

Messen, Beurteilen, Analysieren, Forschen – Medizin ohne Raum und Zeit

Gerd Antes/Constanze Wegner/Anette Blümle

Beitrag aus:

Rebscher, Herbert/Kaufmann, Stefan (Hrsg.): Zukunftsmanagement in
Gesundheitssystemen. medhochzwei Verlag. Heidelberg 2018.



Messen, Beurteilen, Analysieren, Forschen – Medizin ohne Raum und Zeit

Gerd Antes/Constanze Wegner/Anette Blümle

	Rn.
Ziel und Aufbau dieses Artikels	1, 2
1 Die Entwicklung der wissenschaftsbasierten Medizin und Gesundheitsversorgung – quantitativ und qualitativ	3 – 16
1.1 Jahrzehnte der Entwicklung hin zu heutigen Strukturen der Durchführung und des Informationsaustausches von patientenorientierten Studien	3 – 6
1.2 Die Globalisierung des Studiengeschehens und die Evidenzgenerierung aus Studienergebnissen als globales System	7 – 11
1.3 Eine Studie ist keine Studie – Blick auf alle Studien durch systematische Übersichtsarbeiten	12 – 16
2 Defizite im Wissenschafts- und Publikationsprozess und Gegenmaßnahmen	17 – 36
2.1 Störungen bei der Kommunikation von Studienergebnissen: Der Disseminationsbias	18 – 21
2.2 Die Inflation an überflüssigen, fehlerhaften und irreführenden systematischen Übersichtsarbeiten	22 – 24
2.3 Aufweichen des Publikationsstandards durch den systematischen Missbrauch der freien Nutzung wissenschaftlicher Literatur: Räuberjournale	25 – 31
2.4 Hinderlich für die globale Wissensintegration: Die Sprachbarriere zwischen dem englischsprachigen Teil der Weltbevölkerung und dem Rest	32 – 36
3 Experiment vs. Beobachtung: Wer erkennt die Wahrheit?	37 – 46
3.1 Vergleichende Interventionsstudien vs. Real World Data und Big Data	37 – 44
3.2 Das Maß aller Dinge: Biaskontrolle und -minimierung	45, 46

	Rn.
4	
Ausblick	47 – 52
Literatur	
Internetquellen	



© Medienzentrum
der Universitätskli-
nik Freiburg

Prof. Dr. rer. nat. Gerd Antes

Jahrgang 1949, Mathematiker und Methodenwissenschaftler am Universitätsklinikum Freiburg und Honorarprofessor an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg. Seit 1997 Direktor von Cochrane Deutschland und bis 2004 Mitglied der Steering Group der Cochrane Collaboration. Er ist Gründungs- und Vorstandsmitglied (2001–2003 als Sprecher) des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin sowie Mitglied in mehreren Beratungsgremien und wissenschaftlichen Beiräten zur systematischen Nutzung von Evidenz in der Forschung und Gesundheitsversorgung. Seit kurzem zu 50 % wissenschaftlicher Vorstand der im Oktober 2017 gegründeten Cochrane Deutschland Stiftung und zu 50 % Direktor des im Januar 2018 gegründeten Instituts für Evidenz in der Medizin der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.



© Constanze Wegner

Constanze Wegner

Jahrgang 1984, Mediendesignerin und Master im Bereich Medien in der Bildung mit Spezialisierung auf E-Learning. Seit 2018 Mitarbeiterin bei der Cochrane Deutschland Stiftung. Der Schwerpunkt ihrer Arbeit liegt in der Aufbereitung und Gestaltung von wissensvermittelnden Medien an medizinisches Fachpublikum und medizinische Laien.



© Medienzentrum
der Universitätskli-
nik Freiburg

Anette Blümle

Jahrgang 1967, Promotion im Bereich Neurobiologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Seit 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Cochrane Deutschland und seit 2018 am Institut für Evidenz in der Medizin, mit Forschungsprojekten zu den Themen Verbreitung von wissenschaftlichen Forschungsergebnissen und deren Transfer in die Anwendung. Weitere Schwerpunktthemen sind Auffindbarkeit und Nutzbarkeit von Forschungsberichten (retrieval bias, language bias) sowie Vollständigkeit und Transparenz der Berichterstattung (publication bias, outcome reporting bias).

Abstract: Die medizinische Forschung und die Gesundheitsversorgung werden zunehmend unabhängiger von Ort und Zeit. Technische Möglichkeiten der globalen Kommunikation machen dies möglich. Für optimale Entscheidungen in der Patientenversorgung muss dafür auch das richtige Wissen zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort sein. Die Ergebnisse klinischer Studien bilden einen Eckpfeiler der Wissensarchitektur für diese Entscheidungen. In den Bänden 6, 8 und 9 dieser Buchreihe wurde die weltweite Erfassung, Synthese und Verteilung von Evidenz aus Studien detailliert beschrieben. Das vorliegende Kapitel zeichnet das globale Bild der Wissensnutzung für Entscheidungen in der Medizin auf der Basis der zurückliegenden Kapitel in aktualisierter Form für 2018. Besondere Aufmerksamkeit erfährt dabei die Frontstellung zwischen der klassischen Kultur klinischer Studien und der Wissensgenerierung unter den Schlagworten Digitalisierung, Big Data und Personalisierter Medizin.

Ziel und Aufbau dieses Artikels

- 1 In Vorgängern dieses Buches in den Jahren 2014 (Band 6)¹, 2016 (Band 8)² und 2017 (Band 9)³ wurde das Zusammenspiel von Gesundheitsforschung durch klinische Studien einerseits und der Anwendung in der Gesundheitsversorgung andererseits aus verschiedenen Perspektiven ausführlich beschrieben. Der vorliegende Artikel spannt den großen Bogen über die drei Kapitel, aktualisiert und ergänzt sie, und stellt die Brennpunkte der heutigen Auseinandersetzungen um den Erkenntnisgewinn aus Daten in den Mittelpunkt. Dafür wird jeweils auf die ausführlichen Beschreibungen von technischen Details, Strukturen und Entwicklungen hin zur heutigen Evidenzbasierung verwiesen (mit Angabe des Bandes und ggf. der Seitenzahl. Die Referenz bezieht sich jeweils auf Beitrag 1 des Bandes). Für die technischen und methodischen Details kann der Leser also in die entsprechenden Kapitel zurückgehen.
- 2 In diesem abschließenden Kapitel geht es vor allem darum, die enormen methodischen Anstrengungen und deren zeitliche Dimension der Entwicklung hin zum heutigen Stadium zu beschreiben. Zudem werden wesentliche Ereignisse und wissenschaftliche Arbeiten ins Gedächtnis zurückgerufen, die eine große Bedeutung für die heutige Diskussion um Erkenntnis aus Daten und die Identifikation von kausalen Zusammenhängen haben. Auf eine Darstellung der dahinter liegen-

1 Antes/Blümle/Lang: Medizinisches Wissen – Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Wissensmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 6). 2014, S. 29–49, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2014> [abgerufen am 14.8.2018].

2 Antes/Kunzweiler/Töws: Das medizinische Dilemma der Prävention – Evidenz, Nutzen, Chancen und Risiken. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Präventionsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 8). 2016, S. 29–44, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2016> [abgerufen am 14.8.2018].

3 Antes/Labonté/Puhl: Chancen und Risiken der Digitalisierung aus der Perspektive „Evidenzbasierter Medizin“. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Digitalisierungsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 9). 2017, S. 29–45, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2017> [abgerufen am 14.8.2018].

den komplexen Details muss hier aus Platzgründen und zugunsten der Verständlichkeit verzichtet werden. Die tragenden Literaturhinweise werden angegeben, auch ohne auf die Arbeiten im Detail einzugehen.

1 Die Entwicklung der wissenschaftsbasierten Medizin und Gesundheitsversorgung – quantitativ und qualitativ

1.1 Jahrzehnte der Entwicklung hin zu heutigen Strukturen der Durchführung und des Informationsaustausches von patientenorientierten Studien

Die Entwicklung der Medizin und der Gesundheitsversorgung hat in den letzten Jahrhunderten und insbesondere seit ca. achtzig Jahren eine bemerkenswerte Veränderung von einer auf Erfahrung gegründeten und bauchgesteuerten Entscheidungswelt hin zu wissenschaftsbasierten Entscheidungsstrukturen gemacht, in denen Ergebnisse aus klinischer Forschung als *eine* Grundlage für Entscheidungen immer unverzichtbarer wurden. Diese Entwicklung war gleichbedeutend mit dem stetig zunehmenden Einfluss von quantitativen Ergebnissen. Während Messungen und die Verarbeitung der Ergebnisse in der Grundlagenforschung im Labor oder bei Tierversuchen Normalität waren, wurde auch die versorgungsnahen Bereiche, speziell Diagnostik und Therapie, in immer stärkerem Maße von quantitativer Forschung durchdrungen. 3

Als Beginn dieser Neuzeit werden verschiedene Ereignisse und Zeiten genannt, von denen eins die vermutlich größte Auswirkung hatte: Ronald A. Fisher stellte in seinem Buch *Design of Experiments* (1935) das Konzept der Randomisierung vor. Heute eher überraschend klingend – angesichts der Medienpräsenz von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu verschiedensten Fragestellungen in der Medizin – wurde diese Methodik Anfang des 20. Jahrhunderts vor allem in der Landwirtschaft entwickelt und vorangetrieben. Die Medizin übernahm diese methodischen Pionierarbeiten erst etliche Jahre später. Als historisches Ereignis wird die sogenannte „Salk polio vaccine field trials of 1954“-Studie⁴ als Startpunkt der modernen Zeit der vergleichenden medizinischen Studien genannt. In ihr wurden über 600.000 Kinder randomisiert mit einem neuen Impfstoff gegen Kinderlähmung oder mit Placebo behandelt. Die Studie zeigte eine hohe Überlegenheit des Impfstoffs gegenüber der Scheinbehandlung. 4

Diesem stark wachsenden Bereich experimenteller Studien wurde auch seinerzeit schon gegenübergestellt, welche Forderungen an Beobachtungsstudien gestellt 5

4 Francis: Evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine field trial: Further studies of results determining the effectiveness of poliomyelitis vaccine (salk) in preventing paralytic poliomyelitis. In: *Journal of the American Medical Association*. 158(14)/1955, S. 1266–1270; Schumacher/Schulgen-Kristiansen: *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. 2008.

werden müssen, um auch an deren Ergebnissen auf Kausalität schließen zu lassen. Sir Bradford Hill veröffentlichte 1964 seine Bradford Hill Criteria (auch als Hill's criteria for causation bezeichnet), die aus neun Forderungen bestanden, die erfüllt werden müssen, damit Vertrauen in die Ergebnisse gerechtfertigt ist.⁵ Die vielfach als Erfindung der heutigen Zeit erscheinende Auseinandersetzung um die geeigneten Studiendesigns für den Beleg der Kausalität von Einflussfaktoren wurde tatsächlich bereits vor über 50 Jahren mit beeindruckender wissenschaftlicher Qualität bearbeitet.

- 6 Zeitgleich zu diesen inhaltlichen Fragestellungen gab es auch auf der Seite der Informationsverarbeitung epochale Änderungen. 1964 wurde von der US National Library of Health der bereits seit 1879 veröffentlichte *Index Medicus* in eine elektronische Form überführt. Das war tatsächlich einer der ersten entscheidenden Schritte hin zur Digitalisierung des Literatursuchsystems. Dieses neue System konnte zuerst nur von anderen Bibliotheken für die Literaturrecherche benutzt werden. Angesichts der zunehmenden Verfügbarkeit des Internets wurde Medline 1996 für die Öffentlichkeit zugänglich und mit einer Suchmaschine unter der Bezeichnung PubMed nutzbar gemacht. Von der ersten elektronischen Version in den 1960er Jahren bis zum heute noch gewohnten Format und der dahinterliegenden Struktur hat es also ca. drei Jahrzehnte Entwicklungsarbeit gebraucht. Bzgl. der methodischen Entwicklung lässt sich noch hinzufügen, dass „Randomized controlled trial“ und „Systematic Review“ als strukturelle Merkmale 1991 und 2001 eingeführt wurden. Heute ist PubMed für die meisten Mediziner und für wohl alle Gesundheitswissenschaftler eine routinemäßig genutzte Ressource für das Auffinden und die Nutzung wissenschaftlicher Literatur in der Medizin.

1.2 Die Globalisierung des Studiengeschehens und die Evidenzgenerierung aus Studienergebnissen als globales System

- 7 Die in Abschnitt 1.1 dargestellten Anfänge und die Entwicklung der geeigneten Methodik und der dafür notwendigen Werkzeuge geschah an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten einerseits unkoordiniert und aus scheinbar unterschiedlicher Motivation heraus. Andererseits wurden Entwicklungen an unterschiedlichen Orten fast gleichzeitig eingeleitet, weil die Zeit einfach reif war. Welche gemeinsamen Ursachen und Faktoren dahinter lagen, wurde erst mit einigen Jahren Abstand offensichtlich.
- 8 Ein augenfälliges Beispiel dafür ist der sehr zeitnahe Beginn der evidenzbasierten Medizin (EbM) an der McMaster Universität in Hamilton, Kanada (1968) einerseits, sowie der erste Schritt in Richtung der zwei Jahrzehnte später gegründeten Cochrane Collaboration in Großbritannien (1971) andererseits. Ersteres war Teil einer Umstrukturierung der medizinischen Ausbildung in enger Verbindung mit

⁵ Hill: The Environment and Disease: Association or Causation? In: Proceedings of the Royal Society of Medicine. 58(5)/1965, S. 295–300.

der Entwicklung des problemorientierten Lernens, initiiert durch den nordamerikanischen Internisten David Sackett. Letzteres wurde angestoßen durch Archie Cochranes Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“⁶, in dem Cochrane die Überprüfung aller medizinischen Interventionen durch randomisierte kontrollierte Studien forderte. Dieses Buch war das Ergebnis einer sehr bewegten Entwicklung, in der Archie Cochrane freiwillig im spanischen Bürgerkrieg, und später in deutscher Kriegsgefangenschaft, ärztlich tätig war. In dieser Zeit wuchs die Neugier, Beobachtungen im ärztlichen Alltag wissenschaftlich zu untersuchen. Das führte ihn immer weiter zur Epidemiologie und letztlich zu seiner Forderung, die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen durch geplante, experimentelle Studien zu belegen.⁷

Zusammengeführt wurden beide Entwicklungsstränge 1992 durch die Gründung des ersten nationalen Cochrane Zentrums in Oxford, Großbritannien, aus dem schon im darauffolgenden Jahr mit der Cochrane Collaboration eine weltumspannende Organisation wurde. Ein Jahr später erhielt David Sackett eine Professur in Oxford und wurde Gründungsdirektor des Centre for Evidence-Based Medicine des National Health Service an der Universität Oxford. Es gab jedoch eine frühe, kaum bekannte Verbindung. Der in Abschnitt 1.1 genannte Autor und Biostatistiker Bradford Hill war einer der ganz großen Pioniere der Methodik klinischer Studien. Sein Aufruf – ähnlich dem Buch von Cochrane – rief jedoch auf Seiten der klinischen Medizin auch Kritik hervor durch die Befürchtung, dass die Medizin auf dem Wege zu purer Zahlenspielerei (number crunching) verkomme. Die Kliniker zeigten ein viele Jahre andauerndes Misstrauen gegenüber klinischer Studien und der Orientierung an deren Ergebnissen. Diese Frontstellung wurde jedoch zunehmend durch einzelne Kliniker aufgebrochen, früh und radikal durch David Sackett, seines Zeichens Internist in den USA. Er erkannte das Potential, das darin auch gerade für die Gesundheitsversorgung enthalten war, und führte eine rigide methodische Fundierung und eine daran orientierte Studien- und Versorgungspraxis in McMaster zusammen⁸.

Wie in Band 8 ausführlich beschrieben, wurde – ausgehend vom klinischen Problem – der Zugang zu Studienergebnissen gesucht, um daraus Entscheidungshilfen für Diagnostik und Therapie abzuleiten. Dieser Zugang wurde in den 1970 und 80er Jahren unter dem Namen Klinische Epidemiologie systematisch entwickelt. Die in 1.2 beschriebenen logistischen und methodischen Fortschritte und die elektronischen Such- und Zugriffsmöglichkeiten gingen Hand in Hand mit den durch Sackett und Cochrane angestoßenen Entwicklungen.

6 Cochrane: Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London ed. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

7 Bosch/Molas: Archie Cochrane: Back to the front. 2003.

8 The Telegraph: David Sackett, physician – obituary. Pioneer of evidence-based medicine who showed aspirin has health benefits. 2015. Online: <https://www.telegraph.co.uk/news/obituaries/11630337/David-Sackett-physician-obituary.html> [abgerufen am 14.8.2018].

der Entwicklung des problemorientierten Lernens, initiiert durch den nordamerikanischen Internisten David Sackett. Letzteres wurde angestoßen durch Archie Cochranes Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“⁶, in dem Cochrane die Überprüfung aller medizinischen Interventionen durch randomisierte kontrollierte Studien forderte. Dieses Buch war das Ergebnis einer sehr bewegten Entwicklung, in der Archie Cochrane freiwillig im spanischen Bürgerkrieg, und später in deutscher Kriegsgefangenschaft, ärztlich tätig war. In dieser Zeit wuchs die Neugier, Beobachtungen im ärztlichen Alltag wissenschaftlich zu untersuchen. Das führte ihn immer weiter zur Epidemiologie und letztlich zu seiner Forderung, die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen durch geplante, experimentelle Studien zu belegen.⁷

Zusammengeführt wurden beide Entwicklungsstränge 1992 durch die Gründung des ersten nationalen Cochrane Zentrums in Oxford, Großbritannien, aus dem schon im darauffolgenden Jahr mit der Cochrane Collaboration eine weltumspannende Organisation wurde. Ein Jahr später erhielt David Sackett eine Professur in Oxford und wurde Gründungsdirektor des Centre for Evidence-Based Medicine des National Health Service an der Universität Oxford. Es gab jedoch eine frühe, kaum bekannte Verbindung. Der in Abschnitt 1.1 genannte Autor und Biostatistiker Bradford Hill war einer der ganz großen Pioniere der Methodik klinischer Studien. Sein Aufruf – ähnlich dem Buch von Cochrane – rief jedoch auf Seiten der klinischen Medizin auch Kritik hervor durch die Befürchtung, dass die Medizin auf dem Wege zu purer Zahlenspielerei (number crunching) verkomme. Die Kliniker zeigten ein viele Jahre andauerndes Misstrauen gegenüber klinischer Studien und der Orientierung an deren Ergebnissen. Diese Frontstellung wurde jedoch zunehmend durch einzelne Kliniker aufgebrochen, früh und radikal durch David Sackett, seines Zeichens Internist in den USA. Er erkannte das Potential, das darin auch gerade für die Gesundheitsversorgung enthalten war, und führte eine rigide methodische Fundierung und eine daran orientierte Studien- und Versorgungspraxis in McMaster zusammen⁸.

Wie in Band 8 ausführlich beschrieben, wurde – ausgehend vom klinischen Problem – der Zugang zu Studienergebnissen gesucht, um daraus Entscheidungshilfen für Diagnostik und Therapie abzuleiten. Dieser Zugang wurde in den 1970 und 80er Jahren unter dem Namen Klinische Epidemiologie systematisch entwickelt. Die in 1.2 beschriebenen logistischen und methodischen Fortschritte und die elektronischen Such- und Zugriffsmöglichkeiten gingen Hand in Hand mit den durch Sackett und Cochrane angestoßenen Entwicklungen.

6 Cochrane: Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London ed. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

7 Bosch/Molas: Archie Cochrane: Back to the front. 2003.

8 The Telegraph: David Sackett, physician – obituary. Pioneer of evidence-based medicine who showed aspirin has health benefits. 2015. Online: <https://www.telegraph.co.uk/news/obituaries/11630337/David-Sackett-physician-obituary.html> [abgerufen am 14.8.2018].

- 11 Die Beschreibung der Impulse auf Hamilton und Oxford zu fokussieren, dient der Deutlichkeit, heißt jedoch nicht, dass an etlichen anderen Orten nicht auch eine Fülle von relevanten Beiträgen zu dieser Entwicklung beigetragen wurde. Zu nennen sind vor allem Neuseeland, Australien, die skandinavischen Länder und die Niederlande, während von den USA zwar gerade in methodischer Hinsicht sehr einflussreiche Aktivitäten ausgingen, sie jedoch bzgl. der Globalisierung der Strukturen immer eine Sonderrolle innehatte.

1.3 Eine Studie ist keine Studie – Blick auf alle Studien durch systematische Übersichtsarbeiten

- 12 Die stetige Zunahme randomisierter kontrollierter Studien (siehe Beschreibung in Band 6) hat sich bis heute fortgesetzt. Der leicht messbare Zuwachs in Medline betrug für 2017 22.508 RCTs (Suche am 13.08.2018 in PubMed nach randomized controlled trial[pt]). Genau so hat sich die Methodik und die praktische Umsetzung der Zusammenfassung von Studienergebnissen in systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews) weiter etabliert (siehe Band 6).⁹ Neben der Intensivierung in der Medizin hat sich die Entwicklung auch in anderen fachlichen Zusammenhängen beschleunigt. Ein sichtbares Zeichen dafür war der Global Evidence Summit im September 2017 in Cape Town. Die fünf teilnehmenden Organisationen waren neben Cochrane (www.cochrane.org) die Campbell Collaboration (www.campbell.org) mit Themen aus den Sozial- und Bildungswissenschaften, das Joanna Briggs Institute (www.joannabriggs.org) für die Pflegewissenschaften, das Guideline International Network (www.g-i-n.net) für die Gestaltung klinischer Leitlinien sowie die International Society for Evidence-based Health Care (www.isehc.net).
- 13 Im Gegensatz zu der weiterhin gleichmäßigen Zunahme der Durchführung randomisierter kontrollierter Studien ist bei den systematischen Übersichtsarbeiten ein weit überproportionales Ansteigen zu beobachten (zu den Gründen dafür siehe Abschnitt 2.2). Dieses beschleunigte Wachstum findet größtenteils außerhalb von Cochrane statt, so dass der Anteil von Cochrane Systematic Reviews an der Gesamtmenge der produzierten Reviews weiter abnimmt und gegenwärtig nur noch bei ca. 10 % liegt. Für den Überblick auf das gesamte Spektrum bieten sich zwei Angebote an, die sich in zwei Eigenschaften fundamental unterscheiden.
- 14 Einmal bietet die in Santiago de Chile beheimatete Foundation Epistemonikos (www.epistemonikos.org) gegenwärtig 150.000 systematische Übersichtsarbeiten auf der gleichnamigen Datenbank an. Erwähnenswert sind dabei zwei Besonderheiten. Einmal führte die Betroffenheit in einem nichtenglischsprachigen Land

⁹ Antes/Küllenberg de Gaudry: Evidenz aus Studien als Grundlage für informierte Entscheidungen. In: Chirurgenmagazin BAO Depesche 4(15)/2017 – November 2017(86), S. 48–51; Clarke/Chalmers: Reflections on the history of systematic reviews. *BMJ evidence-based medicine*. 2018.

dazu, die Sprachbarriere ernst zu nehmen und Übersetzungen in neun Sprachen einzubauen. Über die Qualität der Suche kann von den Autoren dieses Artikels gegenwärtig nichts gesagt werden. Die Schwierigkeiten bei Datenbanksuchen in verschiedenen Sprachen sind beträchtlich und sollten auch hier berücksichtigt werden, wenn diese Quelle professionell benutzt wird. Zum Zweiten haben die Epistemonikos Foundation und Cochrane 2016 eine Kooperation vereinbart und damit die Voraussetzungen geschaffen, dass die Datenbanken gegenseitig bei Suchen berücksichtigt werden. Damit ist die Möglichkeit gegeben, ohne technischen Aufwand weit über die Cochrane Reviews (7335 Reviews und 1921 Protocols)¹⁰ in die Welt der Nicht-Cochrane-Reviews hinauszugehen. Die Datenbank Epistemonikos unterscheidet sich grundsätzlich von der Cochrane Library in zwei Eigenschaften: Die Datenbank ist frei nutzbar (allerdings nur bei Open Access-Texten) und die Qualität der enthaltenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde nicht bewertet.

Der andere Anbieter ist die private Firma Kleijnen Systematic Reviews Ltd (KSR) in York in Großbritannien, die durch den Besitzer Jos Kleijnen und die Mitarbeiter eine Qualifikation aufweist, die sie mit vielen Universitätsinstituten in diesem Themenfeld vergleichbar macht und für die auftragsgemäße Durchführung von Systematic Reviews genutzt wird¹¹. Daneben bietet KSR die wohl größte Datenbank mit Systematic Reviews an, die zum Teil nach einem einheitlichen Bewertungsverfahren eine Qualitätsnote bzgl. der Verzerrungsgefahr (Risk-of-Bias siehe Band 6) erhalten haben.¹² Dieser Aufwand ist mit ein Grund, dass die Nutzung kostenpflichtig ist. Doch selbst mit Finanzierung ist es bei über 19.000 neuen Einträgen pro Jahr nicht möglich, die Qualitätsbewertung ausnahmslos durchzuführen, so dass ein großer Teil der Inhalte nur ohne Bewertung geliefert werden kann. Diese Lücke kann individuell durch eine kostenpflichtige Fast-Track-Bewertung geschlossen werden, die durch den Nutzer beauftragt wird¹³.

Die genannten Zahlen zeigen eine Dimension, die dem durchschnittlichen Nutzer aus der Gesundheitsversorgung und selbst aus der Gesundheitsforschung überwältigend und verwirrend erscheinen muss. Wo Epistemonikos einen Bestand von 150.000 Arbeiten angibt, lautet diese Zahl für KSR 81.910 Einträge (03.08.2018, persönliche Kommunikation). Die Erklärung liegt in den unterschiedlichen Startpunkten: Während Epistemonikos schon Arbeiten von 2006 bis 2009 aufweist, begann KSR erst 2010. Die heute angestrebte Vollständigkeit wurde von KSR jedoch erst ab 2015 mit vollem Einsatz zu realisieren versucht. Das unvermeidliche und berechtigte Gefühl von Unsicherheit angesichts dieser Wissenswelt macht

10 Cochrane: Online: <https://www.cochrane.org/search/site/?adv=1> [abgerufen am 16.8.2018].

11 Kleijnen Systematic Reviews Ltd. Online: <http://www.systematic-reviews.com> [abgerufen am 14.8.2018].

12 Kleijnen: What's up, doc? The latest news on finding reviews. In: JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. 16(6)/2018, S. 1284–1285.

13 KSR Evidence. About Us. Online: <https://ksrevidence.com/home/about> [abgerufen am 16.8.2018].

empfehlenswert, bei Projekten mit diesen Angeboten professionelle Unterstützung bei Bibliothekaren oder Suchexperten anzustreben.

2 Defizite im Wissenschafts- und Publikationsprozess und Gegenmaßnahmen

- 17 Dem in Band 6 und 9 ausführlich beschriebenen globalen Austausch von Studien stehen mächtige Barrieren im Wege, die die Erkenntnisse und Empfehlungen aus Studienergebnissen teils massiv verzerren. Während das grundsätzlich ein Problem von Wissenschaft und Forschung ist und für alle Fachbereiche gilt, ist die Situation in der Medizin ernsthafter. Hier können falsche Aussagen unmittelbar in diagnostische Verfahren oder auch Therapieentscheidungen einfließen und damit gleichbedeutend mit vermeidbaren Krankheiten oder Tod sein. Aus diesen Gründen werden hier die wichtigsten dieser mächtigen Feinde einer effizienten Wissenskommunikation noch einmal charakterisiert und aktualisiert.

2.1 Störungen bei der Kommunikation von Studienergebnissen: Der Disseminationsbias

- 18 Bereits in Band 6 (S. 43ff) ausführlich unter der Bezeichnung Publikationsbias beschrieben, wird hier der allgemeinere Begriff Disseminationsbias benutzt. Der Grund liegt darin, dass sich die klassische Nichtpublikation auf die gesamte Studie bezog, was ursprünglich auch als Schubladenproblem (file-drawer problem) bezeichnet wurde. 50 % der Studien gelangten nie in die Öffentlichkeit, da die Studienberichte in der Schublade blieben. Tatsächlich ist das völlige Verschwinden von Studien nur ein Teil des Problems. Die unvollständige oder verfälschende Berichterstattung der Studienergebnisse innerhalb realisierter Publikationen ist gleichermaßen schädlich, jedoch schwieriger zu erkennen und zu beheben.
- 19 Die Aussage in Band 6, dass die eingeleiteten Gegenmaßnahmen nicht wie gewünscht greifen, muss auch vier Jahre später an dieser Stelle wiederholt werden. Es ist ganz einfach nüchtern festzustellen, dass die finanziellen, karrierefördernden und institutionellen Interessen weiterhin dafür sorgen, dass die Nichtpublikation wie eine Naturkonstante in vielen Zusammenhängen bei den bekannten 50 % steht und auch dort, wo die Zahlen etwas günstiger aussehen, die anzustrebende Vollständigkeit bei der Registrierung in weiter Ferne liegt.
- 20 Als Indikatoren für den Fortschritt auf dem Weg zur notwendigen Transparenz durch vollständige Publikation seien hier zwei Schlüsselstellen genannt. Einmal soll das Portal der WHO-Plattform¹⁴ für die Registrierung klinischer Studien die Möglichkeit bieten, durch den Besuch einer Stelle alle in nationalen Registern

14 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). The ICTRP Search Portal. Online: <http://www.who.int/ictrp/search/en> [abgerufen am 14.8.2018].

erfassten Studien zu sehen und damit ein vollständiges Bild des weltweiten Studiengeschehens zu erhalten. Abgesehen davon, dass das Portal nicht mehr zeigen kann als die unvollständige Erfassung in den nationalen Registern, ist die Nutzerfreundlichkeit der Plattform aus diversen Gründen auch heute noch ein ernsthaftes Hindernis für einen effektiven Gebrauch (keine Publikation, nur persönliche Kommunikation).

Die zweite Referenzstelle ist das Register der USA an der U. S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Dieses Register überragt alle anderen nationalen Register bei weitem in Quantität und Qualität. Es hat bessere Bedingungen, da seit dem sogenannten Food and Drug Administration Amendments Act von 2007 eine gesetzliche Forderung nach Registrierung und Publikation besteht. Das dortige Register ist das einzige Register, das nicht aus den Augen verliert, dass die Registrierung nicht Selbstzweck ist, sondern vor allem ein Hilfsmittel, das letztlich die Publikationsrate erhöhen soll. Aus diesem Grund hat das Register eine Erweiterung seiner Funktion, in dem die quantitativen Ergebnisse einer Studie dort als Teil des Registereintrags veröffentlicht werden. Die Voraussetzungen dafür sind durch eine Reihe von administrativen Vorgaben geschaffen worden. Der Erfolg dieser Maßnahmen wird systematisch monitoriert und wurde im Februar 2018 mit besonderer Betonung darauf publiziert, dass dieser Zeitpunkt elf Jahre nach der Einführung der Forderung nach Registrierung durch die Herausgeber der internationalen Zeitschriften (ICMJE.org) liegt.¹⁵ Die Fülle an Zahlenmaterial und Details lässt sich am besten durch den abschließenden Satz der Zusammenfassung beschreiben: „*These findings suggest that, while the TRS (Trial reporting system) is largely moving towards goals, key stakeholders need to do more in the next decade.*“¹⁶ Diese Zeiträume zeigen, dass die Forderung nach Transparenz leicht aufgestellt ist, das Erreichen jedoch ein zähes Ringen und langsamen Fortschritt bedeutet. Diese Barrieren selbst bei einem prinzipiell einfach zu lösenden Problem wie der Registrierung und Publikation zeigen, warum es bei den anderen Herausforderungen in diesem Abschnitt noch düsterer aussieht.

2.2 Die Inflation an überflüssigen, fehlerhaften und irreführenden systematischen Übersichtsarbeiten

Ein besonders markantes Beispiel dafür, wie ein international abgestimmtes und global akzeptiertes Konzept wie die Wissenssynthese durch Systematic Reviews von Studien unterlaufen und von innen heraus ausgehöhlt werden kann, zeigt sich geradezu lehrbuchhaft beim Mengenwachstum der Systematic Reviews und Metaanalysen. In Band 6 (S. 44) wird die Zunahme der leicht in Medline auffindbaren RCTs graphisch bis 2013 dargestellt. Das Wachstum hat sich bis heute in optisch

15 Zarin/Tse/Williams/Rajakannan: The Status of Trial Registration Eleven Years after the ICMJE Policy. In: N Engl J Med. 376(4)/2017, S. 383–391.

16 Zarin/Tse/Williams/Rajakannan: The Status of Trial Registration Eleven Years after the ICMJE Policy. In: N Engl J Med. 376(4)/2017, S. 383–391.

nicht unterscheidbarer Form fortgesetzt. Oberflächlich betrachtet, lässt sich der Verlauf als linear bis leicht beschleunigt charakterisieren.

- 23 Ganz anders sieht die entsprechende Darstellung für die systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen aus, wie in Abbildung 1 ersichtlich ist. Dort gibt es gerade in den letzten Jahren eine stark beschleunigte Zunahme. Welche Konsequenzen diese Entwicklung hat, ist auch ohne detaillierte Analyse sofort klar. Da allen vermehrt entstehenden Systematic Reviews nur die gleiche Anzahl Studien zur Verfügung steht, entstehen zwangsläufig mehr Reviews zu gleichen Fragestellungen. Auch bei gleicher Methodik unterscheidet sich zwangsläufig auch die Auswahl der eingeschlossenen Studien. Damit ist das ursprünglich besonders von Cochrane verfolgte Ziel, für klinische Fragestellungen Entscheidungsunterstützung durch nach hohen Qualitätsstandards durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten zu erhalten, ad absurdum geführt. Der Nutzer wird, wie zu früheren Zeiten durch eine erschlagende Fülle von Studien, nun durch mehrere Übersichtsarbeiten zur gleichen Problemstellung überfordert, jetzt jedoch auf der Meta-Ebene.

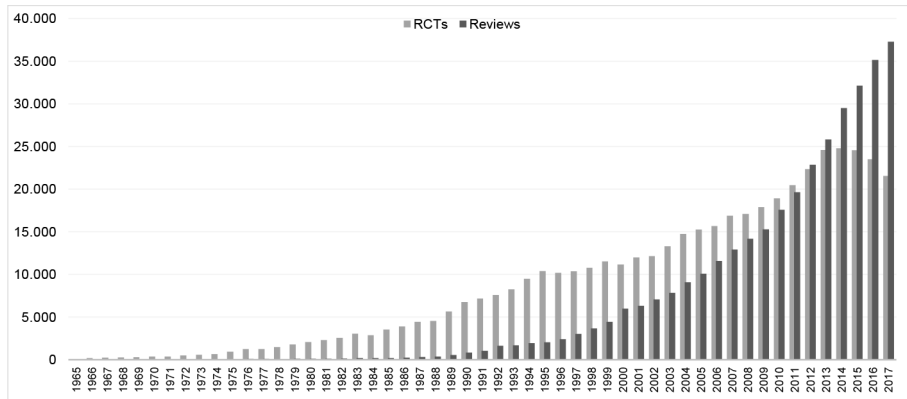


Abb. 1: Anzahl der in Medline (PubMed) identifizierten Literaturangaben zu RCTs von 1965 bis 2017

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf www.Pubmed.gov (Suche: randomized controlled trial [pt] und Reviews (Suche: systematic[sb]) [abgerufen am 14.8.2018].

- 24 Diese Fehlentwicklung ist qualitativ einfach und plausibel darzustellen. Eine in die Tiefe gehende detaillierte Analyse ist eine typische Aufgabe für die sogenannte Meta-Forschung, die sich mit solchen Phänomenen wie den globalen Strömen des Wissensaustausches beschäftigt. Eine umfangreiche Arbeit dazu wurde von J. Ioannidis 2016 erstellt. Sie zeigt die Zahlen der gegenwärtigen Massenproduktion von überflüssigen, fehlinformierenden und interessenkonfliktbehafteten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen.¹⁷ In dieser Arbeit wird das

¹⁷ Ioannidis: The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. In: The Milbank quarterly. 94(3)/2016, S. 485–514.

geradezu explosionsartige Anwachsen von Reviews gegenüber der Zunahme aller Medline-Einträge durch den jährlichen prozentualen Zuwachs belegt. Die treibenden Kräfte sind die leichte Publizierbarkeit und damit einfach zu erwerbende akademische Meriten, dahinter stehende falsche Belohnungssysteme für einzelne Wissenschaftler und Institutionen und die gezielte Unterstützung von Marketing. Ioannidis betont den Schaden durch solche Arbeiten, da sie auch bei mangelhafter Qualität aufgrund des hohen Ansehens dieses Studientyps eine überdurchschnittliche Wahrnehmung erfahren. Er fordert vor allem eine bessere Integration der Primärproduktion von Evidenz durch Studien und der Zusammenfassung durch Reviews, wie sie auch an anderen Stellen als Research in Context gefordert wird und z. B. in der Zeitschrift *The Lancet* in den Autoren- und Gutachterrichtlinien verankert ist.¹⁸

2.3 Aufweichen des Publikationsstandards durch den systematischen Missbrauch der freien Nutzung wissenschaftlicher Literatur: Räuberjournale

Systematische Übersichtsarbeiten sind extrem von der Qualität der Literatur abhängig, wenn sie literaturbasiert durchgeführt werden, wie u. a. fast alle Cochrane Reviews. Diese Qualität wird gegenwärtig untergraben und massiv bedroht, da die tiefgehenden ökonomischen Umstrukturierungen in der wissenschaftlichen Publikationswelt seit ein paar Jahren systematisch missbraucht werden. Während in der alten Welt Manuskripte mit Copyright an die Zeitschriften gingen und diese dann von Bibliotheken oder Einzelpersonen zu hohen Preisen abonniert werden mussten, wird unter dem Schlagwort Open Access die finanzielle Belastung auf den Artikeleinreichenden verlagert. Die Publikationskosten für Originalartikel liegen z. B. bei PLoS zwischen 1495 und 2900 \$.¹⁹ 25

Früher konnte der Arme nicht lesen, heute kann der Arme nicht publizieren. Im Abonnement-Modell waren bei den großen Zeitschriften extrem hohe Ablehnungsraten (über 92 %) als Qualitätsgarant und Begründung für die hohen Preise notwendig. Bei der Bezahlung durch die Autoren wird auch eine Begutachtung durch Peer Review durchgeführt, nur sind hier die Verhältnisse auf den Kopf gestellt. Hohe Ablehnungsraten werden nicht mehr belohnt, während eine Absenkung der Qualitätsstandards zu höherer Annahmerate und damit mehr Umsatz führt. 26

Diese finanzielle Verlockung führte schleichend seit ca. 2008 zur Entstehung neuer Zeitschriften, die durch niedrigere Autorengelühren in den Markt eindrin- 27

18 Clark/Horton. Putting research into context – revisited. In: *Lancet*. 376(9734)/2010, S. 10–11; Clarke/Hopewell: Many reports of randomised trials still don't begin or end with a systematic review of the relevant evidence. In: *J Bahrain Med Soc*. 24/2013, S. 145–148.

19 Fiala/Diamandis: The emerging landscape of scientific publishing. In: *Clinical biochemistry*. 50(12)/2017, S. 651–655.

gen wollten. Die weitere Entwicklung war vorhersagbar: In der Abwärtsschraube der Publikationsgebühren blieb die Qualität auf der Strecke. Nach langsamem Beginn haben die letzten fünf Jahre eine unübersehbare Flut von neuen Zeitschriften (Predatory Journals; Räuberzeitschriften, Beuteverlage) geschaffen, die mit oft krimineller Energie durch Täuschung von Autoren und Lesern erheblichen Schaden in der Publikations- und Wissenschaftswelt anrichten²⁰. Täglich mehrere E-Mails mit der Aufforderung zur Publikation bei der eigenen Zeitschrift sind heute Normalität für jeden Wissenschaftler. Plumpste Sprache, Rabatte bis hin zum Nulltarif bei sofortiger Einreichung eines Manuskripts und Wiederholung des Anschreibens bei Nichtreaktion haben hier ein Klima geschaffen, das in den sprachlichen Formulierungen sehr nah bei der „Geiz-ist-geil“ Werbung von den Billig-Supermärkten liegt.

- 28 Umso erstaunlicher ist, dass durch eine breit angelegte Recherche vom Norddeutschen und Westdeutschen Rundfunk sowie der Süddeutschen Zeitung im Juli 2018 ca. 5.000 deutsche Wissenschaftler aus einem breiten Spektrum von Universitäten bis hin zu Großforschungseinrichtungen identifiziert wurden, die in solchen Räuberzeitschriften publiziert oder auch ähnlich gestaltete Konferenzen besucht haben. Trotz der inzwischen jahrelangen Existenz dieser Halbwelt wird als Begründung meistens das Nichterkennen des Charakters dieser Zeitschriften genannt.
- 29 Untrennbar mit dieser Entwicklung ist der Name Jeffrey Beall, der unter der Bezeichnung „Beall’s List of Predatory Journals and Publishers“ jahrelang eine Auflistung solcher Zeitschriften geführt hat²¹. Inzwischen wird sie jedoch nicht mehr von ihm weitergeführt, sondern von einem anderen Verfasser unter einem Pseudonym. Eine Beschreibung von Bealls Erfahrungen während dieser Zeit ist aufschlussreich, um die Mechanismen in dieser Welt zu verstehen²².
- 30 Während die Problematik bisher vor allem in Ländern wie Indien, Nigeria oder auch der Türkei zugeordnet wurden, werden durch jüngste Veröffentlichungen auch die reichen Länder als Betroffene erkannt.²³ Während die Verlage und Zeitschriften in den oben genannten Ländern agieren, stammen die dort publizie-

20 Burdick: „Paging Dr. Fraud“: The Fake Publishers That Are Ruining Science. In: The New Yorker. 22.03.2017. Online: <https://www.newyorker.com/tech/elements/paging-dr-fraud-the-fake-publishers-that-are-ruining-science> [abgerufen am 14.8.2018].

21 Beall’s List of Predatory Journals and Publishers. Online: <https://bealllist.weebly.com> [abgerufen am 14.8.2018].

22 Ravindranath, P.: At last, Jeffrey Beall reveals the reasons for shutting down his blog on predatory journals. 2017. Online: <https://journosdiary.com/2017/06/13/jeffrey-beall-scholarly-open-access> [abgerufen 14.8.2018]; Beall: What I learned from predatory publishers. In: *Biochemia medica*. 27(2)/2017, S. 273–278.

23 Moher et al.: Stop this waste of people, animals and money. In: *Nature*. 549(7670)/2017, S. 23–25.

renden Autoren zunehmend aus dem reichen Teil der Welt²⁴. Erschwert wird die Situation dadurch, dass die Unterscheidung zwischen seriösen und Räuberzeitschriften oft nicht trivial ist.²⁵

Wissenschaftswelt und politische Entscheidungsträger scheinen sich gegenwärtig dieser Entwicklung bewusster – oder vielleicht überhaupt erst bewusst – zu werden, so dass zu hoffen bleibt, dass in Kürze wirkungsvolle Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. 31

2.4 Hinderlich für die globale Wissensintegration: Die Sprachbarriere zwischen dem englischsprachigen Teil der Weltbevölkerung und dem Rest

Trotz der extremen Asymmetrie zwischen dem Teil der Welt mit Englisch als Muttersprache von etwas über 6 % und dem nichtenglischsprachigen Teil von knapp 94 %, konzentriert sich der Wissens- und Wissenschaftsaustausch heute fast ausschließlich in der englischsprachigen Welt. Das zeigt sich vor allem an den relevanten Zeitschriften, die einerseits in Großbritannien sowie USA und Kanada angesiedelt sind und andererseits ausschließlich in englischer Sprache publizieren. Umgekehrt heißt das, dass auch wohlhabende Länder wie Deutschland keine einzige für neues Wissen relevante Zeitschrift mehr beherbergen. Dieser Trend ist unumkehrbar und verstärkt sich noch, da die wesentlichen, englischsprachigen Zeitschriften einen enormen Vorsprung bei ihren Impactfaktoren haben, die sich um das zeh- bis fünfzigfache und mehr unterscheiden. Da der Impactfaktor trotz aller Kritik und Mängel weiterhin sowohl auf individueller wie institutioneller Ebene ausschlaggebend für akademische und finanzielle Belohnung ist, muss also ein entsprechendes Vielfaches an z. B. deutschen Artikeln publiziert werden, um auf gleiche Belohnungen zu kommen, wie in englischsprachigen hochwertigen Journalen. 32

Im wissenschaftlichen Austausch bereitet das nur wenige Probleme, auch wenn in manchen Fachbereichen noch mehr in Landessprache publiziert wird²⁶. Für die Wissenssynthese bei Cochrane unterstützen lokale Zentren nichtenglischsprachige Review-Autoren bei der Datenextraktion aus Studien in eigener Sprache. Diese Aufgaben verschwinden jedoch zusehends durch die Veröffentlichung 33

24 Ottawa Hospital Research Institute: Predatory journals a global problem. 2017. Online: <https://phys.org/news/2017-09-predatory-journals-global-problem.html> [abgerufen am 14.8.2018]; Shamseer/Moher: 'Predatory' journals: the situation is urgent, so why don't we fight back? 2017. Online: <https://www.timeshighereducation.com/blog/predatory-journals-situation-urgent-so-why-dont-we-fight-back> [abgerufen am 14.8.2018].

25 Shamseer et al.: Potential predatory and legitimate biomedical journals: can you tell the difference? A cross-sectional comparison. In: BMC Med. 15(1)/2017, S. 28.

26 University of Cambridge Research: Languages still a major barrier to global science, new research finds. 2016. Online: <https://www.cam.ac.uk/research/news/languages-still-a-major-barrier-to-global-science-new-research-finds> [abgerufen am 14.8.2018].

neuen Wissens in Englisch. Dass die Sprachbarriere selbst für jüngere Wissenschaftler im Laborbereich unerwartete Hindernisse bereithält, ist auch in der jetzigen Zeit noch Realität und kann nicht negiert werden²⁷.

- 34 Weitaus wesentlicher ist die Behinderung jedoch für Landessprachler für die Nutzung von Wissen, das nur in englischer Sprache vorliegt. Das trifft für Patienten und Gesunde in hohem Maße zu, weit mehr als erwartet jedoch auch für Ärzte, Gesundheitsfachberufe und andere Gesundheitsprofessionen²⁸. Nachdem dieses Hindernis lange nicht ernst genommen wurde, hat sich das seit ca. zehn Jahren deutlich sichtbar geändert. Bei Cochrane wird diese Entwicklung sichtbar in dem gemeinsamen Projekt „Cochrane Kompakt“ von Cochrane Deutschland, Schweiz und Österreich. Darin werden die neben der wissenschaftlichen Zusammenfassung vorhandenen Zusammenfassungen in laienverständlicher Sprache übersetzt und einmal in einem gesonderten Bereich der deutschsprachigen Cochrane Zentren angeboten, dazu aber auch mit dem jeweiligen Review unter dem Stichwort „Plain language summary“. Bis zur Vollständigkeit der Übersetzungen ist es mangels der dafür notwendigen Ressourcen jedoch noch ein weiter Weg.
- 35 Starke Unterstützung erfährt diese Entwicklung durch die großen Fortschritte, die die computerbasierte Übersetzung in den letzten Jahren gemacht hat. Bei der oben erwähnten Datenbank Epistemonikos (siehe 1.3) wurde bereits erwähnt, dass dort in neun verschiedenen Sprachen gesucht werden kann. Ein weiteres Beispiel ist die Suchmaschine Trip (Turning Research into Practice)²⁹, die eine empfehlenswerte Unterstützung für die Suche nach Evidenz bietet und die Suchergebnisse in sieben Sprachen (inkl. Deutsch) anbietet. Für die automatisierte Übersetzung ist ein rasanter, weiterer Fortschritt zu erwarten, der vermutlich in absehbarer Zeit auch für die laienverständlichen Zusammenfassungen der Cochrane Reviews deutsche Versionen ermöglichen wird.
- 36 Nicht vergessen werden darf dabei, dass diese Übersetzungsprogramme nicht naiv genutzt werden dürfen, wenn die Übersetzung rein sprachlicher Natur ist und keine medizinische Klassifikation benutzt. Wenn zwischen verschiedenen Kulturkreisen Krankheitsbegriffe unterschiedlich sind, dann führt die notwendigerweise in Englisch durchzuführende Suche nicht zu Treffern, auf die der deutsche Suchbegriff in medizinisch korrekter Übersetzung führen würde.

27 Equiano: Language a barrier to flow of scientific knowledge. 2017. Online: <https://www.scidev.net/global/biodiversity/news/language-a-barrier-scientific-knowledge.html> [abgerufen am 14.8.2018]; Deczkowska: Let's talk about language barriers. In: Science. 356 (6341)/2017, S. 978.

28 Lang/Zok: Informationsbedürfnisse und -verhalten von Hausärzten. In: WidO monitor 1/2017. Online: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_wido_monitor/wido_mon_ausg_1_2017neu_0417.pdf [abgerufen am 14.8.2018].

29 Trip medical database. Online: <https://www.tripdatabase.com> abgerufen am 16.8.2018].

3 Experiment vs. Beobachtung: Wer erkennt die Wahrheit?

3.1 Vergleichende Interventionsstudien vs. Real World Data und Big Data

Der Erkenntnisgewinn aus Studiendaten scheint sich gegenwärtig in einer Phase tiefgehenden Umbruchs zu befinden, wenn man den vollmundigen Ankündigungen folgt, die unter dem Schlagwort Big Data täglich auf uns einstürzen. Viele der methodischen Erkenntnisse und Errungenschaften aus der fünfzigjährigen Entwicklungsphase der evidenzbasierten Medizin (sieht man David Sackett an der McMaster Universität als Startpunkt, siehe Band 6, S. 43 und Band 8, S. 31) scheinen angesichts unbeschränkter Datenmengen überflüssig. 37

Dass jetzt innerhalb weniger Jahre durch Daten, Computer und Datenwissenschaft all das einfacher, schneller und richtiger werden soll, steht in scharfem Kontrast zu den fünf Jahrzehnten EbM, in denen der methodische Fortschritt durch intensiven Diskurs und eine Fülle von kleinen Erkenntnisritten vorangetrieben worden ist. Die Methodik hatte in der Zeit der Klinischen Epidemiologie bis hin zur Namensgebung der EbM³⁰ im Jahre 1991 einen besonderen Stellenwert, da grundsätzliche Entwicklungen, z. B. zum Wesen und der Bedeutung von Bias, stattfanden, die dann später in der Terminologie der EbM zu ihrer vollen Bedeutung kamen. Die Bedeutung der Klinischen Epidemiologie ist durch die EbM aus der Erinnerung und Wahrnehmung größtenteils verdrängt worden. Das wird ihrer Rolle nicht gerecht, da in der Zeit die Entwicklung einer rigiden Methodik fundamentale Fortschritte gemacht hat, ohne die die EbM beim Start kein Fundament gehabt hätte. 38

Als Eckpfeiler für den Wirksamkeitsnachweis durch vergleichende Studien stammen schon aus jener Zeit die Forderungen nach Gleichzeitigkeit (oder zumindest zeitliche Nähe) der alternativen Behandlungen, möglichst identische Zusammensetzung der Behandlungsgruppen, Ausschaltung von subjektiven Erwartungen bei Studienteilnehmern, Studienärzten und bei der Bewertung der Ergebnisse, hochwertige statistische Auswertung mit adäquater Berücksichtigung von Studienabbrechern und Behandlungswechslern. Technisch folgen daraus die Verfahren der Randomisierung, Verblindung und der Intention-to-treat Analyse. Damit sind die optimalen Voraussetzungen geschaffen, um beobachtete Unterschiede zwischen den Gruppen auf die Behandlung zurückzuführen, was als interne Validität bezeichnet wird. Sie ist Voraussetzung für die Übertragbarkeit auf andere Patien- 39

30 Antes/Kunzweiler/Töws: Das medizinische Dilemma der Prävention – Evidenz, Nutzen, Chancen und Risiken. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Präventionsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 8). 2016, S. 31 ff. Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2016> [abgerufen am 14.8.2018].

ten, was als externe Validität bezeichnet wird³¹. Als übergeordnetes Qualitätskriterium kommt noch die Forderung nach protokollgestütztem, prospektivem Vorgehen hinzu.

- 40 Dieses Optimum kann aufgrund von Beobachtung nur teilweise oder gar nicht erreicht werden. Details sind großenteils sehr technisch und im Rahmen dieses Bands nicht zu vermitteln. Um trotzdem die heute in der Diskussion stehenden Forderungen und Erwartungen an sogenannte Real World Studies und Big Data Auswertungen bzgl. ihrer Validität einordnen zu können, werden die wichtigsten Studientypen anhand von Abbildung 2 charakterisiert.

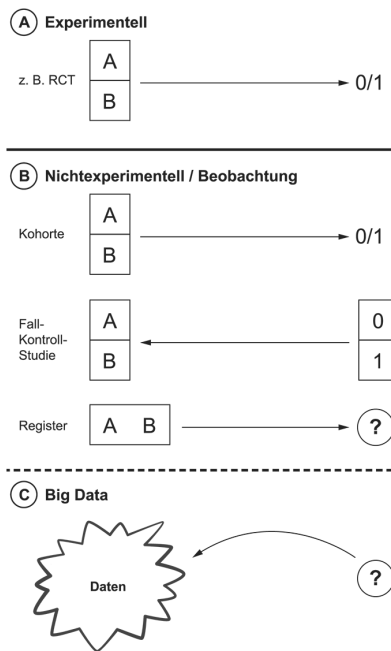


Abb. 2: Wichtigste Studientypen der klinischen Epidemiologie. A. Experimentelle Studie (z. B. RCT), B. Nichtexperimentelle Beobachtungsstudie (z. B. Kohortenstudie und Fall-Kontroll-Studie), C. Big Data.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf www.Pubmed.gov [abgerufen am 14.8.2018].

- 41 Randomisierte kontrollierte Studien sind experimentell, da die Behandlungszuteilung durch die Studie und nicht durch die freie Arzt-Patienten-Entscheidung erfolgt. Prospektive beobachtende Studien mit sorgfältig zusammengestellten

31 Antes/Blümle/Lang: Medizinisches Wissen – Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Wissensmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 6). 2014, S. 35ff, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2014> [abgerufen am 14.8.2018].

Vergleichsgruppen kommen der experimentellen Studie nahe, jedoch können sie keine in allen Faktoren ausbalancierten Gruppen aufweisen. Patientenregister dienen üblicherweise der Dokumentation und Qualitätssicherung und lassen Verläufe darstellen, sind jedoch ohne weitere Maßnahmen nicht für verzerrungsfreie Behandlungsvergleiche geeignet. Die Beobachtungszeit ist unabhängig von der Behandlungszuteilung, die diesbezügliche Kritik an RCTs ist falsch. Der einzige Weg zu einer kürzeren Studiendauer ist durch die Umkehrung der Beobachtungsrichtung in Fall-Kontroll-Studien. Big Data Analysen sind nach der reinen Lehre³² retrospektiv und nicht von einer Hypothese getrieben, sondern finden Fragestellungen und Lösungen aufgrund des Datenreichtums mit bisher im Allgemeinen nicht weiter spezifizierten Fragen.

Unter dem Schlagwort Big Data wird prophezeit, dass damit völlig unstrukturierte Daten analysiert werden können „von komplex strukturierten Quellen wie sozialen Netzwerken, Fotos, Videos, MP3-Dateien, Blogs, Suchmaschinen, Tweets, E-Mails, Internet-Telefonie, Musikstreaming oder Sensoren „intelligenter Geräte“ vorkommenden Daten“³³. Aufgrund der in dieser Artikelserie immer wieder betonten Notwendigkeit methodischer Sorgfalt erscheint diese Ankündigung für die nähere Zukunft völlig utopisch, zumal die Formulierung nur technikzentriert ist und jegliche Problematik der Privatheit der Daten außer Acht lässt. Big Data kann völlig unterschiedliche Ausprägungen haben, denen technisch sehr unterschiedlich begegnet werden muss. Das wird in Abbildung 3 in dem typischen Rechteckschema dargestellt, in dem Daten angeordnet werden. Die Anzahl der Fälle n kann über einen weiten Bereich variieren, ebenso die Anzahl der Variablen p . Für die Zusammenhänge zwischen den Variablen werden Modelle entwickelt, für die im klassischen Vorgehen n deutlich größer als p sein sollte. 42

32 Antes/Labonté/Puhl: Chancen und Risiken der Digitalisierung aus der Perspektive „Evidenzbasierter Medizin“. In: Rebscher/Kaufmann (Hrsg.): Digitalisierungsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 9). 2017, S. 29–45, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2017> [abgerufen am 14.8.2018].

33 Horvath: Aktueller Begriff. Big Data. Deutscher Bundestag: Wissenschaftliche Dienste Nr. 37/13 (06.11.2013). Online: https://www.bundestag.de/blob/194790/c44371b1c740987a7f6fa74c06f518c8/big_data-data.pdf [abgerufen am 14.8.2018]; Makridakis/Spiliotis/Assimakopoulos: Statistical and Machine Learning forecasting methods: Concerns and ways forward. In: PLoS One. 13(3)/2018, e0194889.

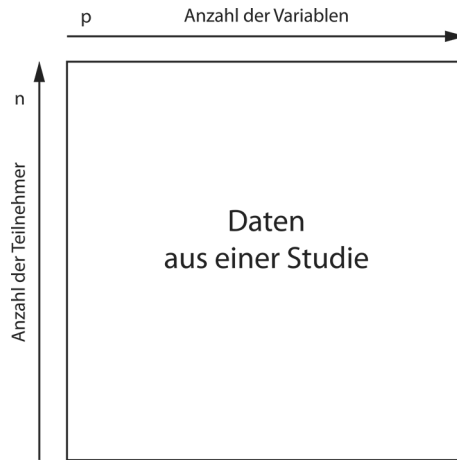


Abb. 3: Rechteckschema der Datenbankdarstellung mit Variationen der n Fälle und der p Variablen.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf www.Pubmed.gov [abgerufen am 14.8.2018].

- 43 Für Big Data sind drei Formen möglich: „Groß“ (tall), mit vielen Beobachtungen bzw. Teilnehmer und nicht so vielen Variablen, „fett“ (fat) mit vielen Variablen und nicht so vielen Beobachtungen, „riesig“ (huge) mit vielen Beobachtungen und vielen Variablen.³⁴ Alle drei Formen verlangen eine teils völlig unterschiedliche Auswertungsmethoden. So ist z. B. die Nationale Kohorte³⁵ zwar eine große Datenmenge, in diesem Bild jedoch nur groß im Sinne von „tall“, also streng genommen kein Beispiel für Big Data. Bei genetischen Assoziationsstudien geht das p hoch, so dass man die Daten von sehr vielen Teilnehmern braucht.
- 44 Die wachsenden n und p führen direkt zu den Problemen, die in Band 9 angesprochen wurden. Dort wurde u. a. von Taleb die Zunahme von Falsch Positiven dargestellt und in der Grafik ein p bis hin zu 2500 dargestellt. Das sind Größenordnungen, die in völlig andere Auswertungsdimensionen führen und bzgl. des Fehlerrisikos sehr ernst genommen werden müssen.

3.2 Das Maß aller Dinge: Biaskontrolle und -minimierung

- 45 In dieser Artikelreihe steht immer wieder im Mittelpunkt, dass die aus Daten gewonnenen Erkenntnisse und Aussagen zwangsläufig von Fehlern bedroht sind. Strukturell gibt es nur zwei prinzipiell unterschiedliche Fehler. Erstens der Zufall, der Studienergebnisse in einer Verteilung produziert, so dass Wiederholungen fast nie zum gleichen Wert führen. Diese Fehlerursache ist durch Erhöhung der

34 Doornik/Hendry: Statistical model selection with “Big Data”. In: Cogent Economics & Finance. 3(1)/2015, 1045216.

35 NAKO Gesundheitsstudie. Online: <https://nako.de> [abgerufen am 14.8.2018].

Studiengröße gut kontrollierbar. Damit wächst allerdings die Notwendigkeit, die klinische Relevanz sorgfältig gegen die statistische Signifikanz abzuwägen, da bei großen Fallzahlen selbst kleinste Differenzen zu einem signifikanten Test führen. Bei sehr großen Fallzahlen, bei Big Data also, führt das zu dem bekannten Problem der Falsch Positiven.

Grundsätzlich anders sieht es bei Studiendesigns aus, die zu verzerrten Schätzern führen. Dieses Problem ist nicht reparabel und führt, wenn es nicht erkannt und beseitigt wird, auch durch Vergrößerung des Studienumfangs nur zu einer genaueren Wiederholung des Bias. Aus diesem Grund hat der Schutz vor Verzerrung eine dominante Rolle bei der Bewertung von Studienergebnissen bekommen. Bias ist zwar ein allgemeines Konzept, es ist jedoch stark mit der Entwicklung randomisierter kontrollierter Studien verbunden. Die dafür notwendigen Werkzeuge werden routinemäßig angewendet³⁶. Die sich auch hier abzeichnende Asymmetrie zwischen randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien hat zur Entwicklung des ROBINS-I Werkzeugs (Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) geführt, das ebenfalls von der Cochrane Methodengruppe erstellt wurde³⁷. Ein entsprechendes Werkzeug gibt es auch für die Exposition, d. h. ohne direkte Intervention. Von der gleichen Arbeitsgruppe ist auch ein RoB-Werkzeug (RoB 2.0) angekündigt worden. 46

4 Ausblick

Das gegenwärtige Spannungsverhältnis zwischen orthodoxer Studienmethodik und den mit den Schlagworten Digitalisierung, Big Data, Vernetzung, Präzisions-, individualisierter oder personalisierter Medizin und künstlicher Intelligenz verbundenen Entwicklungen wird sich weiter fortsetzen. In einem ungeheuren Begriffswirrwarr werden Verheißungen gemacht, denen eine solide wissenschaftliche Basis fast völlig fehlt. Durchgängige Argumentationsbasis ist dabei die Behauptung, dass mehr Daten mehr Wissen und damit mehr Nutzen bedeuten. Zur Relativierung dieses Automatismus in Band 9 kann noch diese Arbeit hinzugefügt werden, die bereits im Titel auf die Sintflut von „spurious correlations“ verweist.³⁸ Der darunter verstandene numerische Zusammenhang zweier Größen ohne inhaltlichen Sinn ist ein Dreh- und Angelpunkt für die Einschätzung des Nutzens durch die Datensintflut. In einer brillanten Zusammenfassung greifen die Autoren Calude und Longo in ihrer Formulierung den Artikel von Anderson auf, der 2007 in „The End of Theory: 47

36 Schmucker et al.: Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 2016. Online: <https://www.cochrane.de/de/rob-manual> [abgerufen am 14.8.2018].

37 University of Bristol. Centre for Research Synthesis and Decision Analysis. Risk of bias assessment tools. Online: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cre-syda/barr/riskofbias> [abgerufen am 14.8.2018].

38 Calude/Longo: The Deluge of Spurious Correlations in Big Data. In: Foundations of Science. 22(3)/2017, S. 595–612.

The Data Deluge Makes the Scientific Method Obsolete“ die unbeschränkte Datenmenge zum Ersatz für wissenschaftliche Theorie erklärt³⁹. Insbesondere wird darin jede wissenschaftliche Hypothese für überflüssig erklärt, da diese durch die Daten ersetzt würden.

- 48 Die Absage an Wissenschaftlichkeit drückt sich in vielen Details aus, die allerdings kaum in systematischen Untersuchungen belegt sind. Vor allem der Glaube, dass unbeschränkte Daten aus aufgefundenen Korrelationen kausale Zusammenhänge ergeben, zieht sich durch die Aussagen von Herstellern, Politik und Wissenschaft. Präzise wissenschaftliche Argumentation scheint in diesem Klima einen schweren Stand zu haben. Typische Themen aus der EbM wie die Betonung von Unsicherheit in der Entscheidungsfindung, das Maß des Vertrauens in Aussagen oder die Orientierung an klinischen Outcomes finden sich in der Datenwelt selten. Gerade letzteres erinnert an vergangene Zeiten, in denen sogenannte Surrogat-Ergebnisse großen Raum einnahmen, ohne dass deren Zusammenhang mit Patientennutzen belegt war. Heute scheint die Digitalisierung zum Selbstzweck geworden zu sein. In vielen Zusammenhängen ist kein Patientennutzen offensichtlich, zu zählen scheint nur der ökonomische Erfolg.
- 49 Zweifelhaft ist auch die Rolle der Ärzteschaft. Während große Erwartungen an die Digitalisierung für die Entwicklung von Hilfsmitteln gehegt werden können, ist der Einsatz von Künstlicher Intelligenz für die Entscheidungsfindung allenfalls im Experimentierstadium. Bedenklich stimmt, mit welcher Euphorie hier auch die Ärzteschaft nach der Digitalisierung schreit und auf dem Hauptstadtkongress 2018 sogar den digitalen Akteur statt nur den Assistenten wünschte.
- 50 Um dem versprochenen Nutzen näher zu kommen, ist es notwendig, die Begriffsverwirrung zu bereinigen und den jeweiligen Handlungsfeldern spezifische Ziele und angemessene Methoden zu deren Erreichung zuzuordnen. Dass Deutschland bei der Digitalisierung weiter abgehängt hat, ist ohne Nennung von Kriterien eher hersteller- oder politikgetriebene Krisenbeschwörung denn eine seriöse Nutzen-Risiko-Bewertung, gerade auch für die Medizin. Als Vergleich werden dann gern Estland⁴⁰ oder Israel⁴¹ aufgeführt.
- 51 Diese Vergleiche werden üblicherweise mit Anekdoten unterfüttert, wobei der Bezug zur Gesundheitsversorgung und zum Nutzen für die Patienten fast gänzlich fehlt.

39 Anderson: The End of Theory: The Data Deluge Makes the Scientific Method Obsolete. 2008. Online: <https://www.wired.com/2008/06/pb-theory> [abgerufen am 14.8.2018].

40 Hofmeier/Schwietering: Im Online-Staat gibt's keine Warteschlangen. Digitalisierung in Estland. 2017. In: Frankfurter Allgemeine. Online: <http://www.faz.net/aktuell/politik/ausland/estland-ist-eine-vorzeigenation-bei-der-digitalisierung-15005575.html> [abgerufen am 14.8.2018].

41 Bertelsmann Stiftung: Wie Israel zur Start-up-Nation wurde. Online: <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/unsere-projekte/smart-country/projektnachrichten/start-up-nation-israel/> [abgerufen am 14.8.2018].

Grundsätzlich unterbleibt die bei jeder technischen Innovation dieser Größenordnung übliche Technikfolgenabschätzung (TA), im Gesundheitssektor speziell als Health Technology Assessment (HTA) bezeichnet. Diese Arbeiten gibt es zwar, z. B. einen Band Aus Politik und Zeitgeschichte, wo im einleitenden Editorial direkt Bezug genommen wird auf Big Data.⁴² Diese Arbeiten führen jedoch ein Schattendasein bei den Soziologen und in den Feuilletons der Frankfurter Allgemeinen Zeitung, der Süddeutschen Zeitung und in Die Zeit. Gerade eine systematische Technikfolgenabschätzung wäre notwendig, um die Bereiche zu stärken, für die hohe Erwartungen berechtigt sind, und sie gegenüber den nur dem Hype zuzuordnenden Feldern zu bevorzugen. Dazu gehören u. a. Maschinenübersetzungen, die maschinelle Extraktion von Daten aus Publikationen klinischer Studien und ähnliche Dienste, die in hohem Maße Ressourcen sparen und notwendige Arbeiten beschleunigen könnten.

Literatur

- Antes, G./Blümle, A./Lang, B.*: Medizinisches Wissen – Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. In: Rebscher, H./Kaufmann, S. (Hrsg.): Wissensmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 6). Heidelberg 2014, S. 29–49, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2014> [abgerufen am 14.8.2018].
- Antes, G./Küllenberg de Gaudry, D.*: Evidenz aus Studien als Grundlage für informierte Entscheidungen. In: Chirurgenmagazin BAO Depesche 4(15)/2017 – November 2017(86), S. 48–51.
- Antes, G./Kunzweiler, K./Töws, I.*: Das medizinische Dilemma der Prävention – Evidenz, Nutzen, Chancen und Risiken. In: Rebscher, H./Kaufmann S. (Hrsg.): Präventionsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 8). Heidelberg 2016, S. 29–44, Online: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2016> [abgerufen am 14.8.2018].
- Antes, G./Labonté, V./Puhl, A.*: Chancen und Risiken der Digitalisierung aus der Perspektive „Evidenzbasierter Medizin“. In: Rebscher, H./Kaufmann S. (Hrsg.): Digitalisierungsmanagement in Gesundheitssystemen (Gesundheitsmarkt in der Praxis Band 9). Heidelberg 2017, S. 29–45. e: <https://tinyurl.com/buchbeitrag2017> [abgerufen am 14.8.2018].
- Beall, J.*: What I learned from predatory publishers. In: Biochemia medica. 27(2)/2017, S. 273–278.
- Bosch, F. X./Molas, R.*: Archie Cochrane: Back to the front. Barcelona 2003.
- Burdick, A.*: “Paging Dr. Fraud”: The Fake Publishers that are Ruining Science. In: The New Yorker. 2017.
- Calude, C. S./Longo, G.*: The Deluge of Spurious Correlations in Big Data. In: Foundations of Science. 22(3)/2017, S. 595–612.
- Clark, S./Horton, R.*: Putting research into context – revisited. In: Lancet. 376(9734)/2010, S. 10–11.
- Clarke, M./Chalmers, I.*: Reflections on the history of systematic reviews. BMJ evidence-based medicine. 2018.
- Clarke, M./Hopewell, S.*: Many reports of randomised trials still don't begin or end with a systematic review of the relevant evidence. In: J Bahrain Med Soc. 24/2013, S. 145–148.
- Cochrane, A. L.*: Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London ed. London 1972.

42 Bundeszentrale für politische Bildung (Hrsg.): Technik, Folgen, Abschätzung. Aus Politik und Zeitgeschichte 6–7(64)/2014. Online: https://www.bpb.de/system/files/dokument_pdf/APuZ_2014-06-07_online.pdf [abgerufen am 14.8.2018].

- Deczkowska, A.: Let's talk about language barriers. In: *Science*. 356(6341)/2017, S. 978.
- Doornik, J. A./Hendry, D. F.: Statistical model selection with "Big Data". In: *Cogent Economics & Finance*. 3(1)/2015, 1045216.
- Fiala, C.: Diamandis EP. The emerging landscape of scientific publishing. In: *Clinical biochemistry*. 50(12)/2017, S. 651–655.
- Francis, T. Jr.: Evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine field trial: Further studies of results determining the effectiveness of poliomyelitis vaccine (salk) in preventing paralytic poliomyelitis. In: *Journal of the American Medical Association* 158(14)/1955, S. 1266–1270.
- Hill, A. B.: The Environment and Disease: Association or Causation? In: *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 58(5)/1965, S. 295–300.
- Ioannidis, J. P.: The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. In: *The Milbank quarterly*. 94(3)/2016, S. 485–514.
- Kleijnen, J.: What's up, doc? The latest news on finding reviews. In: *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 16(6)/2018, S. 1284–1285.
- Makridakis, S./Spiliotis, E./Assimakopoulos, V.: Statistical and Machine Learning forecasting methods: Concerns and ways forward. In: *PLoS One*. 13(3)/2018, e0194889.
- Moher, D. et al.: Stop this waste of people, animals and money. In: *Nature*. 549(7670)/2017, S. 23–25.
- Schumacher, M./Schulgen-Kristiansen, G.: *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Berlin/Heidelberg 2008.
- Shamseer, L. et al.: Potential predatory and legitimate biomedical journals: can you tell the difference? A cross-sectional comparison. In: *BMC Med*. 15(1)/2017, S. 28.
- Zarin, D. A./Tse, T./Williams, R. J./Rajakannan, T.: The Status of Trial Registration Eleven Years after the ICMJE Policy. In: *N Engl J Med*. 376(4)/2017, S. 383–391.

Internetquellen

- Anderson, C.: *The End of Theory: The Data Deluge Makes the Scientific Method Obsolete*. 2008. Online: <https://www.wired.com/2008/06/pb-theory> [abgerufen am 14.8.2018].
- Beall's List of Predatory Journals and Publishers: Online: <https://beallslist.weebly.com> [abgerufen am 14.8.2018].
- Bertelsmann Stiftung: *Wie Israel zur Start-up-Nation wurde*. Online: <https://www.bertelsmannstiftung.de/de/unsere-projekte/smart-country/projektnachrichten/start-up-nation-israel/> [abgerufen am 14.8.2018].
- Bundeszentrale für politische Bildung (Hrsg.): *Technik, Folgen, Abschätzung*. Aus *Politik und Zeitgeschichte* 6–7(64)/2014. Online: https://www.bpb.de/system/files/dokument_pdf/APuZ_2014-06-07_online.pdf [abgerufen am 14.8.2018].
- Burdick, A.: „Paging Dr. Fraud“: The Fake Publishers That Are Ruining Science. In: *The New Yorker*. 22.03.2017. Online: <https://www.newyorker.com/tech/elements/paging-dr-fraud-the-fake-publishers-that-are-ruining-science> [abgerufen am 14.8.2018].
- Cochrane. Online: <https://www.cochrane.org/search/site/?adv=1> [abgerufen am 16.8.2018].
- Equiano, A.: *Language a barrier to flow of scientific knowledge*. 2017. Online: <https://www.scidev.net/global/biodiversity/news/language-a-barrier-scientific-knowledge.html> [abgerufen am 14.8.2018].
- Hofmeier, L./Schwietering, C.: *Im Online-Staat gibt's keine Warteschlangen. Digitalisierung in Estland*. 2017. In: *Frankfurter Allgemeine*. Online: <http://www.faz.net/aktuell/politik/ausland/estland-ist-eine-vorzeigenation-bei-der-digitalisierung-15005575.html> [abgerufen am 14.8.2018].
- Horvath, S.: *Aktueller Begriff. Big Data*. Deutscher Bundestag: *Wissenschaftliche Dienste Nr. 37/13* (06.11.2013). Online: https://www.bundestag.de/blob/194790/c44371b1c740987a7f6fa74c06f518c8/big_data-data.pdf [abgerufen am 14.8.2018].
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). *The ICTRP Search Portal*. Online: <http://www.who.int/ictrp/search/en> [abgerufen am 14.8.2018].

- Kleijnen Systematic Reviews Ltd.* Online: <http://www.systematic-reviews.com> [abgerufen am 14.8.2018].
- KSR Evidence. About Us.* Online: <https://ksrevidence.com/home/about> [abgerufen am 16.8.2018].
- Lang, B./Zok, K.:* Informationsbedürfnisse und -verhalten von Hausärzten. In: *WidO monitor 1/2017*. Online: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_wido_monitor/wido_mon_ausg_1_2017neu_0417.pdf [abgerufen am 14.8.2018].
- NAKO Gesundheitsstudie.* Online: <https://nako.de> [abgerufen am 14.8.2018].
- Ottawa Hospital Research Institute:* Predatory journals a global problem. 2017. Online: <https://phys.org/news/2017-09-predatory-journals-global-problem.html> [abgerufen am 14.8.2018].
- Ravindranath, P.:* At last, Jeffrey Beall reveals the reasons for shutting down his blog on predatory journals. 2017. Online: <https://journalsdiary.com/2017/06/13/jeffrey-beall-scholarly-open-access> [abgerufen am 14.8.2018].
- Shamseer, L./Moher, D.:* 'Predatory' journals: the situation is urgent, so why don't we fight back? 2017. Online: <https://www.timeshighereducation.com/blog/predatory-journals-situation-urgent-so-why-dont-we-fight-back> [abgerufen am 14.8.2018].
- Schmucker, C. et al.:* Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 2016. Online: <https://www.cochrane.de/de/rob-manual> [abgerufen am 14.8.2018].
- The Telegraph:* David Sackett, physician – obituary. Pioneer of evidence-based medicine who showed aspirin has health benefits. 2015. Online: <https://www.telegraph.co.uk/news/obituaries/11630337/David-Sackett-physician-obituary.html> [abgerufen am 14.8.2018].
- Trip medical database.* Online: <https://www.tripdatabase.com> [abgerufen am 16.8.2018].
- University of Bristol.* Centre for Research Synthesis and Decision Analysis. Risk of bias assessment tools. Online: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/barr/riskofbias> [abgerufen am 14.8.2018].
- University of Cambridge Research:* Languages still a major barrier to global science, new research finds. 2016. Online: <https://www.cam.ac.uk/research/news/languages-still-a-major-barrier-to-global-science-new-research-finds> [abgerufen am 14.8.2018].