

Hygiene

Evidenz aus Studien als Grundlage für informierte Entscheidungen

Der Publikationsbias, die Massenproduktion von Studien, die Krise des Publikationswesens sowie Sprachbarrieren behindern und verzerren den Wissenstransfer. Doch ein beeindruckender Schritt in die Richtung Evidenzbasierung auf der Basis des globalen Wissens ist die neue Empfehlung zur Prävention von Gefäßkatheter-Infektionen.

Von Prof. Dr. rer. nat. Gerd Antes und Dr. rer. nat. Daniela Küllenberg de Gaudry

Entscheidungen in der medizinischen Versorgung sollten sich auf Ergebnisse systematischer Forschung stützen, um optimalen Nutzen diagnostischer oder therapeutischer Verfahren zu erzielen und dabei Risiken und Schäden minimieren. Zentrale Bedeutung kommt Studien zu, welche die Auswirkung am Patienten oder auch am Gesunden bewerten. Sie bilden heute einen immer schneller wachsenden globalen Wissenspool, der für fast jede Fragestellung mehr als eine Studie liefert.

Das Konzept „Evidenzbasierung“

Diese Studien weltweit zu identifizieren, daraus diejenigen oberhalb einer Qualitätsschwelle zu bestimmen und deren Ergebnisse zu einer Antwort zusammenzufassen, erfordert hohe Kompetenz und geeignete Strukturen für die Durchführung. „Knowing what works?“ ist die modern formulierte Frage, die durch solche Synthesen einzelner Studienergebnisse beantwortet wird und damit die Evidenz für die jeweilige Intervention generiert.

Im Konzept der evidenzbasierten Medizin bzw. Gesundheitsversorgung wird dieser objektivierbare Anteil als externe Evidenz bezeichnet. Dazu kommen noch zwei Komponenten hinzu: einmal die Erfahrung des Arztes und zum zweiten die Werte des Patienten. Diese Anteile sind sehr subjektiv und damit viel schwieriger zu erfassen. Sie unterscheiden sich stark zwischen den Fachgebieten und den verschiedenen Fragestellungen. Im Folgenden liegt der Fokus auf der Evidenz aus Studien, da es in der Hygiene vielfach um die Bewertung von strukturellen oder prozeduralen Maßnahmen geht und weniger um Interventionen am einzelnen Patienten.

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

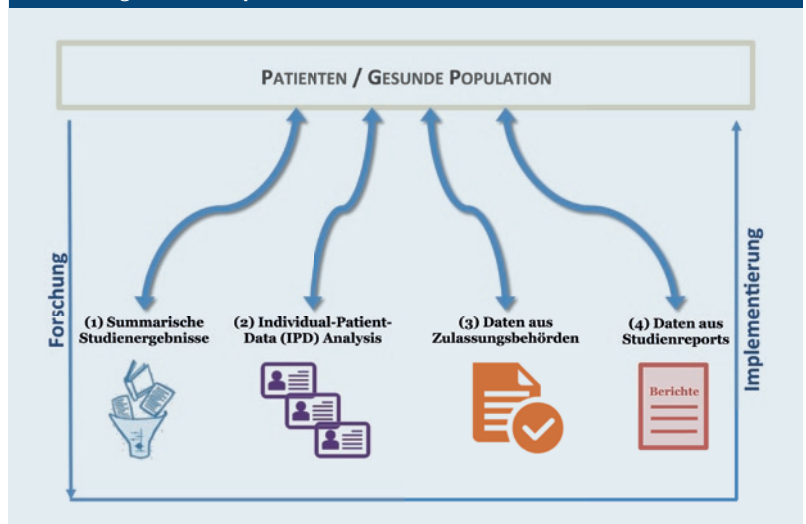
Zentrale Technologie zur Evidenzgenerierung und Wissensakkumulation. Für die Wissenssynthese durch Zusammenfassung der hochwertigen klinischen Studien hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten ein methodischer Apparat entwickelt und nach vielen Auseinandersetzungen

inzwischen auch etabliert, der sich im allgemeinen aus fünf Schritten zusammensetzt [1]:

1. Formulieren der Fragestellung in einer strukturierten Form,
2. Systematische Suche in elektronischen Datenbanken,
3. Datenextraktion und Qualitätsbewertung der identifizierten Studien,
4. Synthese der Studien eines definierten Qualitätsniveaus,
5. Interpretation der Ergebnisse und Anwendung.

Dieses auch aus der Perspektive des gesunden Menschenverstands plausible Vorgehen ist durch die Publikation des Institute of Medicine mit dem markanten Titel „Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews“ als methodisches Fundament akzeptiert und in tausenden wissenschaftlichen Artikeln und in vermutlich mehreren hundert Lehrbüchern angewendet worden [2]. Systematic Review (im Folgenden abgekürzt mit SR) ist der Oberbegriff und bedeutet das Vorgehen nach den obigen Schritten. In der Praxis wird durch die Vermischung mit dem Begriff Metaanalyse (im Folgenden abgekürzt mit MA) jedoch viel Verwirrung gestiftet. Darunter wird die quantitative Zusam-

Abbildung 1: Wissensprozess vom Patienten zum Patienten



menfassung der Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben. Ein SR kann, muss jedoch nicht unbedingt eine MA enthalten. Manchmal sind die Ergebnisse aus den einzelnen Studien so heterogen erzeugt worden, dass man besser auf die quantitative Synthese verzichtet und es bei einer qualitativen Darstellung belässt.

Über die Jahre hat sich eine nur schwer zu überschauende Menge an unterstützendem Material für die Durchführung von SRs entwickelt. Methodische Artikel, Leitlinien, Checklisten und Manuale in Englisch oder landessprachlichen Übersetzungen, die durch die dynamische Entwicklung immer wieder aktualisiert werden müssen, erschweren die Orientierung. Ratsam ist dafür die Unterstützung durch Organisationen wie Cochrane mit den angebotenen Workshops, durch andere Beratungsfunktionen sowie durch die Trainingsmaterialien. Für den Einstieg gibt es eine Reihe von Lehrbüchern zur Methodik von SRs und MAs wie zum Beispiel Kunz et al. [1].

Die Entwicklung der Cochrane Collaboration

Die Cochrane Collaboration ist aus der inzwischen fast fünfzigjährigen Geschichte der SRs nicht wegzudenken (www.cochrane.org). Es begann 1972 mit Archie Cochranes grundlegendem Buch, in dem er die Aufarbeitung der gesamten Medizin durch vergleichende randomisierte Studien (im Folgenden abgekürzt mit RCT) forderte [3]. Daraus entstand eine zwei Jahrzehnte währende Phase methodischer Arbeit, in der die Grundlagen für die Durchführung von SRs entwickelt und international disseminiert wurden. Der medizinische Schwerpunkt lag in der Geburtshilfe und in der Kinderheilkunde, was die Wahl des Logos von Cochrane erklärt (MA zur Kortikosteroidgabe bei drohender Frühgeburtlichkeit [4]).

Diese Entwicklung führte zur institutionellen Verankerung, zuerst 1992 durch das UK Cochrane Zentrum und dann unmittelbar darauf im Jahr 1993 durch die Internationalisierung zur Cochrane Collaboration. Heute ist die internationale Cochrane Collaboration eine gemeinnützige Stiftung. Besonders bemerkenswert sind die rigiden Regeln bezüglich des Umgangs mit Interessenkonflikten. Durch sie soll erreicht werden, dass die Produktion von SRs so neutral wie möglich erfolgt und keinesfalls durch Autoren unter Einfluss von Herstellern belastet wird [5].

Cochrane ist ein globales Netzwerk, in dem gegenwärtig über 37.000 Autoren registriert sind. Strukturell ist Cochrane in sogenannten Entities organisiert, von denen Cochrane Zentren als nationale Repräsentanz am sichtbarsten sind (aktuell in 52 Ländern). Für die inhaltliche Arbeit, also die Review-Erstellung und -Aktualisierung, sind die über 50 international verteilten Review-Gruppen verantwortlich. Sie lassen sich knapp beschreiben als themenspezifische elektronische Zeitschriften ausschließlich für SRs.

Um Doppelarbeit auszuschließen, werden Arbeiten erst nach erfolgreicher Titelregistrierung begonnen. Es folgen zwei Produktionsschritte: das Protokoll und abschließend der endgültige SR. Diesen Produktionsprozess gibt es nur bei Cochrane, und er ist ein Faktor, um die weiter unten beschriebenen Verwerfungen im Publikationsprozess zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren.

Prof. Dr. rer. nat. Gerd Antes

Co-Direktor
Cochrane Deutschland
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 153, 79110 Freiburg
Tel.: 0761 203-6706
antes@cochrane.de
www.cochrane.de

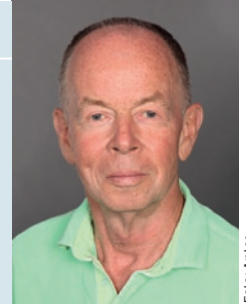


Foto: Antes

Dr. rer. nat. Daniela Küllenberg de Gaudry

Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Cochrane Deutschland
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 153, 79110 Freiburg
Tel.: 0761 203-97641
kuellenberg@cochrane.de
www.cochrane.de

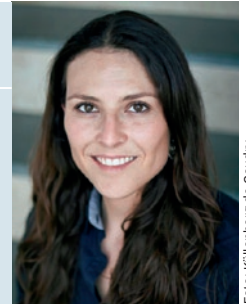


Foto: Küllenberg de Gaudry

Die Cochrane Library

Das Produkt dieser Arbeiten ist die Cochrane Library (www.cochrane-library.com), in der sich als wichtigster Bestandteil die Cochrane SRs befinden (aktuell 2.572 Protokolle und 7.415 abgeschlossene SR [6]). Die Cochrane Library hat einen Impact Factor (für 2016: IF=6.264 [6]) und enthält neben den SRs weitere wichtige Bestandteile, wie methodische Beiträge zur Entwicklung der Wissensakkumulation in der Medizin und die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Dort sind aktuell 1,087 Millionen kontrollierte Studien enthalten. Das ist beträchtlich mehr als die im Medline identifizierbaren RCTs (weitere Information zu CENTRAL finden Sie unter <http://bit.ly/2cVlopx>) [7]. Beides hat zum Ansehen von Cochrane beigetragen und neben der Mitarbeit in Fachgesellschaften, Leitliniengruppen und anderen evidenzproduzierenden Gruppen auch zu einem Sitz in der World Health Assembly geführt.

Erkenntnisse aus Daten von Patienten für Patienten

Der Erkenntnisgewinn aus Studien und die Anwendung dieses Wissens bilden ein permanentes Wechselspiel zwischen Patienten in ihrer Doppelrolle als Studienteilnehmer und als hilfsbedürftige Kranke. Auch wenn das Wissen aus Studien stammt, so ist die Informationseinheit in jedem Fall der einzelne Studienteilnehmer. Tatsächlich ist es also ein Wissensprozess vom Patienten zum Patienten (siehe Abb. 1). Dabei gibt es vier unterschiedliche Wege zu den Studienergebnissen:

1. Die klassische Nutzung von summarischen Studienergebnissen (gewichtete Mittelwertbildung) zur Wirksamkeit aus wissenschaftlichen Publikationen.
2. Der Rückweg zu den Ergebnissen einzelner Patienten (Originaldaten aus Studien) und anschließende einheitliche, gemeinsame Gesamtanalyse aller Patientendaten, als ob sie an einer einzigen ▶

Studie teilgenommen hätten (sogenannte Individual Patient Data Analysis = IPD).

3. Nutzung der Originaldaten aus der Studie, hier aber Zugang über die Zulassungsbehörden; notwendigerweise Einschränkung auf Arzneimittelstudien.
4. Vollständige Nutzung der Studienreports bei den Zulassungsbehörden; Einschränkung auf Arzneimittelstudien.

Die einzelnen Pfade haben sehr unterschiedlichen Nutzen und Beschränkungen. Die klassische Nutzung von summarischen Studienergebnisse (1) ist der kosteneffiziente Weg der literaturbasierten SRs, wie er für fast alle Cochrane Reviews durchgeführt wird. Die IPD-Analyse (2) ist um ein Mehrfaches aufwendiger als (1), erlaubt jedoch genauere

Bewertungen. Die Nutzung der Originaldaten über Zulassungsbehörde (3) wäre der optimale Weg für Arzneimittel, ist jedoch durch den Widerstand einzelner Firmen, die das Recht auf die Daten bestreiten, schwierig. Die vollständige Nutzung von Studienreports (4) beschränkt sich ebenfalls auf Arzneimittelstudien und bietet hierzu eine Vollständigkeit an, die über den literaturbasierten Weg (1) nie zu erreichen ist.

Hindernisse und Barrieren im Wissensprozess

Wissen und Entscheidungsgrundlagen systematisch aus hochwertigen Studien zu generieren und anzuwenden, erscheint ein so überzeugendes und zwingendes Konzept zu sein, dass kaum vorstellbar ist, dass es nicht selbstverständlich realisiert wird. Die Wirklichkeit ist jedoch weit davon entfernt (siehe Abb. 2). Von den Defiziten und Fehlentwicklungen seien hier vier erwähnt, die besonders negative Auswirkungen haben (weitere Details unter Antes et al. 2014 [8]):

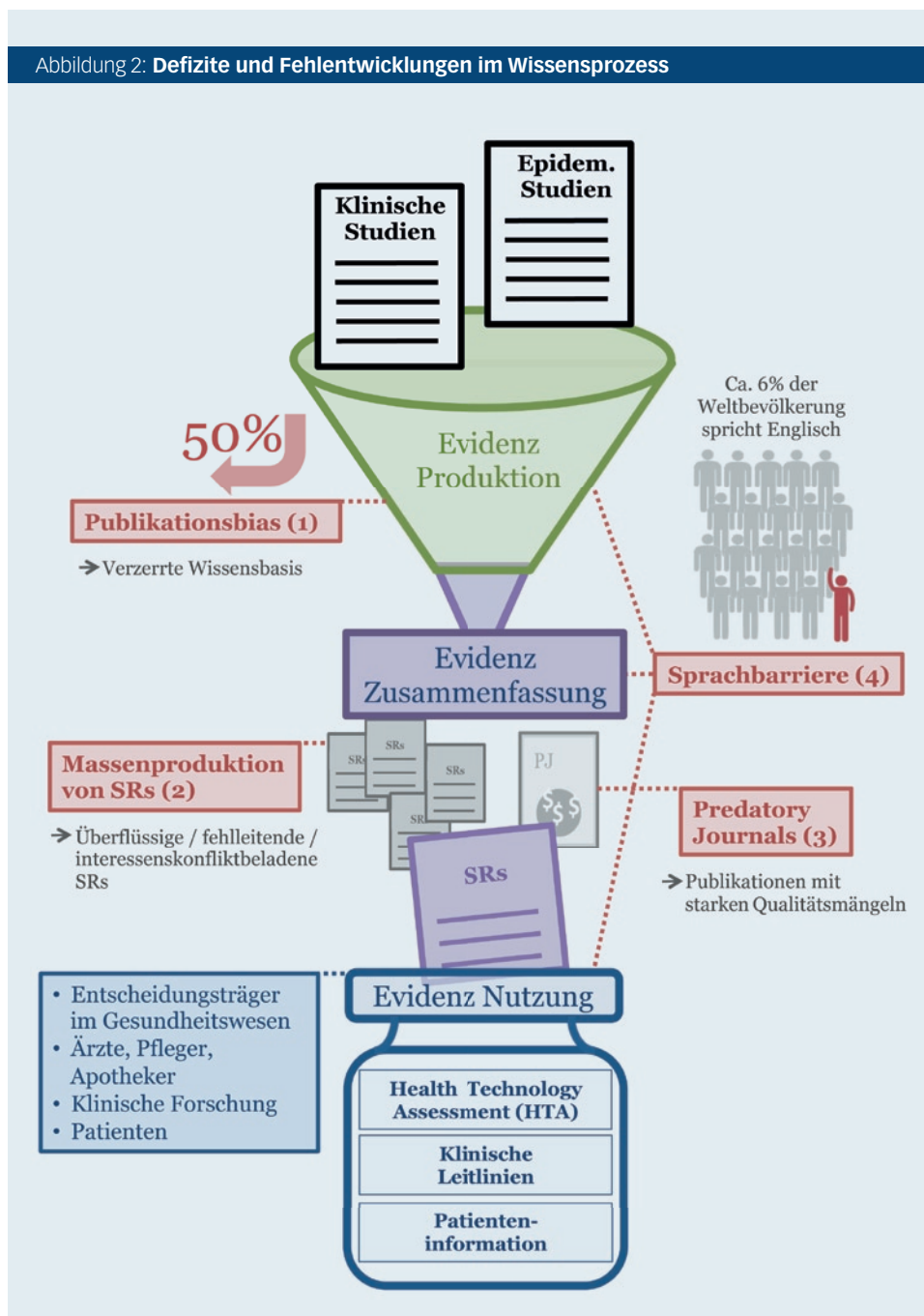
1. Auch heute noch erreichen die Ergebnisse von ziemlich genau 50 Prozent aller begonnenen Studien nie die Öffentlichkeit und sind damit nicht nutzbar. Die Folge ist ein massiver Publikationsbias und damit eine über alle Anwendungsgebiete hinweg chronisch überoptimistisch verzerrte Wissensbasis [4, 9–11].

2. Das in sich stimmige Prinzip des SR als zentrales Werkzeug der Wissensakkumulation hat in den letzten Jahren zu einer Massenproduktion von überflüssigen, fehlleitenden und interessenkonfliktbeladenen SRs geführt, sodass es zu vielen Fragen mehr als einen SR gibt und der Nutzer zur eigenen Bewertung und Auswahl gezwungen wird [12].

3. Die systematische Wissensakkumulation wird massiv belastet und verzerrt durch die Krise des Publikationswesens. Ein Aspekt beruht auch hier auf der Pervertierung einer sehr positiven Entwicklung, der Verschiebung hin zu freiem Zugang zu Studienergebnissen (Open Access). Die damit verbundenen Autorengelühren haben zu einer großen Anzahl betrügerischer Zeitschriften (Predatory Journals) geführt, die teils mit krimineller Energie Artikel unter Vortäuschung von Peer Review und anderer Qualitätsmerkmale publizieren [13, 14].

4. Ein weiteres Hindernis für den Wissenstransfer stellt die Sprachbarriere zwischen den englisch- und nicht-englisch-

Abbildung 2: Defizite und Fehlentwicklungen im Wissensprozess



sprachigen Ländern dar (nur sechs Prozent der Weltbevölkerung spricht Englisch als Muttersprache [15]). Heute findet die Wissenskommunikation fast ausschließlich in englischsprachigen Zeitschriften in englischsprachigen Ländern statt (<http://bit.ly/2ziKlVR>). Dieses Wissen in lokalen Sprachen für die Anwendung bereitzustellen und aktuell zu halten, wird fast nirgendwo in den nicht-englischsprachigen 94 Prozent der Welt geleistet, sodass für den größten Teil der Welt eine evidenzbasierte Gesundheitsversorgung erschwert ist [16].

Einige dieser Fehlentwicklungen (2 und 3) sind neu, die Nichtpublikation seit über dreißig Jahren bekannt, die Sprachbarriere alt, aber erst seit Kurzem in ihren Auswirkungen erkannt. Versuche, die Ursachen zu beseitigen oder die Auswirkungen zu kontrollieren, gibt es viele, jedoch weitgehend ohne große Erfolge. SRs spielen dabei eine zentrale Rolle: Einmal sind sie Opfer durch die verzerrte Datenbasis. Andererseits stammen die Erkenntnisse zu den Punkten 1 bis 4 aus der Entwicklung von SRs und deren Methoden.

Wissensprozess in der Hygiene am Beispiel Gefäßkatheter

Wissensakkumulation und systematische Anwendung in der Praxis sind akzeptiert und als Prinzip etabliert. Die beschriebenen Barrieren, finanzielle Unterausstattung und Ressourcenmangel führen jedoch zu einem sehr diffusen Bild bei der Umsetzung. SRs als methodischer Kern für HTA-Reports (Health Technology Assessment), klinische Leitlinien sowie Patienteninformationen (siehe Abb. 2) werden auf sehr unterschiedlichem Niveau realisiert. Das gilt für die gesamte Medizin, so auch für die Hygiene, wie sich an der in diesem Jahr publizierten Empfehlung zur Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen, erkennen lässt (<http://bit.ly/2zeA8tv>).

Beispiele der oben dargestellten Strukturen des Wissenstransfers lassen sich an Teil 1 (Nicht getunnelte zentralvenöse Katheter) abbilden [17]: (a) Die Stufen der Evidenz werden in der Einleitung vor den Empfehlungen gezeigt [17]; (b) Von den 516 aufgelisteten Literaturzitaten sind 23 deutschsprachig, vor allem Kommissionsberichte oder Gesetzestexte. Der Wissenschaftsbeitrag ist somit fast vollständig in Englisch [17]; und (c) Die Literaturliste zeigt deutsche Hygienewissenschaftler und bestätigt damit die Publikation von deutscher Forschung in englischer Sprache [17].

Resümee: Beeindruckender Schritt zur Evidenzbasierung

Als Resümee lässt sich festhalten, dass mit dieser neuen Empfehlung ein beeindruckender Schritt in die Richtung Evidenzbasierung auf der Basis des globalen Wissens geleistet wurde. SRs und englischsprachige Literatur wurden in breitem Umfang zugrundegelegt und die Aktualisierung wird thematisiert. Kritische Punkte bleiben eine fehlende explizite Methodenbeschreibung und insbesondere der Umgang mit neuem Wissen in der Zeit bis zur nächsten Aktualisierung. Diese Herausforderungen sind nicht zuletzt auch eine Frage der Ressourcen und lassen sich relativ leicht bearbeiten, da die eingeschlagene Richtung stimmt. ◀

Literatur

1. Kunz R, Khan KS, Kleijnen J, Antes G.: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen: Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen: Verlag Hans Huber; 2009.
2. Institute of Medicine: Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Cochrane AL: Effectiveness & Efficiency: Random Reflections on Health Services. Royal Society of Medicine Press Ltd; 1972.
4. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR.: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane database of systematic reviews. 2017.
5. Cochrane [cited 2017 03.11.2017]. Available from: www.cochrane.org.
6. Cochrane Database of Systematic Reviews [cited 2017 03.11.2017]. Available from: www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html.
7. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) [cited 2017 03.11.2017]. Available from: www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html.
8. Antes G, Blümle A, Lang, B: Medizinisches Wissen – Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. In: Rebscher H KS, eds., editor. Wissensmanagement in Gesundheitssystemen. Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH; 2014.
9. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E: Full publication of results initially presented in abstracts. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2007.
10. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, et al.: Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries. PLoS one. 2014; 9(12).
11. Antes G, Dreier G, Hasselblatt H, Blümle A, Schumacher M.: Register für klinische Studien. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2009; 52(4).
12. Ioannidis JP: The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. The Milbank quarterly. 2016; 94(3).
13. Beall J: Predatory journals: Ban predators from the scientific record. Nature. 2016; 534(7607).
14. Beall J: What I learned from predatory publishers. Biochemia Medica. 2017; 27(2).
15. Parkwall M. The World's 100 Largest Languages in 2007. Sweden, 2007.
16. Antes G. Englisch? We need to make evidence usage in all languages an everyday reality. 23rd Cochrane Colloquium Vienna, Austria, 2015.
17. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Teil 1 - Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt. 2017; 60(2).

ZU WISSEN, WIE SIE AUFTRETEN WOLLEN, IST **IHRE SACHE.**

ZU WISSEN, WIE MAN DAS ERREICHT, IST **UNSER JOB.**

WERBEBOTSCHAFTER FÜR DIE MEDIZIN- UND GESUNDHEITSBRANCHE

IHR PROFI-TEAM FÜR KOMMUNIKATION UND GESTALTUNG

Tel. 04102 2177223, info@bbpm.de, www.bbpm.de