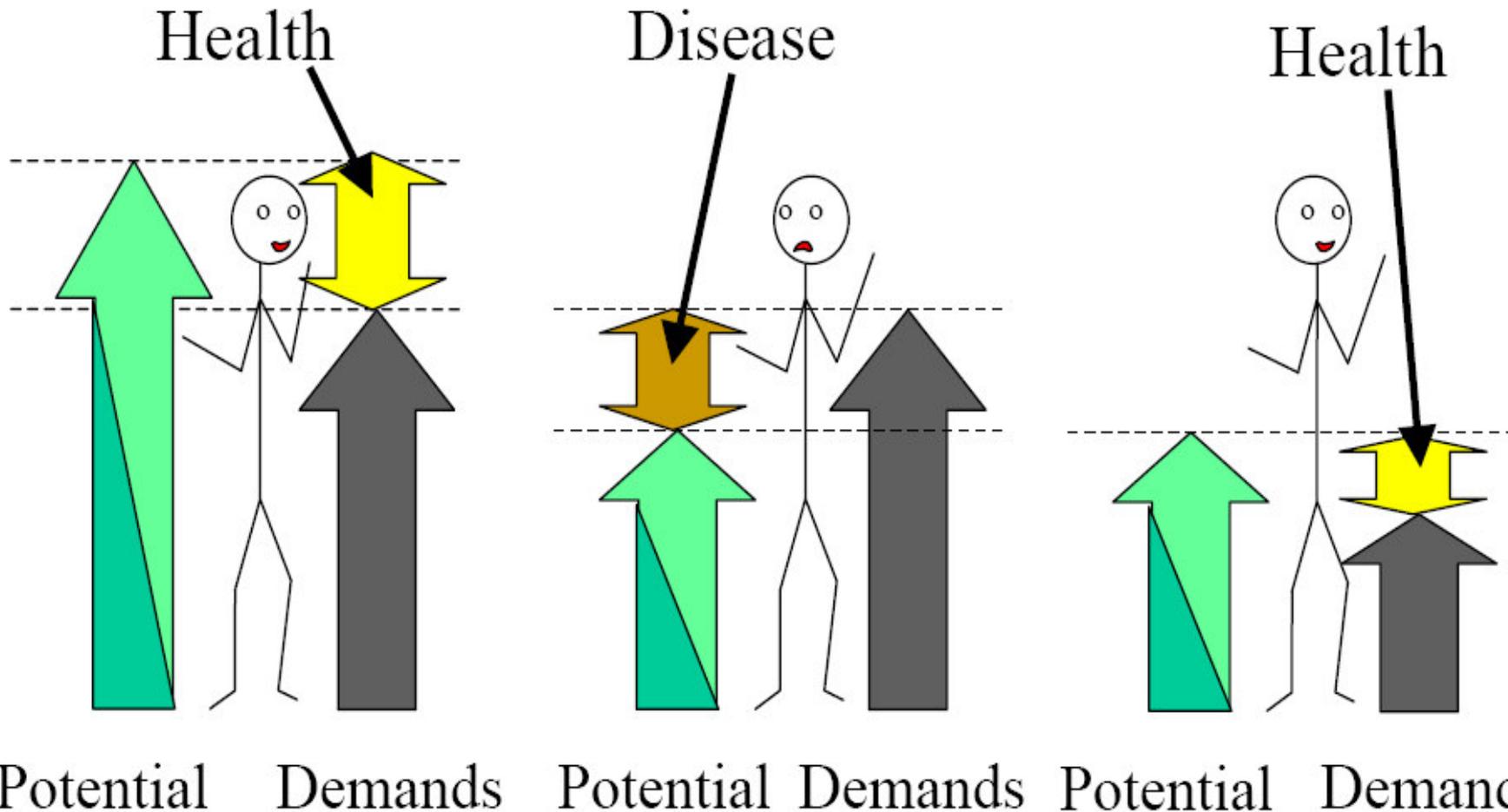
Bircher J: Towards a dynamic definition of health and disease. Med Health Care Philos 2005; 8: 335-41  
Bircher J, Wehkamp KH: Das ungenutzte Potenzial der Medizin. Verlag Rüffer und Rub (2006)

# Biologisches und persönlich erworbenes Potential



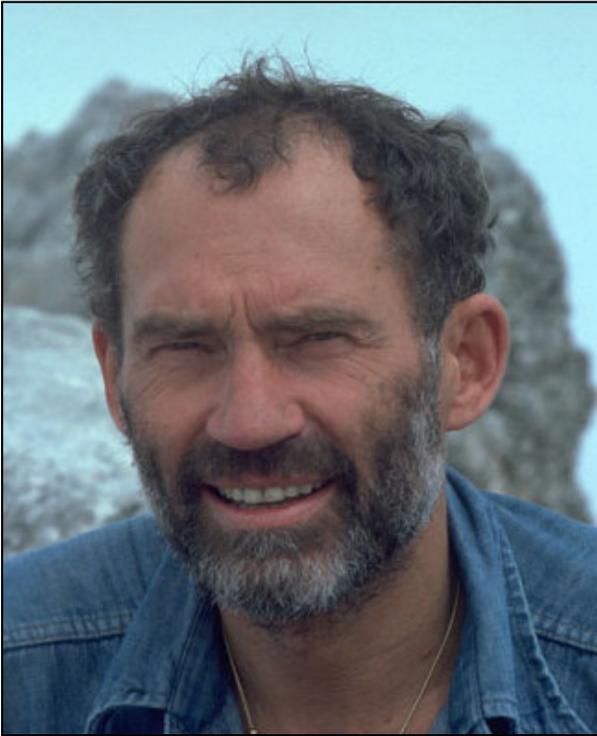
Bircher J: Towards a dynamic definition of health and disease. Med Health Care Philos 2005; 8: 335-41

# Biologisches und persönlich erworbenes Potential



Bircher J: Towards a dynamic definition of health and disease. Med Health Care Philos 2005; 8: 335-41

# Biologisches und persönlich erworbenes Potential

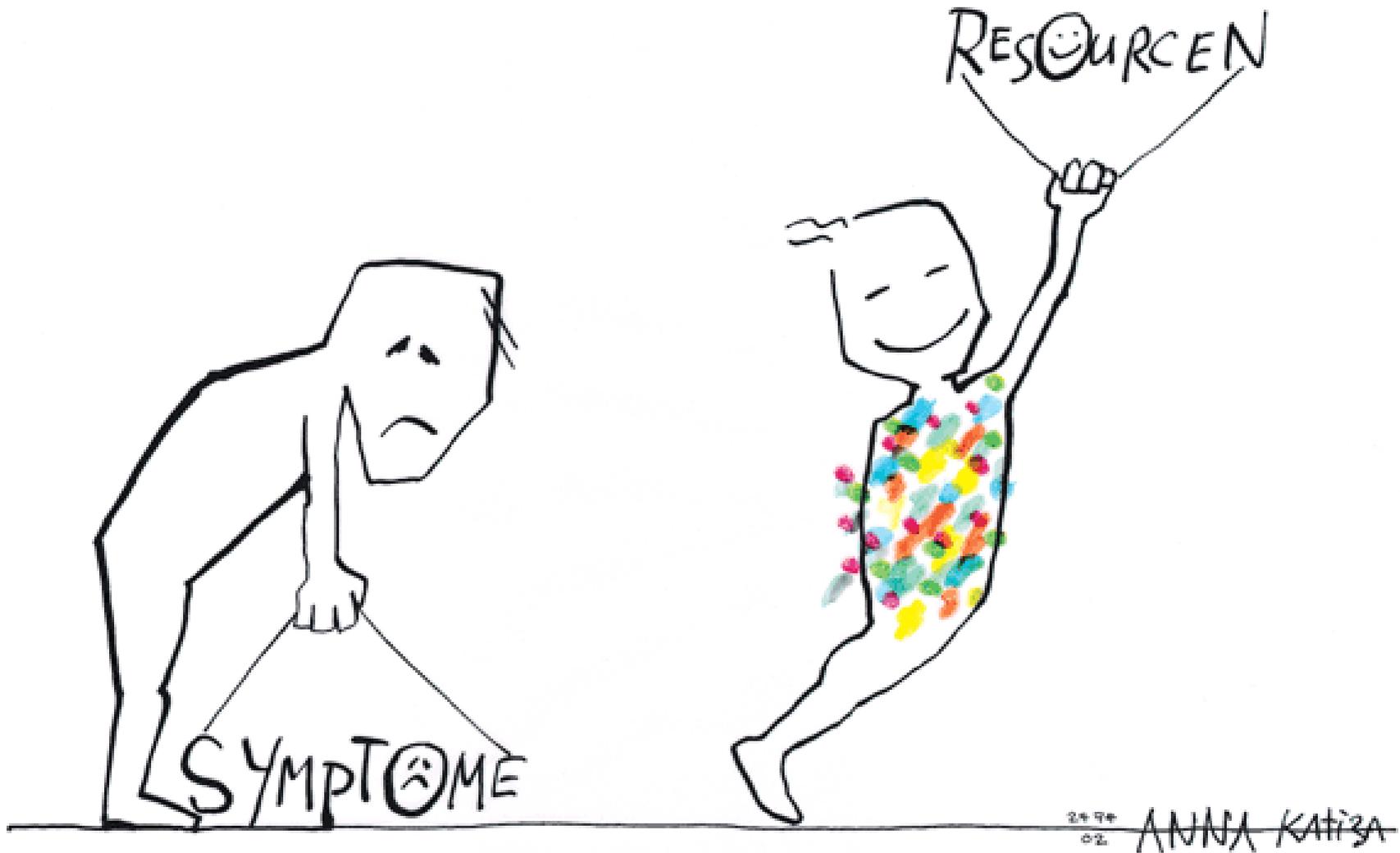


«Ich werde bergsteigen, bis ich tot bin...  
Ich bin mir vollkommen bewusst, dass  
ab dem 25. Lebensjahr sämtliche  
biologischen Lebensfunktionen  
abnehmen; das Einzige, das wächst, ist  
die Prostata.»

Prof. Dr. med. Oswald Oelz  
Ehem. Chefarzt Medizin Triemli  
Extrembergsteiger

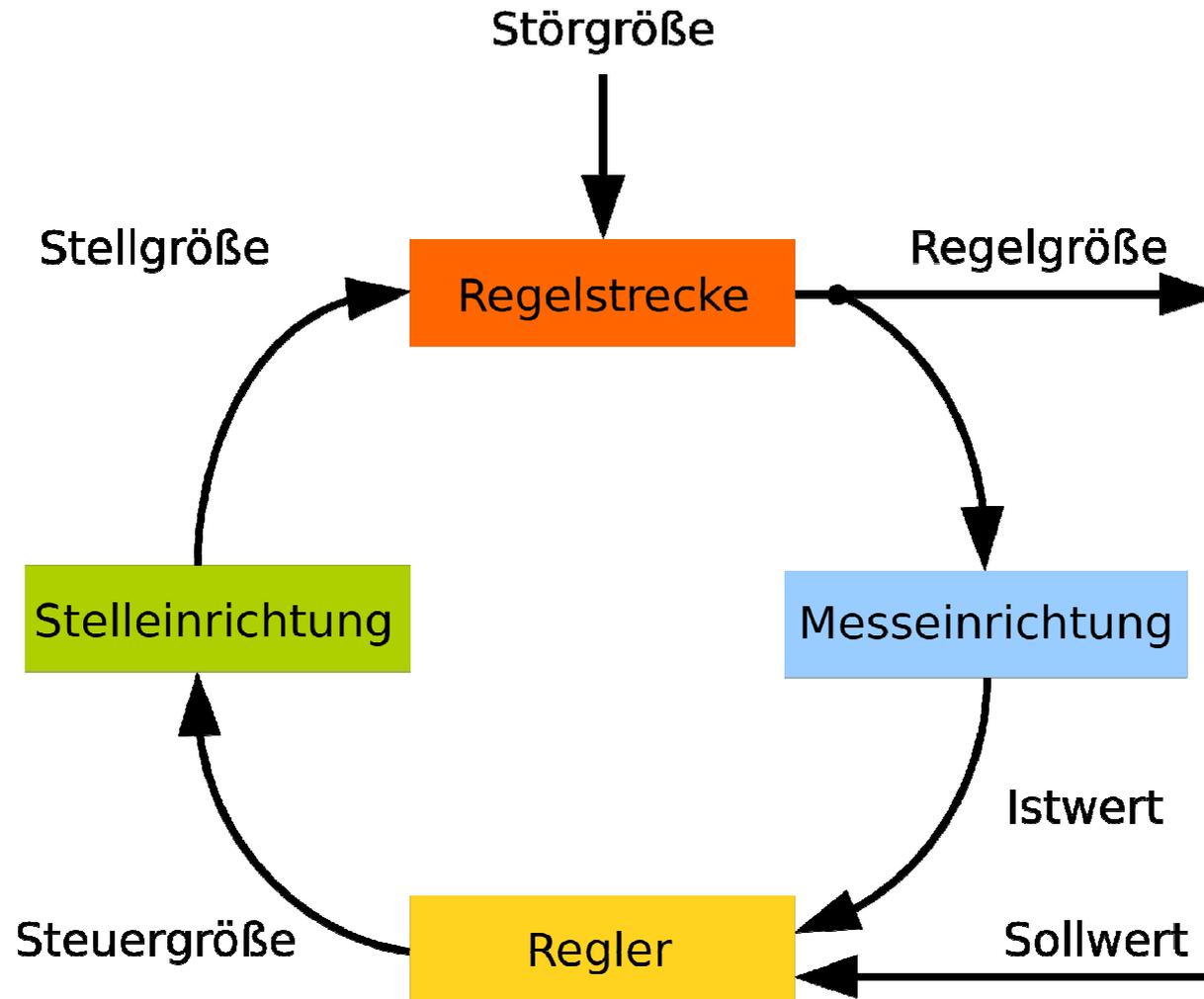
Neue Luzerner Zeitung, 8. 8. 2008

# Es geht um Defizite und Ressourcen

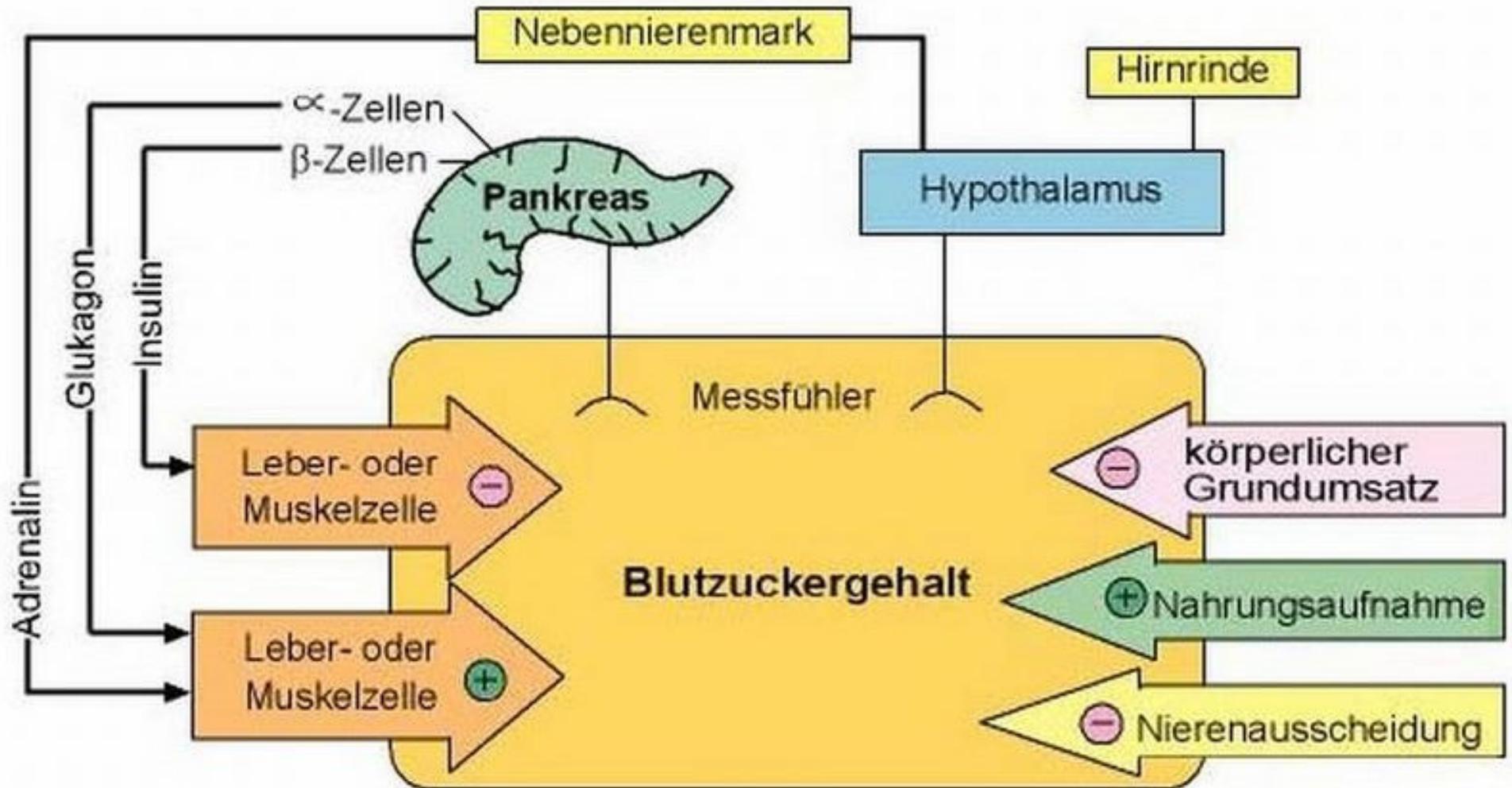


Copyright © 2002 by ANNA Anna Regula Hartmann

# Regelkreismodelle in der Technik

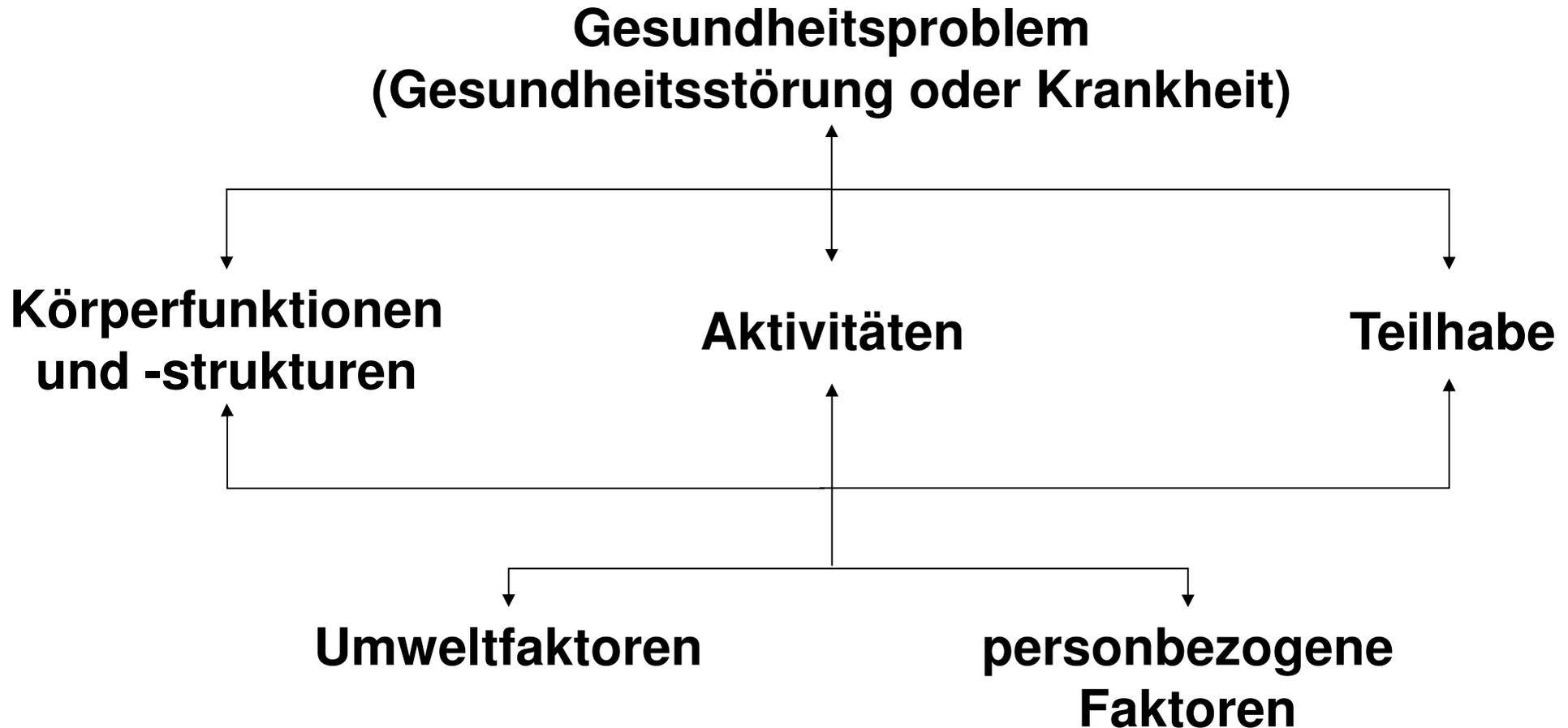


# Regelkreismodell für die Blutzuckerregulation



Grafik aus dem Internet [[www.cosmiq.de](http://www.cosmiq.de)]

# Grundgerüst der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)



International Classification of Functioning, Disability and Health. WHO (2001)

# BGE 141 V 281 zu psychosomatischen Leiden

«Arbeitsunfähigkeit leitet sich gleichsam aus dem Saldo aller wesentlichen Belastungen und Ressourcen ab.» (E. 3.4.2.1)



«Die Antworten, welche die medizinischen Sachverständigen anhand der (im Einzelfall relevanten) Indikatoren geben, verschaffen den Rechtsanwendern Indizien, wie sie erforderlich sind, um den Beweisnotstand im Zusammenhang mit der Beurteilung der Arbeitsunfähigkeit bei psychosomatischen Störungen zu überbrücken.» (E. 4.1.3)



# Übersicht

1. Vorspann
2. Diagnosen und Klassifikationssysteme
3. Die Bedeutung von Modellen
- 4. Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin**
5. Verbreitung des medizinischen Wissens

# Was ist Evidenz basierte Medizin (EBM)?

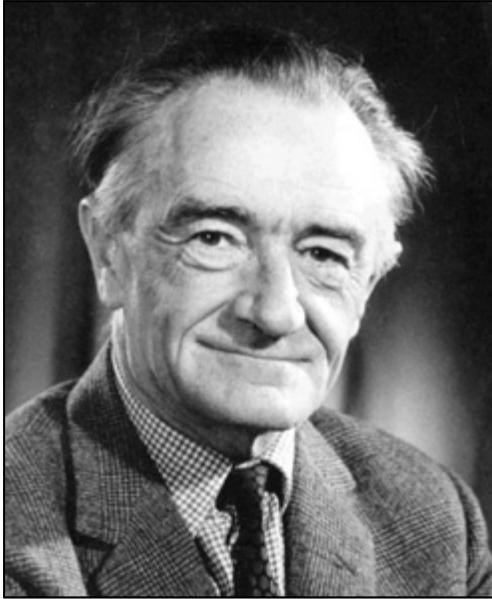
«Evidence based medicine requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances.»

Straus S.E., Glasziou P., Richardson W.S., Haynes R.B.: Evidence-based Medicine. How to practice and teach it. Churchill Livingstone, 4th ed. (2011), p.1

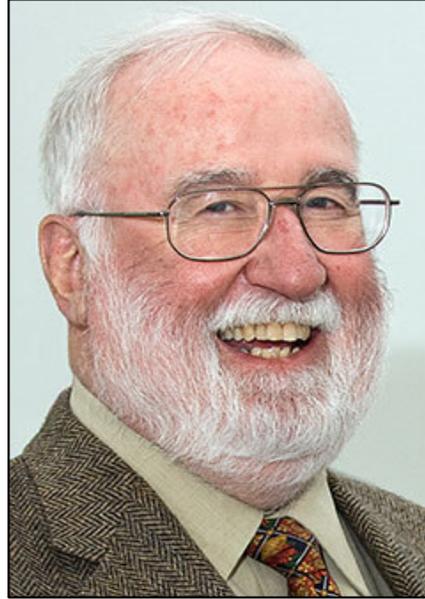
# Was ist Evidenz basierte Medizin (EBM)?



# Prägende Ärzte der Evidenz basierten Medizin



Archie Cochrane, GB  
(1909-1988)



David Sackett, USA  
(1934-2015)



Gordon Guyatt, Canada  
(geb. 1953)

Grundideen: Ärzte müssen voneinander lernen. Man soll das Rad nicht bei jedem Patienten neu erfinden. Die Erfahrungen müssen niedrigschwellig zugänglich sein. Der Name «Evidence based medicine» erschien erstmals 1991 in einer Publikation von Gordon Guyatt.

# Evidenzgewinnung in der Medizin

## 1. Persönliche Berufserfahrung (Problem: kleine Stichprobe)

1.1. Persönliche **Erfahrung des Arztes** → Erkenntniszuwachs → klinische Anwendung

1.2. Persönliche **Erfahrung von Experten** (Opinion Leaders) → Expertenhearing → Empfehlungen (ev. Leitlinien) → klinische Anwendung

## 2. Publierte Forschung (Problem: standardisierte Bedingungen)

2.1. Hypothese → **epidemiologische Studien (beobachtend)** → Publikation → klinische Anwendung  
↳ Metaanalysen → Anwendung  
↳ Leitlinien → klin. Anwendung

2.2. Hypothese → **klinische Studien (experimentell)** → Publikation → klinische Anwendung  
↳ Metaanalysen → klinische Anwendung  
↳ Leitlinien → klinische Anwendung

Hinweis: Am Zuverlässigsten sind Leitlinien, die sich auf Metaanalysen mehrerer klinischer (experimenteller) Studien abstützen können.

# Hierarchie der Evidenz

- Metaanalyse mehrerer Doppelblindstudien
- Randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie

experimentell

weniger fehleranfällig  
höhere Sicherheit  
grosser Aufwand

- Kohorten-Studie
- Fall-Kontroll-Studie
- Fallserie
- Fallstudie

beobachtend

sehr fehleranfällig  
geringe Sicherheit  
geringer Aufwand

# Fallbericht

Ich beobachte und beschreibe die Erkrankung und den Verlauf bei einem bestimmten Patienten X und versuche, daraus Schlüsse zu ziehen für die Betreuung anderer Patienten.



# Beispiel eines Fallberichts



Oberschenkelhämatom



Gingivahyperplasie



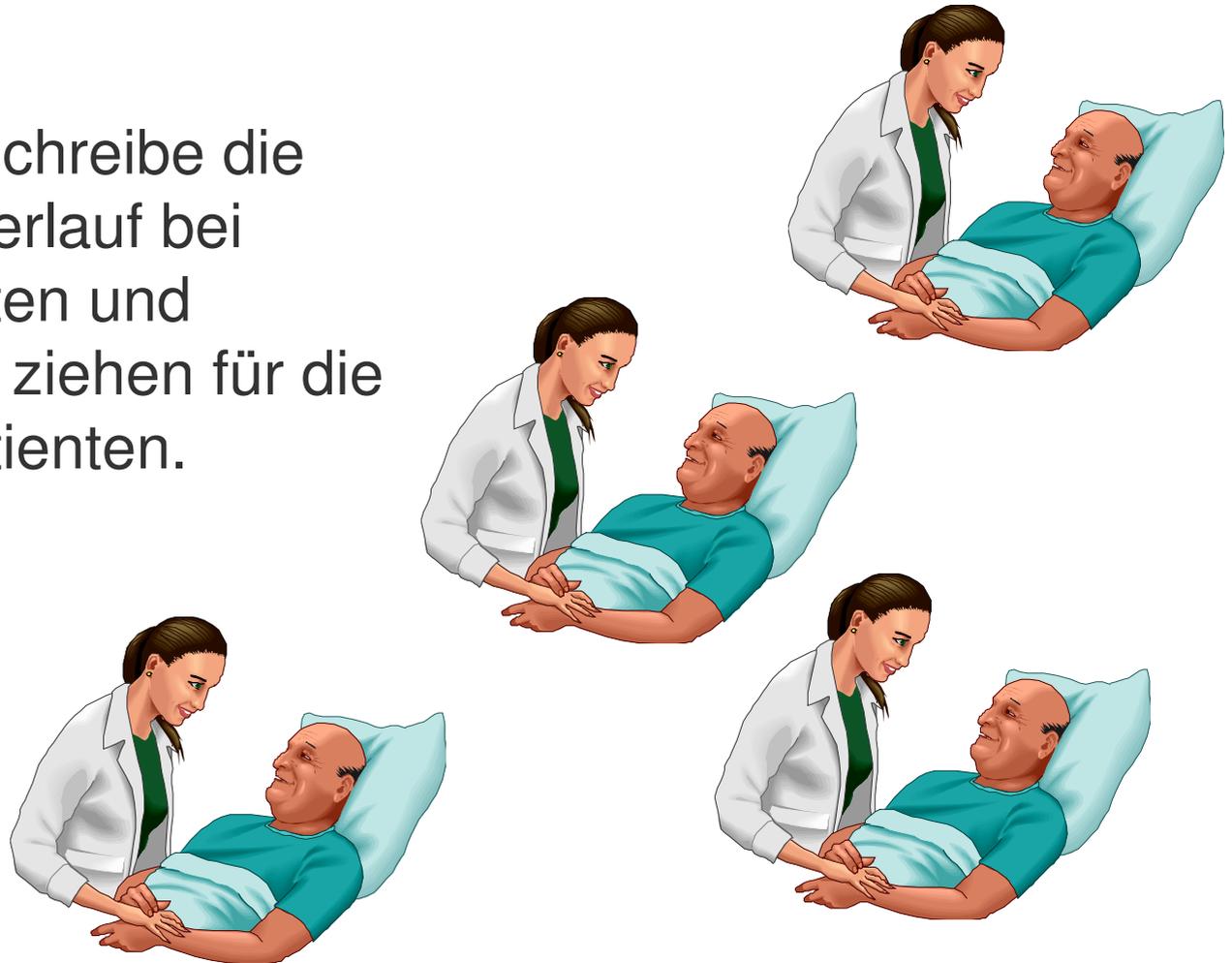
Korkenzieherhaare

Hospitalisation eines 49-jährigen Mannes, der seit Jahren nur noch Weissbrot, Schokoriegel und Teigwaren ohne Sauce, keinerlei Früchte und Gemüse. Erheblicher Vitamin C-Mangel (Skorbut) infolge massiver Fehlernährung. Erstbeschreibung im 2. Jht. v. Chr. In Ägypten. Berühmt wegen Verbreitung unter den Seefahrern im 16. Jht.

Everts-Graber J. et al.: Eine hämodynamisch relevante Diät. Swiss Medical Forum 2015; 15(45): 1055-1057

# Fallserie

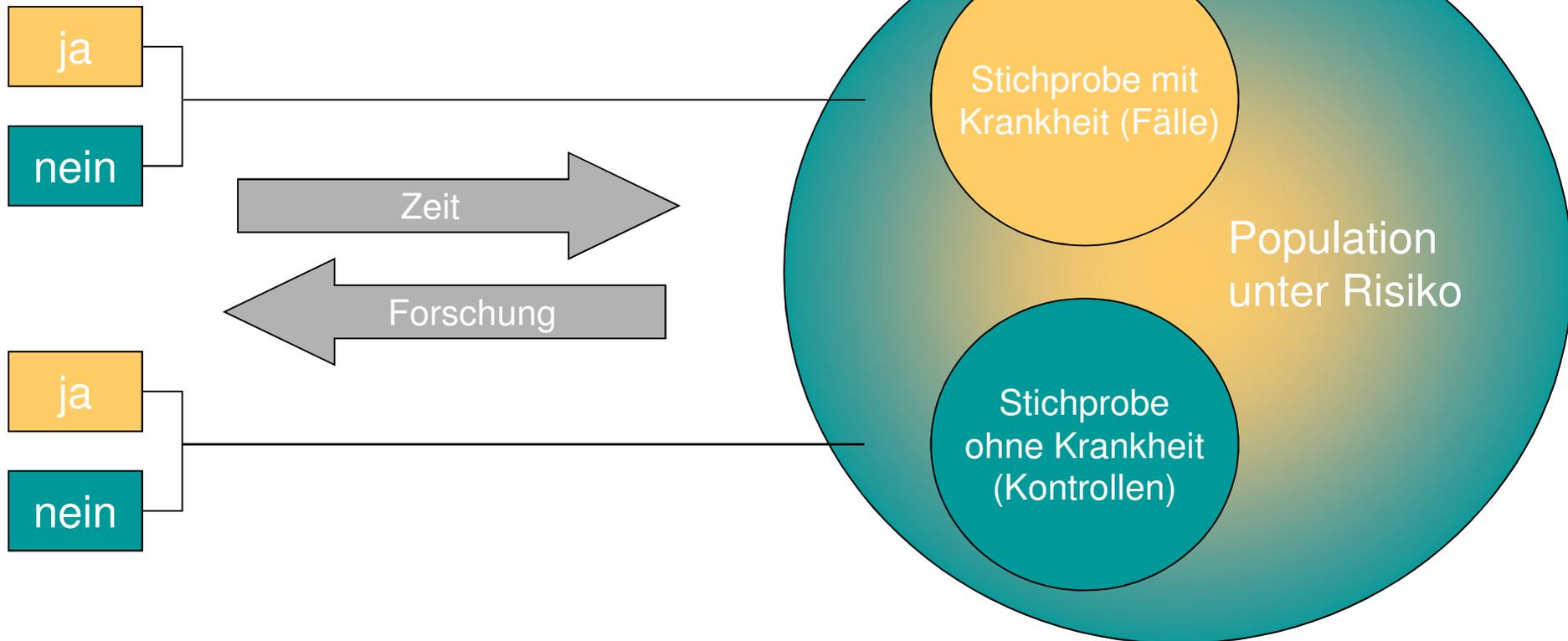
Ich beobachte und beschreibe die Erkrankung und den Verlauf bei einer Serie von Patienten und versuche, Schlüsse zu ziehen für die Betreuung anderer Patienten.



# Fall-Kontroll Studie (retrospektiv)

Exposition gegenüber dem Risikofaktor

Krankheit

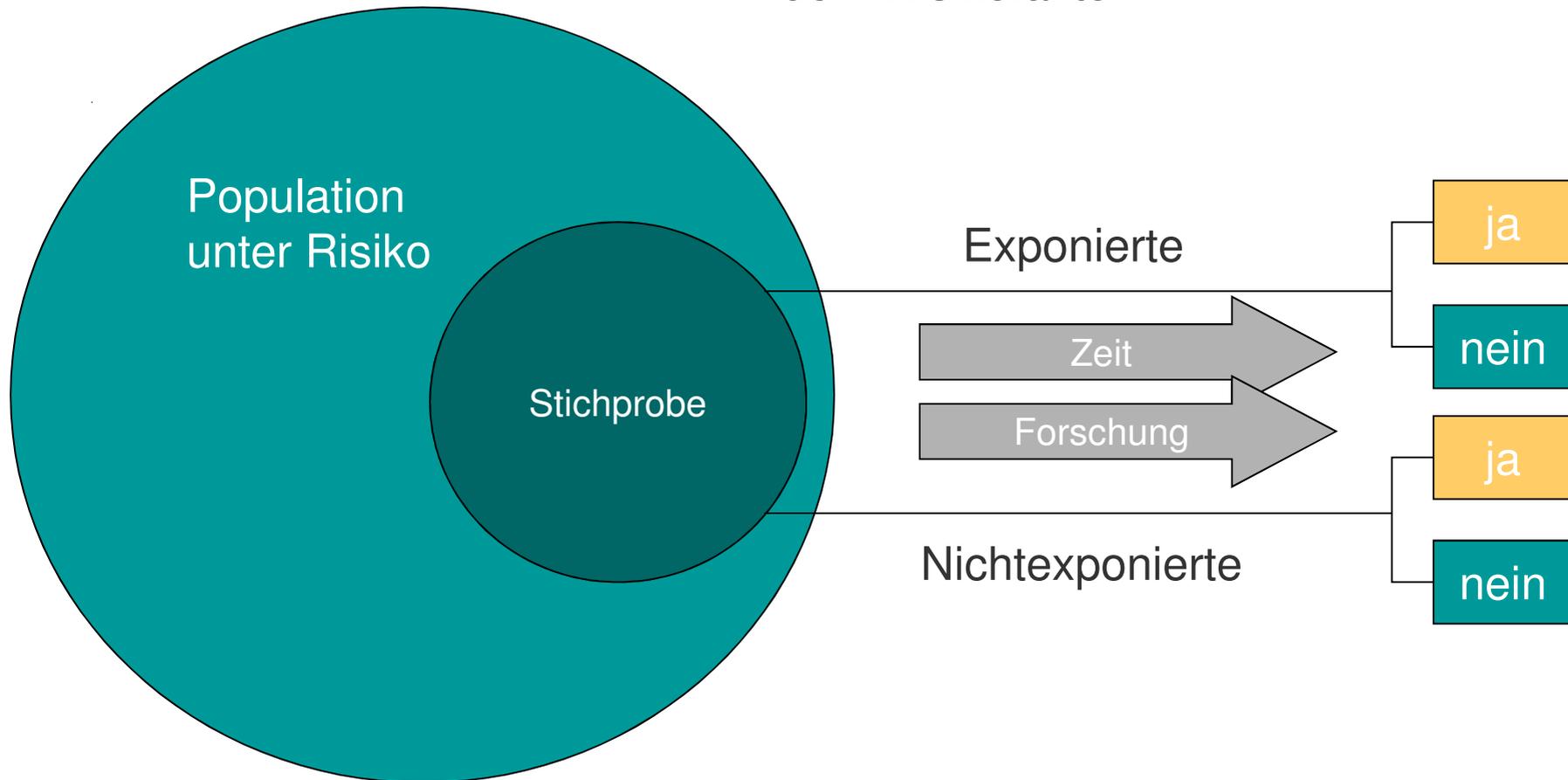


# Kohortenstudie (prospektiv)

Keine Krankheit

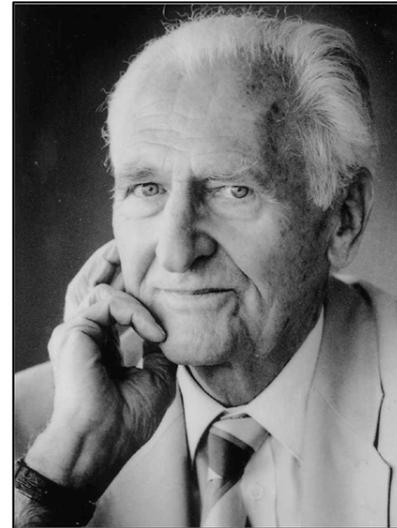
Exposition gegenüber  
dem Risikofaktor

Krankheit

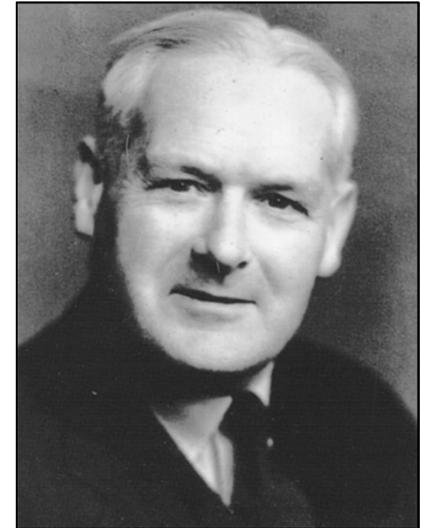


# British Doctors Study

- Befragung und prospektive Beobachtung britischer Ärzte 1951-2001
- Analyse der Rauchgewohnheiten
- Start 1951 (N = 34'439)
- Hinweise auf den Kausalzusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs ab 1954, ab 1964 praktisch bewiesen
- Heute noch gültig: Hill-Kriterien für den Kausalzusammenhang



Richard Doll  
(1912-2005)

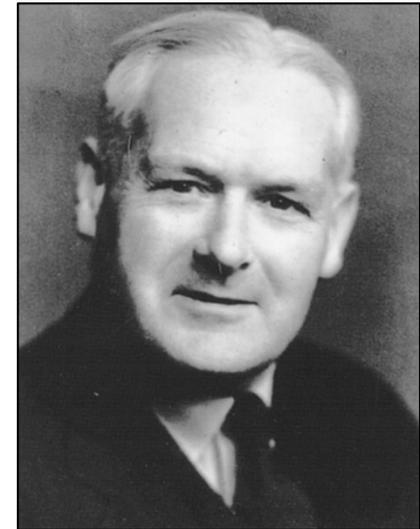


Austin Bradford Hill  
(1897-1991)

Doll R., Hill A. B.: The mortality of doctors in relation to their smoking habits. British Medical Journal, 1954; 228:1451–1455

# Kausalitätsnachweis in der Medizin (Hill-Kriterien)

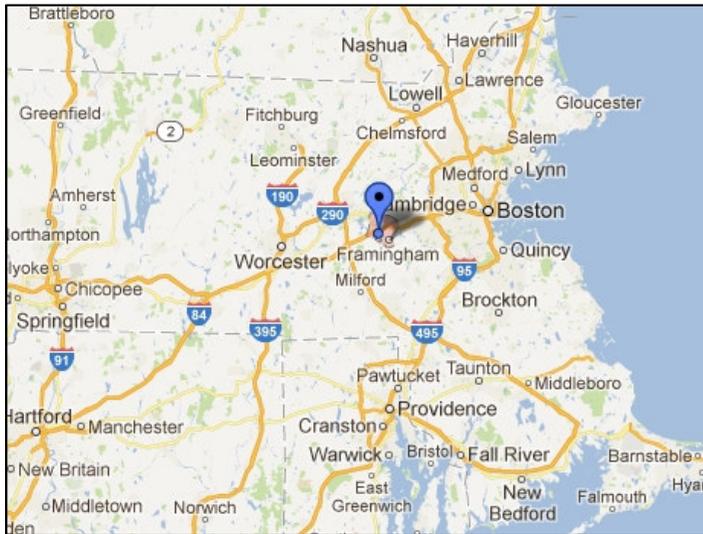
- Zeitlicher Zusammenhang: erst Exposition, dann Erkrankung
- Stärke des Zusammenhangs (Stärke des Effekts)
- Dosis-Wirkungsbeziehung: mit steigender (Ein-)wirkung → steigender/ fallender Effekt
- Replizierbarkeit der Befunde: Bestätigung der Ergebnisse in anderen Studien (Wiederholbarkeit mit anderen Daten/Personen)
- Biologische Plausibilität: Übereinstimmung zwischen epidemiologischen Befunden und biologischem Erkenntnisstand
- Berücksichtigung alternativer Erklärungen (Confounding abgeklärt/ ausgeschlossen)
- Beendigung einer Exposition: Relatives Risiko der Exponierten nähert sich wieder dem der Nicht-Exponierten
- Übereinstimmung mit anderen Erkenntnissen (Konsistenz)



Austin Bradford Hill  
(1897-1991)

Doll R., Hill A. B.: The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *British Medical Journal*, 1954; 228:1451–1455  
Fletcher R., Fletcher S.: *Klinische Epidemiologie*. Huber Verlag, 2. Aufl. (2007), S. 265-268

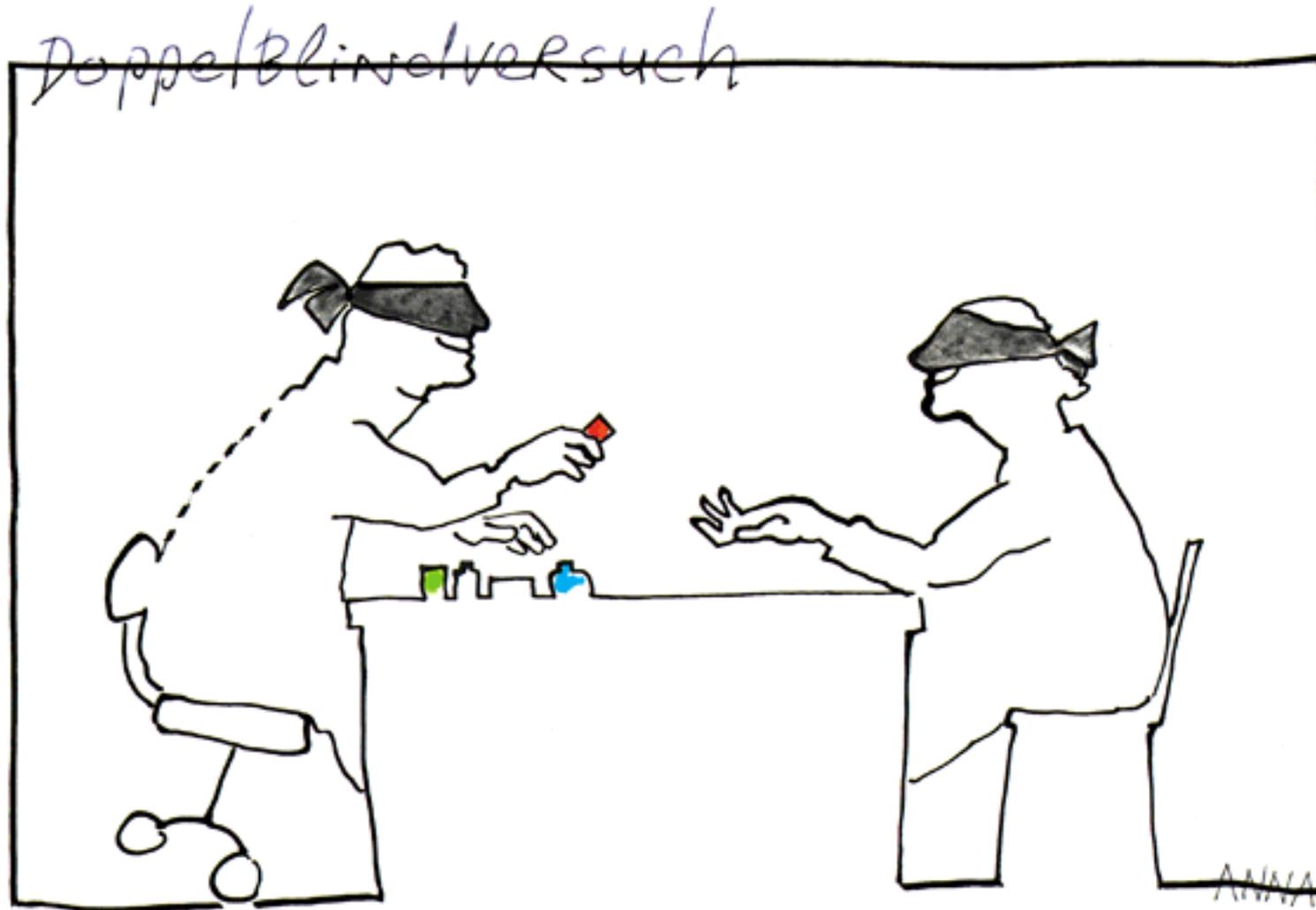
# Framingham Studie: die grösste Kohortenstudie



Framingham bei Boston (USA)  
Ca. 68'000 Einwohner

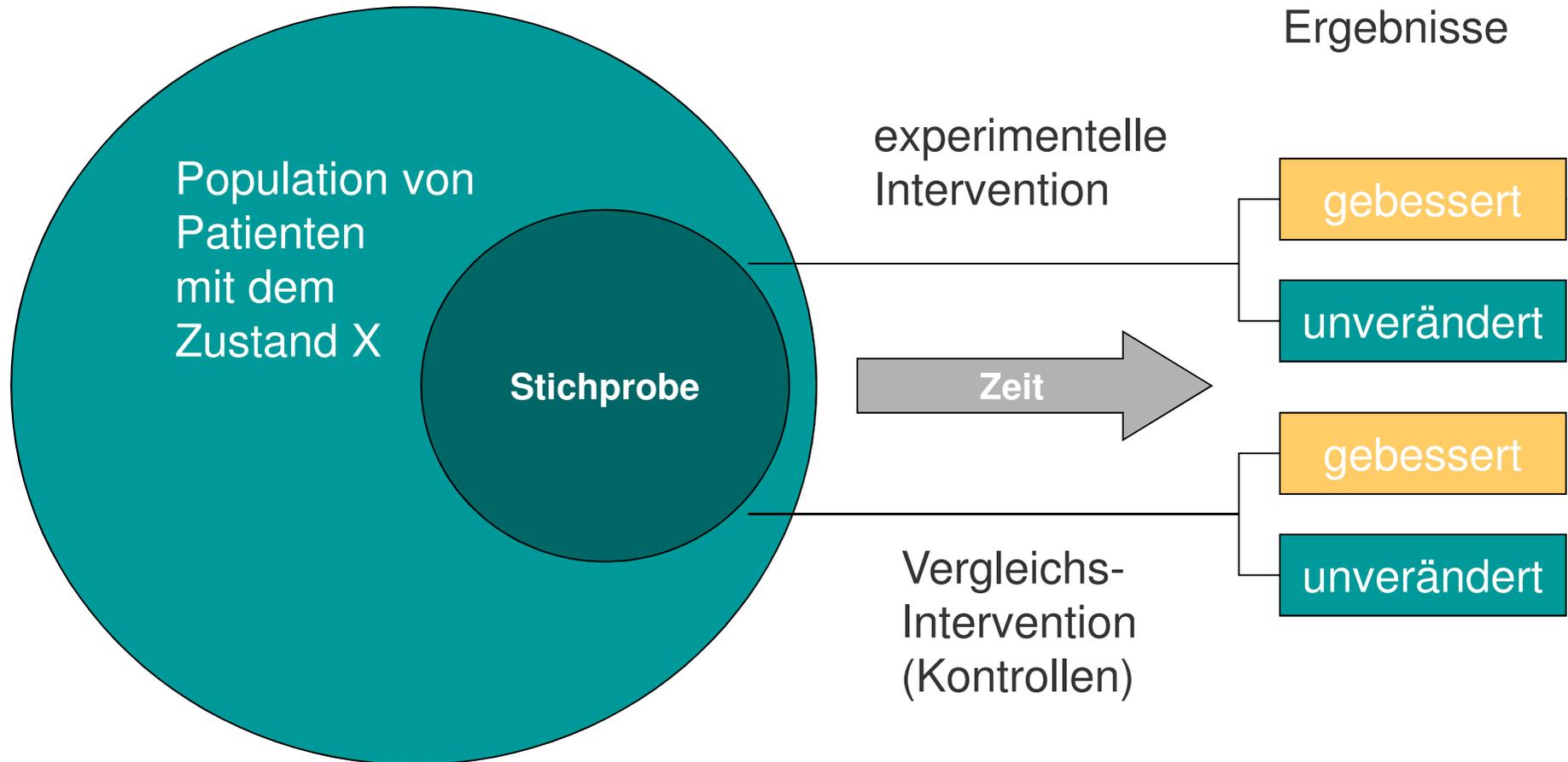
- 1948 Beginn der Studie
- 1960 Rauchen als Risikofaktor für Herzkrankheiten erkannt
- 1961 Cholesterin und Blutdruck als Risikofaktoren erkannt
- 1967 Sportliche Aktivitäten senken das Risiko, Adipositas erhöht das Risiko
- 1976 Menopause als Risikofaktor erkannt
- 1978 Einfluss psychosozialer Faktoren erkannt
- 1988 Rauchen als Risikofaktor für Schlaganfall erkannt
- 1996 Bluthochdruck kann zu Herzversagen führen
- 2002 Der Body Mass Index ist ein unabhängiger Risikofaktor
- 2005 Genetische Komponente bei Herzinfarkt, Schlaganfall und PAVK erkannt

# Randomisierte klinische Studie (RCT)



Copyright © 2007 by ANNA Anna Regula Hartmann

# Randomisierte klinische Studie (RCT)



# Randomisierte klinische Studie (RCT)



**Forschungsfrage:** Kann man mit einer 3-jährigen Behandlung postmenopausaler Frauen das Auftreten von Wirbel- und Hüftfrakturen verhindern?

**Probanden:** 3658 postmenopausale Frauen mit gesicherter Osteoporose (doppelblind, randomisiert)

**Gruppe 1:** Behandlung mit 10 mg Alendronat täglich während 3 Jahren, Substitution mit Vitamin D und Calcium.

**Gruppe 2:** Nur Substitution mit Vitamin D und Calcium.

**Ergebnis:** Nach 3 Jahren in Gruppe 1 Risiko für Wirbelfraktur um 48% vermindert, für Hüftfraktur um 53% vermindert.

Black D. et al.: Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial (FIT). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85: 4418-4124.

# Review und Metaanalyse

0971-9729/04/0000  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism  
Copyright © 2004 by The Endocrine Society

## Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial

DENNIS M. BLACK, DESMOND E. THOMPSON, DOUGLAS C. BAUER, KRIS ENSRUD, THOMAS MUSLINDER, MARC C. HOCHBERG, MICHAEL C. NEVITT, SHAILAJA SURYAWANSHI, AND STEVEN R. CUMMINGS, FOR THE FIT RESEARCH GROUP\*

Departments of Epidemiology and Biostatistics (D.M.B., D.C.B., M.C.N., S.R.C.) and Medicine (D.C.B., S.R.C.), University of California, San Francisco, California 94105; Merck Research Laboratories (D.E.T., T.M., S.), Rahway, New Jersey 07065; University of Maryland (M.C.H.), Baltimore, Maryland 21201; and Veterans Affairs Medical Center (K.E.), Minneapolis, Minnesota 55417

**ABSTRACT** We examined the effect of alendronate treatment for 3–4 yr on risk of new fracture among 3658 women with osteoporosis enrolled in the Fracture Intervention Trial. This cohort included women with existing vertebral fractures and those with osteoporosis as defined by T score of less than –2.5 at the femoral neck but without vertebral fracture. All analyses were prespecified in the data analysis plan. The magnitude of reduction of fracture incidence with alendronate were similar in both groups. The two groups were, therefore, pooled to obtain a more precise estimate of the effect of alendronate on relative risk of fracture (relative risk, 95% confidence interval): hip

(0.47, 0.26–0.79); radiographic vertebral (0.52, 0.42–0.66); clinical vertebral (0.55, 0.36–0.82), and all clinical fractures (0.70, 0.59–0.82). Reductions in risk of clinical fracture were statistically significant by 12 months into the trial. We conclude that reduction in fracture risk during treatment with alendronate are consistent in women with existing vertebral fractures and those without such fractures but with low mineral density in the osteoporotic range. Furthermore, reduction in risk is evident early in the course of treatment. This pooled analysis provides a more precise estimate of the antifracture effect of alendronate in women with osteoporosis than that in prior reports. (*J Clin Endocrinol Metab* 88: 4118–4124, 2004)

THE WORLD HEALTH Organization (WHO) has defined osteoporosis as a bone mineral density (BMD) value that is more than 2.5 sd below the young adult peak (1).

Received December 6, 1999; revision received July 20, 2000; accepted July 25, 2000.

Address correspondence and requests for reprints to Dennis M. Black, Ph.D., University of California San Francisco, 747 New Montgomery Street, Suite 600, San Francisco, California 94116. E-mail: dblack@pilot.ucsf.edu.

\*Members of the Fracture Intervention Trial Research Group at participating Clinical Centers—Wake Forest University, Winston-Salem, S. A. Qaoudi PhD (principal investigator), I. G. Spangler MD (medical director), T. Pope MD (co-investigator), E. M. Cody RN (project director), S. Martin RN (clinical coordinator), J. Steugh RN (clinical coordinator), Kater Pennington Center for Health Research, Portland, T. M. Vogt MD MPH (principal investigator), W. Vollmar PhD (co-investigator), E. Oswald MD (co-investigator), J. Blank (project director), D. Towery (clinical coordinator), Group Health Cooperative of Puget Sound, Seattle, A. Z. LaCroix PhD and S. M. Chu MD (co-principal investigators), D. Scholes PhD (principal investigator), D. Edgren RN BSN (project director), Stanford Medical Center, Palo Alto, W. L. Haselt, PhD (principal investigator), R. Marcus MD (co-principal investigator), M. L. Villa MD (medical director), J. Fair NP MS (project coordinator), J. Myler MS (data manager), Ann Mykold RD (recruitment coordinator), University of California, San Diego, E. Barnes-Corner MD (principal investigator), M. L. Carron-Petersen BSN (project director), M. Wong BA (data manager), D. Price BA (radiology technician), K. Kadlec BSN (clinical nurse), C. Kowala RN, MS (nurse practitioner), University of Iowa, Iowa City, J. C. Tenner PhD (co-principal investigator), R. B. Wallace MD (principal investigator), D. A. Faddesen ARNP (clinical director), K. A. Blake ARNP (site coordinator), C. Van Hofwegen RN (site coordinator), R. Hartung MD (site investigator), University of Maryland, Baltimore, R. Shewin MD (principal investigator), J. C. Scott DPH (principal investigator), M. C. Hochberg MD (co-investigator), J. C. Lewis RN (project director), B. Kallan RN (clinical coordinator), University Medical School, R. J. Pinnao MD PhD (principal investigator), A. Sampson MD (co-investigator), project director, C. Crachfield (medical technician, RMA),

Diagnosis of osteoporosis based on similar BMD cutoff values has been adopted by the Committee for Proprietary Medical Products European Public Assessment Report (2).

E. Eisenstein (radiology technician), C. H. Lee (data manager), University of Minnesota, Minneapolis, K. Ensrud MD MPH (principal investigator), C. Bell BA MBA (project director), J. Stocke (clinical coordinator), J. Griffith (research assistant), F. Galle (nurse clinician), C. Quinlan (nurse clinician), University of Pittsburgh, J. Casley DPH (principal investigator), R. McDonald MD (co-investigator), M. Vogt PhD (project director, co-investigator), J. Bonk RN MPH (recruitment coordinator), L. Harper (clinical coordinator), K. Lucas RN (clinical coordinator), University of Tennessee, Memphis, W. Applegate MD MPH (principal investigator), N. Miles MSN FNP (project director), J. Elam BA (data quality control officer), L. Lachermann BSN (recruitment coordinator), K. Phillips RN BSN (project director), S. Santarelli MD MPH (co-investigator), Coordinating Center and Radiology Group—University of California, San Francisco, S. R. Cummings PhD (principal investigator), D. Black PhD (co-principal investigator, project director), M. C. Nevitt MD MPH (co-investigator, director, HT radiology group), H. K. Genant MD (co-investigator, study radiologist), D. Bauer MD (coordinator of clinical activities), S. Rubin (project coordinator, co-coordinator of clinical activities), T. Faure PhD (co-investigator, radiologist), M. Jergas MD (former co-investigator), C. Fox (senior programmer), L. Palermo (statistical programmer), P. Ramsey (administrative coordinator).

Sponsor—Merck Research Laboratories. D. B. Kemp MD (clinical monitor), D. E. Thompson PhD (biostatistician), D. Walters (medical program coordinator and clinical project manager), S. Alpha (associate medical program coordinator), R. Joyce (associate medical program coordinator), J. Coon (assistant medical program coordinator), E. A. DeGroot (former medical program coordinator and clinical project manager), T. Riss MD (former clinical monitor), T. Caputo (biostatistician), A. Santora MD (senior research physician), A. Barish (administrative assistant). Data and Safety Monitoring Board: D. A. DeLam (chair), J. R. Levine MD, L. Raisz MD, E. Shane MD, L. Rosenberg PhD, S. J. Hsu PhD, B. L. Soren MD MPH.

4118

654

## EXTENDED REPORT

## Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study

J.-Y. Reginster, S. Adams, P. Lakatos, M. Greenwald, J. J. Stepan, S. I. Silverman, C. Christiansen, L. Rowell, N. Mairon, B. Bonvoisin, M. K. Drezner, R. Emkey, D. Felsenberg, C. Cooper, P. D. Delmas, P. D. Miller

Ann Rheum Dis 2004;85:654–661. doi: 10.1136/ard.2005.048518

**Background:** Reducing bisphosphonate dosing frequency may improve suboptimal adherence to treatment and therefore therapeutic outcomes in postmenopausal osteoporosis. Once-monthly oral ibandronate has been developed to overcome this problem.

**Objective:** To confirm the 1 year results and provide more extensive safety and tolerability information for once-monthly dosing by a 2 year analysis.

**Methods:** MOBILE, a randomised, phase III, non-inferiority study, compared the efficacy and safety of once-monthly ibandronate with daily ibandronate, which has previously been shown to reduce vertebral fracture risk in comparison with placebo.

**Results:** 1639 postmenopausal women were randomised. Substantial increases in lumbar spine bone mineral density (BMD) were seen in all treatment arms: 5.0%, 5.3%, 5.6%, and 6.6% in the daily and once-monthly groups (50 + 50 mg, 100 mg, and 150 mg), respectively. It was confirmed that all once-monthly regimens were at least as effective as daily treatment, and in addition, 150 mg was found to be better ( $p < 0.001$ ). Substantial increases in proximal femur (total hip, femoral neck, trochanter) BMD were seen; 150 mg produced the most pronounced effect ( $p < 0.05$  versus daily treatment). Independent of the regimen, most participants (70.5–93.3%) achieved increases above baseline in lumbar spine or total hip BMD, or both. Pronounced decreases in the biochemical marker of bone resorption,  $\alpha$ -CTX, observed in all arms after 3 months, were maintained throughout. The 150 mg regimen consistently produced greater increases in BMD and  $\alpha$ -CTX suppression than the 100 mg and daily regimens. Ibandronate was well tolerated, with a similar incidence of adverse events across groups.

**Conclusions:** Once-monthly oral ibandronate is at least as effective and well tolerated as daily treatment. Once-monthly administration may be more convenient for patients and improve therapeutic adherence, thereby optimising outcomes.

Osteoporosis is a chronic, age related condition. Bone loss occurs without presenting symptoms and is often only diagnosed as a result of a fracture. An estimated one in three women will sustain an osteoporosis related fracture in their lifetime.<sup>1</sup> These fractures result in increased disability and excess mortality. In 2003, the estimated total direct cost of osteoporosis related fractures in the European Union during the first year after fracture was \$25 billion.<sup>2</sup> In the USA, the annual expenditure for care of osteoporosis fractures was estimated to be \$17.5 billion in 2002 (adjusted from 1995 to 2002 dollars).<sup>3</sup>

Oral bisphosphonates produce clinically significant reductions in the risk of new vertebral fractures<sup>4–6</sup> and are the current mainstay of treatment for postmenopausal osteoporosis. However, long term treatment is required for optimal and sustained benefit.<sup>7–9</sup> Long term adherence to any treatment, regardless of the disease, is known to be poor.<sup>10</sup> Based on evidence from other chronic diseases,<sup>11</sup> it is expected that reducing the burden of administration by further decreasing the dosing frequency of bisphosphonates may improve adherence.<sup>12</sup> This is seen in the significant advantage provided by weekly over daily dosing.<sup>13–15</sup> However, a growing body of evidence suggests that real-world adherence to weekly oral bisphosphonates remains suboptimal. Indeed, recent studies suggest that persistence

with weekly bisphosphonates at 1 year are less than 50%.<sup>16–18</sup> Poor therapeutic adherence results in smaller decreases in bone turnover, reduced bone mineral density (BMD) gains, and a greater risk of fractures.<sup>19–21</sup>

Ibandronate (Boniva) is a potent, nitrogen-containing bisphosphonate that can be administered with extended intervals between doses.<sup>22–24</sup> Ibandronate is approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis based on its demonstration of significant vertebral antifracture efficacy when administered orally, either daily or intermittently with extended intervals between doses of  $\geq 2$  months, with a safety and tolerability profile similar to placebo.<sup>25</sup> A dose-response relationship has been demonstrated with once-monthly oral ibandronate, in a randomised, double blind, dose finding, phase 1 study (Monthly Oral Pilot Study (MOPS)), for systemic exposure (area under the curve and maximum concentration) and reduction of bone resorption<sup>26</sup> confirming the feasibility of once-monthly oral ibandronate dosing.

**Abbreviations:** BMD, bone mineral density; CI, confidence interval; DXA, dual energy x-ray absorptiometry; GI, gastrointestinal; HT, intention to treat; MOBILE, Monthly Oral Ibandronate in Ladies; PP, per-protocol;  $\alpha$ -CTX, C-terminal telopeptide of the  $\alpha$ -chain of type I collagen.

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH  
Volume 19, Number 8, 2004  
Published online on March 29, 2004; doi: 10.1359/JBMR.040325  
© 2004 American Society for Bone and Mineral Research

## Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis

Charles H Chesnut III,<sup>1</sup> Arne Skag,<sup>2</sup> Claus Christiansen,<sup>3</sup> Robert Recker,<sup>4</sup> Jacob A Stakkestad,<sup>5</sup> Arne Høiseth,<sup>6</sup> Dieter Felsenberg,<sup>7</sup> Hermann Husa,<sup>8</sup> Jennifer Gilbride,<sup>9</sup> Ralph C Schimmer,<sup>10</sup> and Pierre D Delmas<sup>11</sup> for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONIV)

**ABSTRACT:** Oral daily (2.5 mg) and intermittent ibandronate (between-dose interval of  $>2$  months), delivering a similar cumulative exposure, were evaluated in 2946 osteoporotic women with prevalent vertebral fracture. Significant reduction in incident vertebral fracture risk by 62% and 50%, respectively, was shown after 3 years. This is the first study to prospectively show antifracture efficacy for the intermittent administration of a bisphosphonate.

**Introduction:** Bisphosphonates are important therapeutics in postmenopausal osteoporosis. However, they are currently associated with stringent dosing instructions that may impair patient compliance and hence therapeutic efficacy. Less frequent, intermittent administration may help to overcome these deficiencies. This study assessed the efficacy and safety of oral ibandronate administered either daily or intermittently with a dose-free interval of  $>2$  months.

**Materials and Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study enrolled 2946 postmenopausal women with a BMD T score  $\leq -2.0$  at the lumbar spine in at least one vertebra ( $L_1-L_4$ ) and one to four prevalent vertebral fractures ( $T_1-L_4$ ). Patients received placebo or oral ibandronate administered either daily (2.5 mg) or intermittently (20 mg every other day for 12 doses every 3 months).

**Results and Conclusions:** After 3 years, the rate of new vertebral fractures was significantly reduced in patients receiving oral daily (4.7%) and intermittent ibandronate (4.9%), relative to placebo (9.6%). Thus, daily and intermittent oral ibandronate significantly reduced the risk of new morphometric vertebral fractures by 62% ( $p = 0.0001$ ) and 50% ( $p = 0.0006$ ), respectively, versus placebo. Both treatment groups also produced a statistically significant relative risk reduction in clinical vertebral fractures (49% and 48% for daily and intermittent ibandronate, respectively). Significant and progressive increases in lumbar spine (6.5%, 5.7%, and 1.3% for daily ibandronate, intermittent ibandronate, and placebo, respectively, at 3 years) and hip BMD, normalization of bone turnover, and significantly less height loss than in the placebo group were also observed for both ibandronate regimens. The overall population was at low risk for osteoporotic fractures. Consequently, the incidence of nonvertebral fractures was similar between the ibandronate and placebo groups after 3 years (9.1%, 8.9%, and 8.2% in the daily, intermittent, and placebo groups, respectively; difference between arms not significant). However, findings from a posthoc analysis showed that the daily regimen reduces the risk of nonvertebral fractures (69%;  $p = 0.012$ ) in a higher risk subgroup (femoral neck BMD T score  $< -3.0$ ). In addition, oral ibandronate was well tolerated. Oral ibandronate, whether administered daily or intermittently with an extended between-dose interval of  $>2$  months, is highly effective in reducing the incidence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. This is the first time that significant fracture efficacy has been prospectively shown with an intermittently administered bisphosphonate in the overall study population of a randomized, controlled clinical trial. Thus, oral ibandronate holds promise as an effective and convenient alternative to current bisphosphonate therapies.

**J Bone Miner Res** 2004;19:1241–1249. Published online on March 29, 2004; doi: 10.1359/JBMR.040325

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, ibandronate, vertebral fracture

\*Other investigators and significant contributors in the BONIV data are listed in the acknowledgments.

Dr Schimmer and Gilbride are employees of Roche Ltd. Dr Husa was an employee of Roche Ltd. Dr Delmas served as a consultant for Roche Ltd. Dr Recker received corporate appointment from Roche Ltd. Dr Recker received funding from Roche Ltd. All other authors have no conflict of interest.

<sup>1</sup>Osteoporosis Research Group, University of Washington, Seattle, Washington, USA; <sup>2</sup>Center for Clinical Trials, Bergen, Norway; <sup>3</sup>Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Denmark; <sup>4</sup>Osteoporosis Research Center, Creighton University, Omaha, Nebraska, USA; <sup>5</sup>CIROB AS, Haugealand, Norway; <sup>6</sup>Oslo Department, Sentrum Röntgen Institut AS, Oslo, Norway; <sup>7</sup>Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, Germany; <sup>8</sup>Levetown, Germany; <sup>9</sup>Hoffmann-La Roche Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom; <sup>10</sup>Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; <sup>11</sup>Department of Rheumatology, Claude Bernard University, INSERM Research Unit 403, Lyon, France.

1241

Review: Zusammenfassung in Form einer verbalen Beschreibung  
Metaanalyse: Zusammenfassung in Form einer komplexen statistischen Auswertung

Evidenzgewinnung in der Medizin



MEDAS Zentralschweiz  
Interdisziplinäre medizinische Gutachterstelle

# Elektronische Datenbanken (PubMed)

The screenshot displays the PubMed website interface. The search query is "Hypertension, Review". The results are sorted by "Most Recent" and show 20 items per page. The first six results are listed below:

- [Lung transplantation: from the procedure to managing patients with lung transplantation.](#)  
1. Hoechter DJ, von Dossow V.  
Curr Opin Anaesthesiol. 2015 Nov 5. [Epub ahead of print]  
PMID: 26545145  
[Similar articles](#)
- [Understanding and treating hypertension in diabetic populations.](#)  
2. Volpe M, Battistoni A, Savio C, Tocci G.  
Cardiovasc Diagn Ther. 2015 Oct 5(5):353-63. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02. Review.  
PMID: 26543822  
[Similar articles](#)
- [Clinical manifestations of sleep apnea.](#)  
3. Stansbury RC, Strollo PJ.  
J Thorac Dis. 2015 Sep;7(9):E298-310. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13. Review.  
PMID: 26543619  
[Similar articles](#)
- [Perspectives in Intraoperative Diagnostics of Human Gliomas.](#)  
4. Tyurikova O, Dembitskaya Y, Yashin K, Mishchenko M, Vedunova M, Medyanik I, Kazantsev V.  
Comput Math Methods Med. 2015;2015:479014. doi: 10.1155/2015/479014. Epub 2015 Oct 12. Review.  
PMID: 26543495  
[Similar articles](#)
- [Development of hypertension in overweight adolescents: a review.](#)  
5. Kelly RK, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M.  
Adolesc Health Med Ther. 2015 Oct 21;6:171-87. doi: 10.2147/AHMT.S55837. eCollection 2015. Review.  
PMID: 26543386  
[Similar articles](#)
- [Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure.](#)  
6. van Veldhuisen DJ, Ruliope LM, Maisel AS, Damman K.  
Eur Heart J. 2015 Nov 4. pii: ehv588. [Epub ahead of print] Review.  
PMID: 26543046  
[Similar articles](#)

The interface also includes a left sidebar with filters (Article types, Text availability, etc.), a top navigation bar, and a right sidebar with additional features like "Results by year" and "Titles with your search terms".

# Wichtiges Zwischenfazit

- Für viele Fragen, die sich in der Versicherungsmedizin anhäufen, stehen keine experimentellen Studien (RCT) zur Verfügung.
- Man muss sich mit einem niedrigeren Grad an Evidenz begnügen.
- Dies betrifft insbesondere Fragen zur Unfallkausalität.
- Es wäre unethisch, Menschen experimentell verunfallen zu lassen um zu sehen, was dabei passiert.

# Warum ist EBM ein sinnvolles Tool?

1. Zur Förderung der Patientensicherheit
2. Damit die zunehmend knapper werdenden Ressourcen möglichst optimal eingesetzt werden
3. Damit möglichst jeder Patient die in der konkreten Situation vernünftigste Therapie erhält
4. Damit nicht jeder Arzt das Rad neu erfinden muss

Evidenzbasierte Medizin = Integration der besten externen Evidenz und der persönlichen Berufserfahrung bei der individuellen Abklärung und Behandlung des Patienten

A large, chaotic pile of various medicine boxes and packaging is scattered across a wooden floor. The boxes are of various colors and sizes, with some clearly labeled with brand names and dosages. Visible labels include 'NIZORAL', 'KLAC 250 mg', 'Sereide 500 Diskus', 'UPSA', 'Rapide 50', 'NYCOMED', 'FUMUCIL 400', 'EUPHONING minor', 'Ibuprofen 400 mg', 'SINGULAR', 'CELEBREX 200mg', 'Dynamil 200', 'Accolate', 'Laxoban', 'ZIT-PROMAX', 'IBSA', and 'CODICONT 60 mg'. The scene is a visual representation of a patient's extensive medication regimen.

***„Sehen Sie, Herr Doktor, all das esse ich  
und ich bin immer noch krank !“***

# Grundlage: Evidenz-basierte Medizin

Je mehr sich der Experte von seinen methodischen Grundlagen **publizierte Forschungsergebnisse** und **eigene Berufserfahrung** entfernt, desto anfechtbarer und unglaubwürdiger wird seine Einschätzung.

# Fragestellung für medizinische Gutachten

- Welche anamnestischen Angaben haben Sie erhoben?
- Welche objektivierbaren Befunde konnten Sie feststellen?
- Welche Diagnosen haben Sie gestellt?
- Welche (physischen und psychischen) funktionellen Defizite liegen vor?
- Welche der gestellten Diagnosen und funktionellen Defizite sind auf das als Unfall anerkannte Ereignis vom... (Datum) zurückzuführen? Welche Rolle spielen unfallfremde Faktoren?
- Wie wirken sich die von Ihnen festgestellten funktionellen Defizite auf die konkrete Arbeit des Versicherten unter Beachtung des mitgelieferten Arbeitsplatzprofils aus?
- Welche Vorgaben müssten idealerweise für einen leidensadaptierten Arbeitsplatz berücksichtigt werden?
- War die bisherige Therapie der Erkrankung(en) angemessen? Können Sie eine Aussage machen zur Compliance? Sehen Sie weitere Therapieoptionen, mit denen der Gesundheitszustand wesentlich gebessert werden könnte?

Jeger J.: Gute Frage – schlechte Frage. Sozialversicherungsrechtstagung 2009. Schriftenreihe Institut IRP-HSG St. Gallen, Band 64 (2010), S. 172-207. Jeger J.: Garbage in – garbage out: Die Kunst der Fragestellung für medizinische Gutachten. Richterzeitung 03.12.2015 [[www.weblaw.ch](http://www.weblaw.ch)]

# So wenig Fragen wie möglich stellen!

Mit zunehmender Anzahl Fragen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der Gutachter bei der Beantwortung mindestens einen relevanten Fehler begeht, der das gesamte Gutachten in seiner Funktion als Beweismittel gefährdet.

6 bis 8 Fragen sollten genügen!



Jeger J.: Gute Frage – schlechte Frage. Sozialversicherungsrechtstagung 2009. Schriftenreihe Institut IRP-HSG St. Gallen, Band 64 (2010), S. 172-207. Jeger J.: Garbage in – garbage out: Die Kunst der Fragestellung für medizinische Gutachten. Richterzeitung 03.12.2015 [[www.weblaw.ch](http://www.weblaw.ch)]

# Übersicht

1. Vorspann
2. Diagnosen und Klassifikationssysteme
3. Die Bedeutung von Modellen
4. Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin
- 5. Verbreitung des medizinischen Wissens**

# Verbreitung des medizinischen Wissens

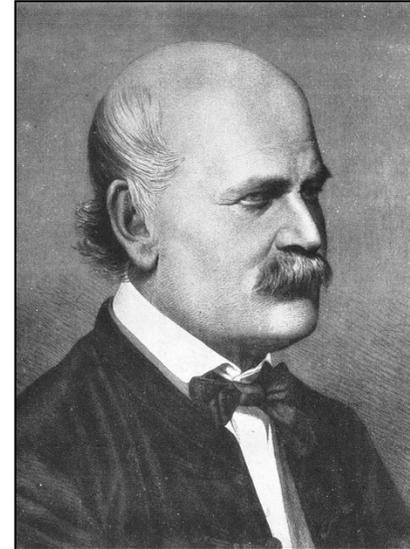
- Ich behalte meine Erfahrungen für mich (komparativer Vorteil)
- Ich tausche mich mit Kollegen aus (Qualitätszirkel)
- Ich publiziere meine Erkenntnisse (akademische Karriere: «Publish or perish!»)
- Verbreitung an Ärztefortbildungen und Kongressen (Cave: Sponsoring!)
- Jemand stellt die publizierten Forschungsergebnisse in Reviews und Metaanalysen zusammen (Grundversorger lesen vorzugsweise Reviews, nicht Originalartikel)
- Fachgesellschaften stellen die publizierte Forschung zusammen und erlassen Leitlinien (Kostenträger und Gerichte beziehen sich gerne auf Leitlinien)

## Probleme:

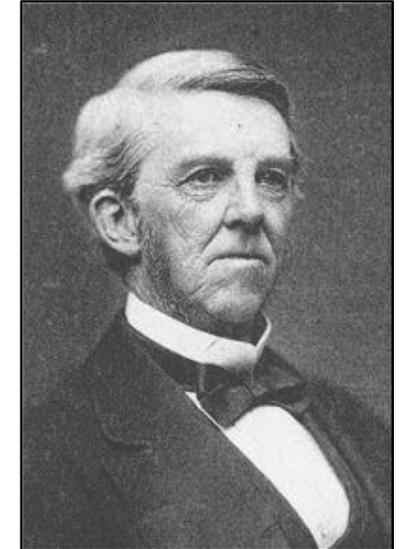
- **Zeitliche Verzögerung** zwischen Forschungsergebnissen und klinischer Anwendung an der Front
- **Selektive Publikation** von «positiven» Resultaten
- **Interessenkonflikte** zwischen Ärzteschaft und Industrie (vgl. Richtlinien der Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW)

# Zeitliche Verzögerung der Anwendung von Wissen

- Kindbettfieber war bis weit ins 19. Jahrhundert die häufigste Ursache für Todesfälle von Wöchnerinnen.
- Verschärfung durch die Einführung grosser Gebäranstalten.
- Erste Infektions-These 1843: Oliver Wendell Holmes
- Forschungen von Ignaz Semmelweis 1847/48: Vergleich von zwei Gebärabteilungen mit und ohne Händewaschen (erste Vergleichsstudie!)
- Publikation erst 1861. Die Ergebnisse wurden lange nicht wahrgenommen: viele unnötige Todesfälle.



Ignaz Semmelweis  
(1818-1865)



O. W. Holmes  
(1809-1894)

# Kleinkinder in der Malerei



«Schlafendes Kind»  
Bernardo Strozzi (1581–1644)



«Neugeborenes Kind»  
Otto Dix (1862-1942)

# Geschichte der Lagerung von Babies

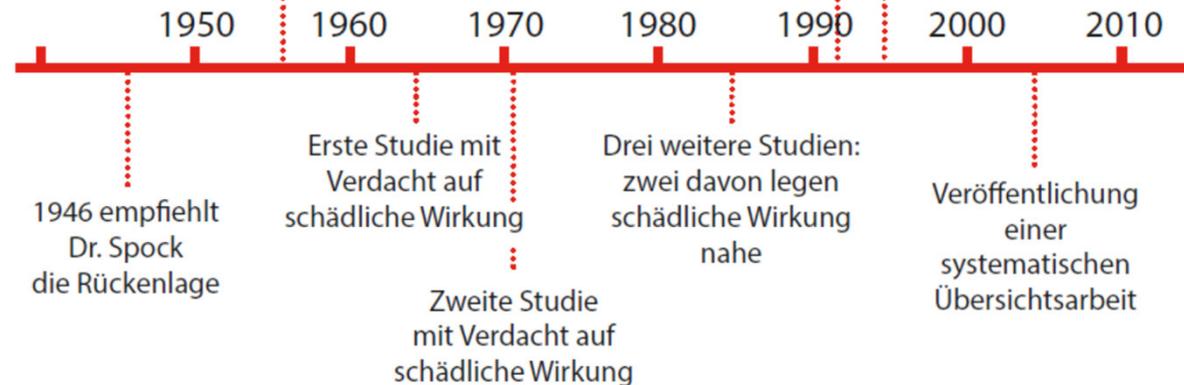


1956 empfiehlt Dr. Spock jetzt die Bauchlage



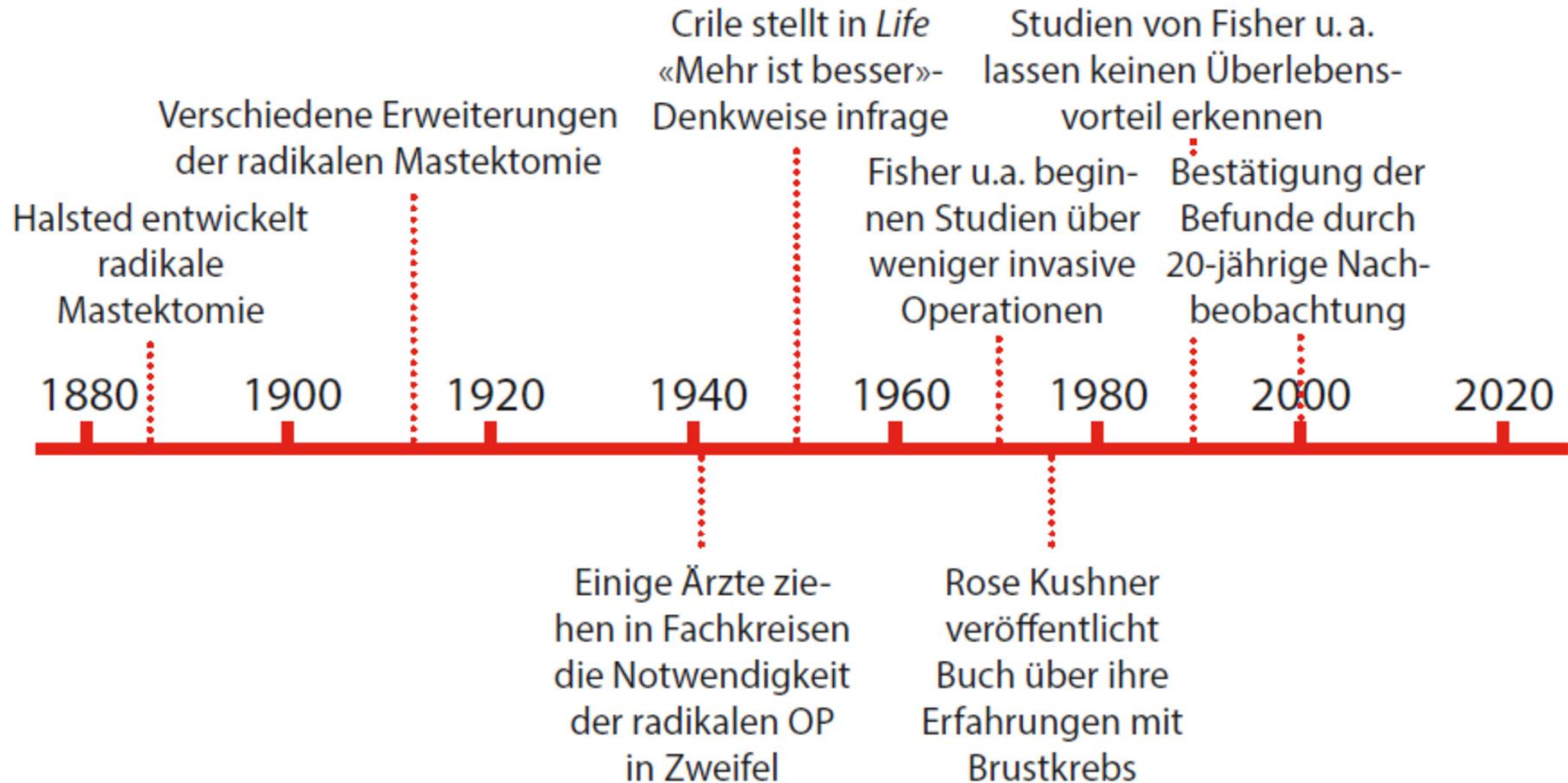
«Wieder gut (auf dem Rücken) schlafen!»-Kampagnen in den USA

in Großbritannien



Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou: Wo ist der Beweis? Huber Verlag (2013), S. 47

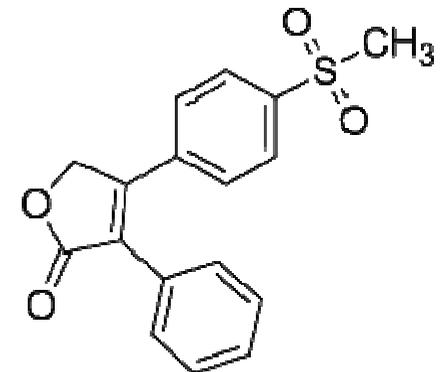
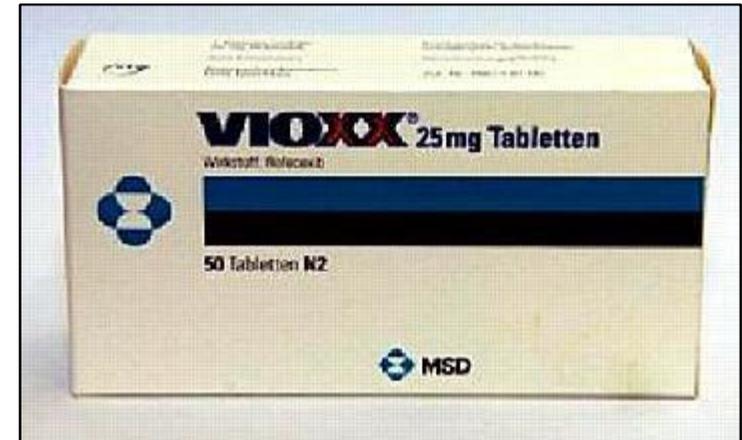
# Geschichte der Behandlung von Brustkrebs



Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou: *Wo ist der Beweis?* Huber Verlag (2013), S. 59

# VIOXX: von der Supernova zum Schreckgespenst

- VIOXX (Rofecoxib, Firma MSD) kam 1999 als besonders magenschonendes Rheumamittel auf den Markt
- Stoffklasse: selektiver COX2-Inhibitor
- Die Werbung war enorm.
- Die Datenlage wurde selektiv analysiert und präsentiert.
- Das Medikament erreichte bald einen Jahresumsatz von 2.5 Milliarden Dollar (sog. Blockbuster).
- Neue Studie führt zum Rückzug wegen Nebenwirkungen am 30.09.2004 (erhöhte Rate von Herzinfarkten).
- Ab 2005 grosse Welle von Schadenersatzforderungen

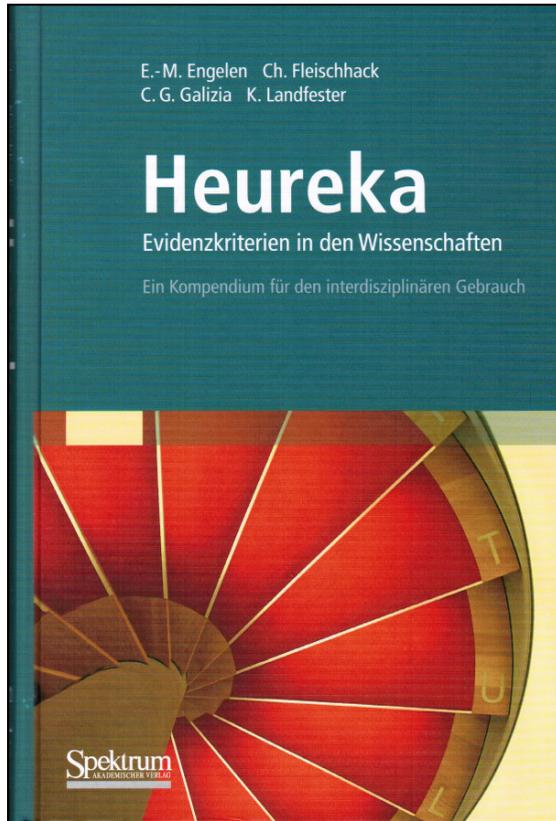


Bombardier C. et al.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N. Engl. J. Med. 2000; 343(21), 1520–1528.

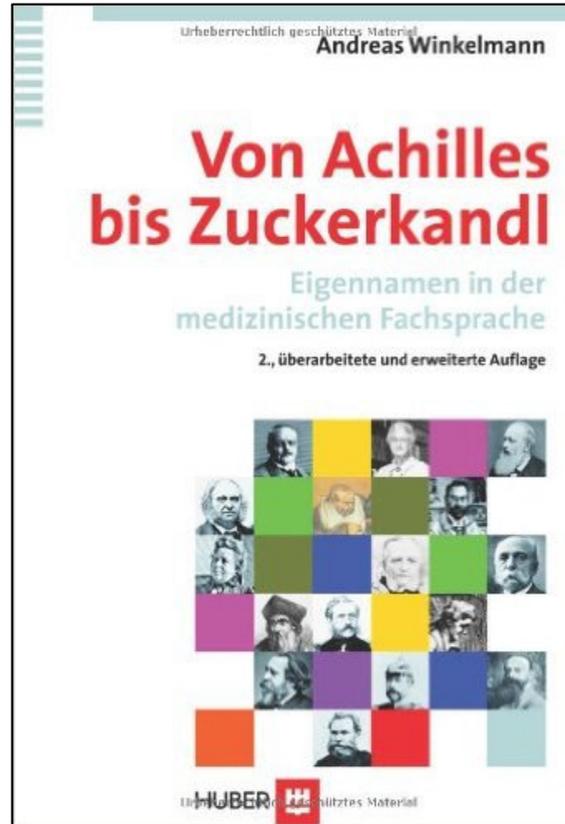
# Was braucht es für die Umsetzung von EBM?

- Bereitschaft, täglich Neues zu lernen
- Bereitschaft, alte Erfahrungen zu überdenken
- Bereitschaft, sich mit Anderen auszutauschen (auch über die eigene Fachdisziplin hinaus!)
- Gute Datenbanken (MEDLINE, EMBASE)
- Niedrigschwelliger Zugang zu medizinischen Datenbanken
- Ausbildung in kritischer Bewertung der Literatur (Critical Appraisal)
- Überzeugungs- und Aufbauarbeit (v.a. in der Versicherungsmedizin)
- Zeit und Ressourcen

# Empfehlenswerte Bücher



Spektrum Akademischer Verlag (2012), Fr. 43.90



Huber Verlag, (2009)  
Fr. 42.00



Huber Verlag (2013)  
Fr. 35.50

A scenic sunset over the ocean. The sun is low on the horizon, creating a bright orange and yellow glow that reflects on the water's surface. The sky is filled with soft, colorful clouds. In the foreground, there are silhouettes of tree branches with green leaves hanging down from the top. The text "BESTEN DANK!" is overlaid in the center of the image in a bold, white, sans-serif font with a slight reflection effect below it.

**BESTEN DANK!**