

Nutzen und Limitationen von Evidence-based Medicine: Gute Idee, schlecht umgesetzt ?

Prof. Reto Krapf

Conflictsnot of interest but...

- Ich bin *kein* Fachspezialist der Medizinischen (Fort-) Bildung
- Die geäußerten Meinungen entstanden aus meiner persönlichen Erfahrung und vielen Kontakten mit fortzubildenden AerztInnen

Off-target effects?



Vortragsaufbau

- Einfluss der Aus- und Weiterbildung auf die Fortbildung
- Erfolge der *evidence-based medicine* (EBM): 3 Beispiele
- Limitationen und Achillesfersen der EBM
- Lösungen:
 - Von der EBM zur MBE (*medicine based evidence*: Renaissance eines alten Postulates
 - Neue Technologien für die massgeschneiderte Medizin

Fortbildungsordnung des SIWF (rev Sept 2017)

Art. 1 Ziel und Zweck der Fortbildung

¹ Die Fortbildung ist eine ethische und im Rahmen von Art. 40 lit. b MedBG eine gesetzliche Pflicht eines jeden Arztes und einer jeden Ärztin. Das Ziel der Fortbildung ist es:

- a) Die Gesundheit der Patienten und der Bevölkerung zu fördern und zu erhalten;
- b) Die in der Aus- und Weiterbildung erworbenen ärztlichen Kompetenzen zu erhalten und aufgrund der Entwicklungen der Medizin zu aktualisieren;
- c) Das Interesse an Forschung, Lehre und Qualitätsförderung zu fördern;
- d) das Beziehungsnetz und die Zusammenarbeit aller am Gesundheitswesen Beteiligten zu fördern und zu verbessern.

² Das SIWF bezweckt mit der Fortbildungsordnung die Förderung qualitativ hoher Standards, welche die sichere medizinische Versorgung zum Ziel haben.

Welche Veränderungen in der Aus- und Weiterbildung ?

- Verschiebung vom Krankheitsverständnis zur Phänomenologie
- Verabschiedung der forschenden Mediziner aus Aus- und Weiterbildung
- Dadurch Attraktivitätssteigerung für: Limitierung auf Prüfungswissen, Kochbuchrezepte und „guidelines“
- Reduktion des fachlichen Diskurses (z.B. Konsilien als Ausführungsanweisungen)
- Degeneration der Schnittstellendiskussion auf codierbare Fakten (z.B. Austrittsbericht, kein FB Inhalt mehr für ambulante KollegInnen)

Folgen für die spätere ärztliche Tätigkeit und Fortbildung

- Anwendung einer Medizin der 1-5 Regeln
- Verstärkt durch Minutentakt im Alltag
- Anfälliger für opinion leaders, Industrie-Input (dominieren wesentliche Inhalte der FB)
- Keine wirksame Gegenaktion zur auch hier zunehmenden Reglementierung

Evidence-based Medicine (EBM): Erwartungen

- Medizin für Einzelakteure zu komplex geworden
- Entlastung der ÄrztInnen vor zeitaufwendigem Literaturstudium (*Zeitargument*)
- Aktuelle Destillate der Forschung mit Anwendung des besten Vorgehens im Alltag (*Qualitätsanspruch*)
- Wahl des besten Vorgehens (und Verzicht auf andere, *Kostenargument*)
- EBM als (messbare) Leitlinie für die staatliche Reglementierung der kontinuierlichen Fortbildung (Steuerungs- und Kontrollinstrument)

Zu den Kosten (in) der Medizin....

- Aufwendungen Gesundheitssystem CH: ca 80 Mrd p.a., 12-13% des BSP
- Zu viel oder den Preis wert?
- Prominenter Platz auf dem Sorgenbarometer der Schweizer (, die mit Gesundheitssystem aber sehr zufrieden sind....)
- ***Probleme für den Mittelstand (keine Prämienverbilligung): Grundversicherung bei 500.- sFr/Person und Monat (plus % grösste Progression aller Steuerpflichtigen.....)***
- Individuum ist an Obligatorium (grotesk umfassend) gebunden
- Strapazierung des Solidaritätsgedankens

Kostenfaktoren

- Inadäquate medizinische Leistungen
EBM
- Langlebigkeit
- „Western-Style“ Morbiditäten: Noxenabusus, Adipositas, psychiatrische Folgen von...
- Technologische Revolutionen
EBM
- „Alle PatientInnen sind operabel“
- Umfassende und garantierte Leistungsübernahme auch klein(st)er Risiken sowie unbewiesener Methoden
- Problematische Finanzierungssysteme
 - „Fee for service“ Systeme in der Ambulanz, stationär bei Zusatzversicherungen, indirekt auch als Fallpauschalen
 - Aufgabe oder Fehlen von „fee for performance“ Anreizen **EBM**
 - Minutentarif bei Tarmed (Quantität vor Qualität)
 - Mengenbemessungen als Bestandteil variabler Lohnanteile

Evidence-based Medicine (EBM) :

Ein Ausweg aus der Finanzierungskrise?

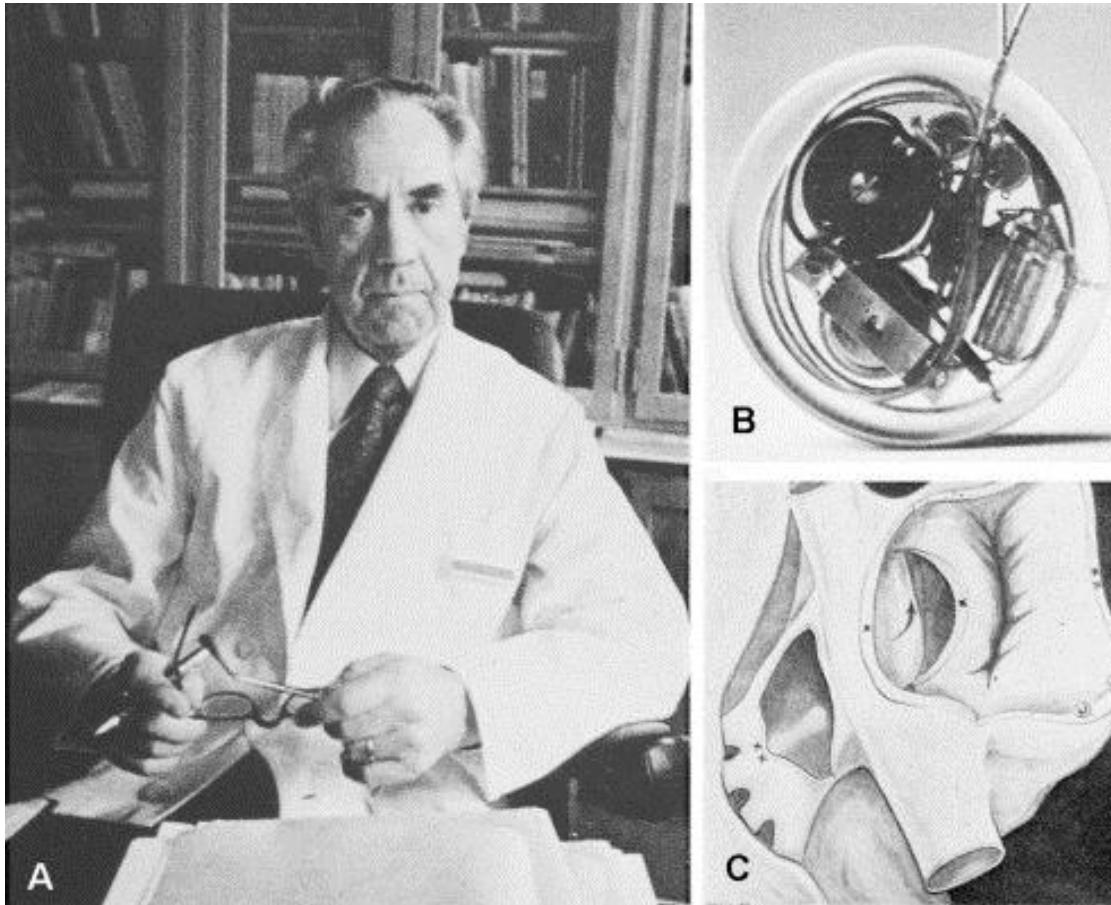
Ein Mittel für Qualitätssteigerung?

Beste Medizin für individuellen
Patienten?

Evidence-based Medicine als Erfolgsstory

- Gewichtet die medizinische Evidenz nach Qualität der Studien
- Schwergewichtig prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)
- Intermittierende/kontinuierliche Gewichtung in übergeordneten (Meta-) Analysen, institutionelle Interpretationen (Cochrane u.a.m.)
- 3 Beispiele für die Stärken der EBM

Klare Evidenz, n = 1, 1958



contracted *Pneumocystis carinii* pneumonia, extensive mucosal candidiasis, and multiple viral infections. In three of the patients these infections followed prolonged fevers of unknown origin. In all four cytomegalovirus was recovered from secretions. Kaposi's sarcoma developed in one patient eight months after he presented with esophageal candidiasis. All patients were anergic and lymphopenic; they had no lymphocyte proliferative responses to soluble antigens, and their responses to phytohemagglutinin were markedly reduced. Monoclonal-antibody analy-

ACQUIRED T-cell defects are well known to occur in adults with untreated Hodgkin's disease, sarcoidosis, and viral infections.^{1,2} These noniatrogenic T-cell deficiencies are marked by cutaneous anergy and diminished proliferative responses to mitogens and antigens in vitro. Opportunistic infections rarely occur in the absence of immunosuppressive therapy. We recently treated several young, previously healthy, homosexual men for multiple episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia, extensive

er subset, an increased percentage of the Leu-2+ suppressor/cytotoxic subset, and an increased percentage of cells bearing the thymocyte-associated antigen T10. The inversion of the T helper to suppressor/cytotoxic ratio suggested that cytomegalovirus infection was an important factor in the pathogenesis of the immunodeficient state. A high level of exposure of male homosexuals to cytomegalovirus-infected secretions may account for the occurrence of this immune deficiency. (N Engl J Med. 1981; 305:1425-31.)

METHODS

Antibody Assays

Antibodies to cytomegalovirus, adenovirus, and herpes simplex were determined by complement fixation. Antibody to cytomegalovirus was measured in Patient 2 by the anticomplement immunofluorescence method. Hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B surface and core antigens were determined by radioimmunoassay. Antibodies to Epstein-Barr virus were measured in the laboratory of Dr. Werner Henle.

Curing Chronic Hepatitis C — The Arc of a Medical Triumph

Raymond T. Chung, M.D., and Thomas F. Baumert, M.D.

Key Milestones and Their Effects on the Development of Curative Antiviral Treatment for Chronic Hepatitis C.*	
Key Milestone	Effects
Scientific	
Expression cloning of HCV	Discovery of viral genome, genomic organization, and viral genotypes; diagnostic assays; safety of blood products
Model systems for viral replication in cell culture (replicons) and ultrastructural characterization of nonstructural proteins	Screening and discovery of direct-acting antiviral agents targeting the HCV NS3/4A protease, NS5B polymerase, and nonstructural protein NS5A
HCV infectious-tissue culture model	Entry and assembly inhibitors; host-targeting agents as adjunctive therapies
Clinical	
Interferon-based treatment	Discovery that HCV infection is curable; starting point for initial add-on combinations with direct-acting antiviral agents
Successful HIV drug development	Combination of potent agents from two or more classes with nonoverlapping resistance profiles produced effective viral suppression without resistance selection
Regulatory	
FDA policy	Enabled rapid clinical development of direct-acting antiviral agents by permitting phase 2 studies of all oral regimens without standard-of-care comparators

* FDA denotes Food and Drug Administration, HCV hepatitis C virus, and HIV human immunodeficiency virus.

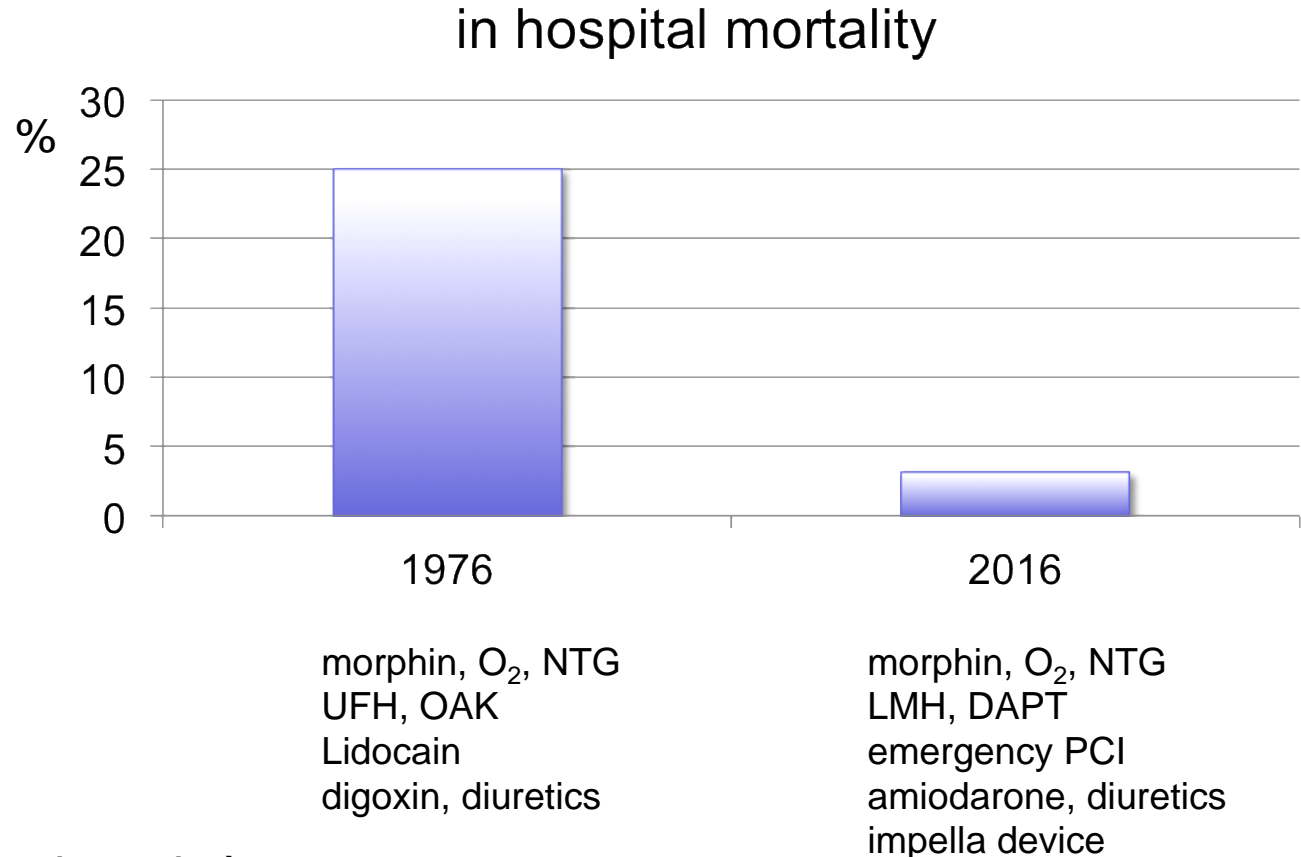
ISIS 1 Studie, NEJM 1987, 317:850-55

Table 3. Causes of Early Mortality (at 30 Days) in All Patients Originally Entered.

CAUSE	PLACEBO	STREPTOKINASE
	GROUP (N = 112)	GROUP (N = 107)
	<i>no. of patients</i>	
Heart failure	8	2
Sudden death	3	1
Ventricular fibrillation	1	1
Cardiac rupture	1	0
Recurrent infarction	1	0

30 Tage Mortalität reduziert von 13 auf 4 %, NNT = 11

In Hospital Mortality from Acute Coronary Syndromes 1976-2016



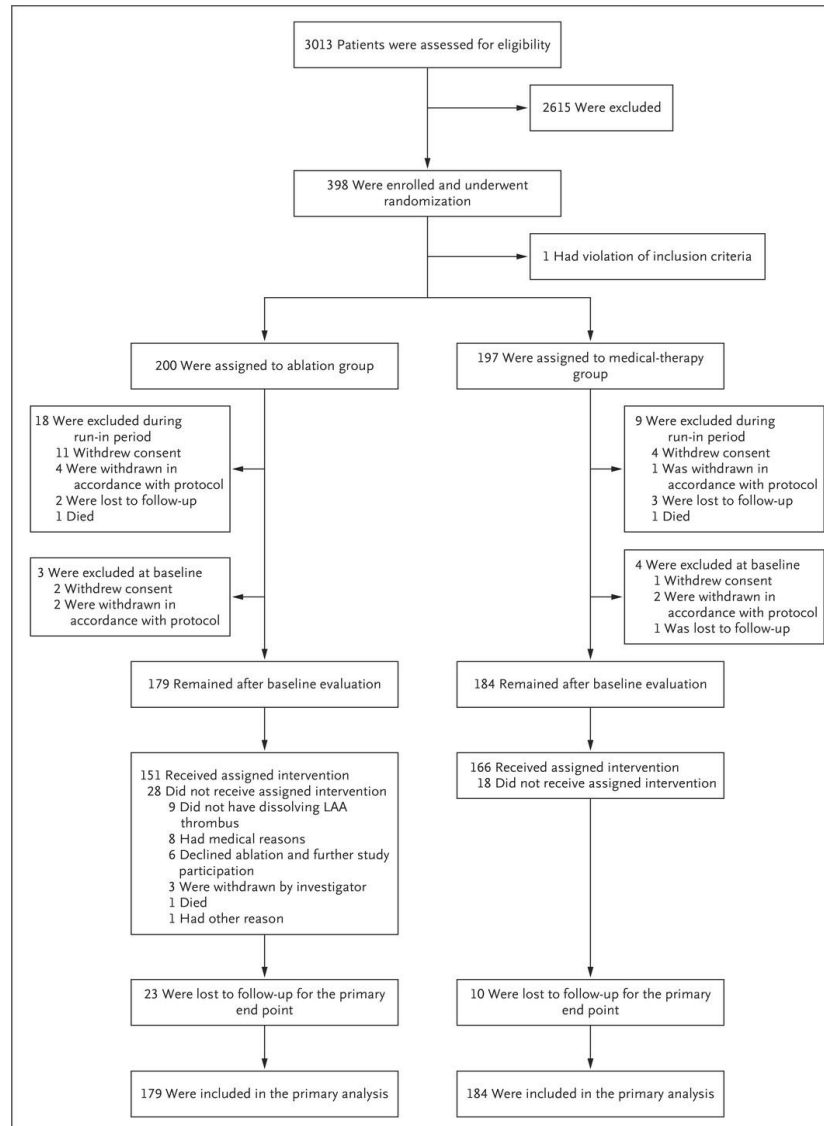
medArt basel ` 16

Rückgang der Hospitalisationszeit von ca 30 Tagen auf 5-7 Tage

Limitationen der EBM 2018

- Enge Einschlusskriterien („Homogenisierung der Studienpopulation“)
- Grossteil der Population ausgeschlossen, die nach der Zulassung die Medikation/Intervention erhalten
- Bspe:
 - Katheterablation bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz
 - SGLT₂ Inhibitoren und T₂DM

Katheterablation bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz



Wann verschreiben Sie einen SGLT₂-
Inhibitor?



Swiss recommendations 2016

Swiss Society of Endocrinology and Diabetology



1. Insulin Deficiency?

Basal Insulin

Premixed-Insulin

Basal Insulin +
GLP-1 RA (Xultophy®)

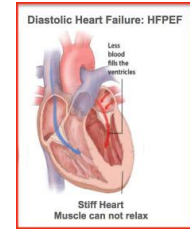
or

Basal
Bolus

2. eGFR < 30
ml/min?

3. Cardiovascular Disease?

4. Heart Failure?



yes

no

DPP-4
Inhibitors

Metformin+
SGLT2 I.

Metformin+
GLP-1 RA

Metformin+
SGLT2 I.

or

Metformin+
GLP-1 RA

or

Metformin +
DPP-4 I.

Metformin+
SGLT2 I.

+ DPP-4 I.

Basal
Insulin

+ DPP-4 I. or
Gliclazide or
Basal Insulin

+ Gliclazide or
Basal Insulin

+ Gliclazide
or Basal
Insulin

Basal
Insulin

Section I. Baseline characteristics

Table S2. Baseline characteristics

Characteristic*	Placebo (N = 2333)	Empagliflozin 10 mg (N = 2345)	Empagliflozin 25 mg (N = 2342)	Pooled empagliflozin (N = 4687)
Age – years	63.2 ± 8.8	63.0 ± 8.6)	63.2 ± 8.6)	63.1 ± 8.6
Male – no. (%)	1680 (72.0)	1653 (70.5)	1683 (71.9)	3336 (71.2)
Race – no. (%)				
White	1678 (71.9)	1707 (72.8)	1696 (72.4)	3403 (72.6)
Asian	511 (21.9)	505 (21.5)	501 (21.4)	1006 (21.5)
Black/African-American	120 (5.1)	119 (5.1)	118 (5.0)	237 (5.1)
Other/Missing	24 (1.0)	14 (0.6)	27 (1.2)	41 (0.9)
Ethnicity – no. (%)				
Not Hispanic or Latino	1912 (82.0)	1909 (81.4)	1926 (82.2)	3835 (81.8)
Hispanic or Latino	418 (17.9)	432 (18.4)	415 (17.7)	847 (18.1)
Missing	3 (0.1)	4 (0.2)	1 (<0.1)	5 (0.1)
Region – no. (%)				
Europe	959 (41.1)	966 (41.2)	960 (41.0)	1926 (41.1)
North America (plus Australia and New Zealand)	462 (19.8)	466 (19.9)	466 (19.9)	932 (19.9)
Asia	450 (19.3)	447 (19.1)	450 (19.2)	897 (19.1)
Latin America	360 (15.4)	359 (15.3)	362 (15.5)	721 (15.4)
Africa	102 (4.4)	107 (4.6)	104 (4.4)	211 (4.5)
Weight – kg	86.6 ± 19.1	85.9 ± 18.8	86.5 ± 19.0	86.2 ± 18.9
Body mass index – kg/m ^{2†}	30.7 ± 5.2	30.6 ± 5.2	30.6 ± 5.3	30.6 ± 5.3
CV risk factor – no. (%)	2307 (98.9)	2333 (99.5)	2324 (99.2)	4657 (99.4)
Coronary artery disease	1763 (75.6)	1782 (76.0)	1763 (75.3)	3545 (75.6)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1)	1078 (46.0)	1101 (47.0)	2179 (46.5)
History of myocardial infarction	1083 (46.4)	1107 (47.2)	1083 (46.2)	2190 (46.7)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1)	594 (25.3)	581 (24.8)	1175 (25.1)
History of stroke [‡]	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)	1084 (23.1)
Peripheral artery disease	479 (20.5)	465 (19.8)	517 (22.1)	982 (21.0)
Single vessel coronary artery disease [‡]	238 (10.2)	258 (11.0)	240 (10.2)	498 (10.6)
Cardiac failure [§]	244 (10.5)	240 (10.2)	222 (9.5)	462 (9.9)
Glycated hemoglobin – %	8.08 ± 0.84	8.07 ± 0.86	8.06 ± 0.84	8.07 ± 0.85
Time since diagnosis of type 2 diabetes – no. (%)				

Weitere Achillesfersen der EBM

- Ist die Kontrollpopulation eine Plazebo-Kontrolle oder eine Population mit „best available treatment“?
- Ist ein statistisch positiv ausgefallener RCT auch biologisch positiv?
- Ist ein statistisch negativ ausgefallener RCT auch biologisch negativ?
- Meta-Analysen sind bislang unfähig, die Resultate eines korrekt durchgeführten RCT vorauszusagen

» RCT = randomized controlled trial“

Table 1. Key Questions to Ask When the Primary Outcome Is Positive.

- Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?
- What is the magnitude of the treatment benefit?
- Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?
- Are secondary outcomes supportive?
- Are the principal findings consistent across important subgroups?
- Is the trial large enough to be convincing?
- Was the trial stopped early?
- Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?
- Is the efficacy–safety balance patient-specific?
- Are there flaws in trial design and conduct?
- Do the findings apply to my patients?

Positiv auch zweifelsfrei positiv?

N Engl J Med 2016, Pocock SJ et al

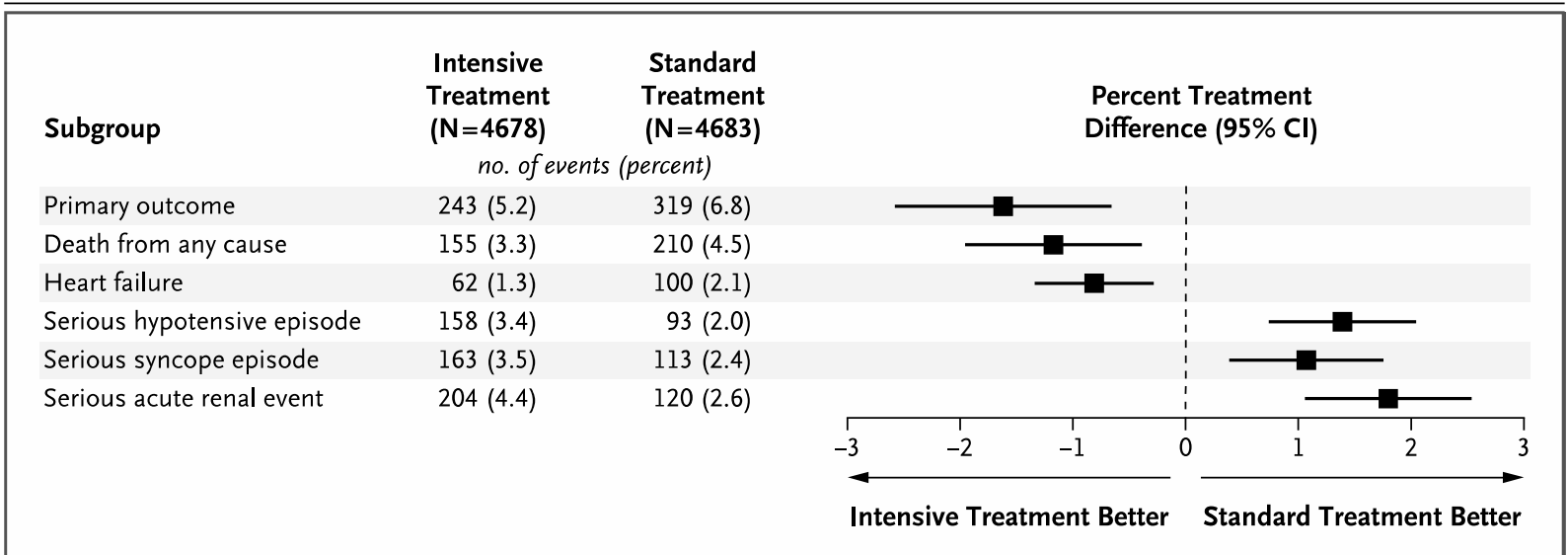


Figure 3. Balancing Efficacy and Safety Outcomes in SPRINT.

Table 1. Questions to Ask When the Primary Outcome Fails.

- Is there some indication of potential benefit?
- Was the trial underpowered?
- Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?
- Was the population appropriate?
- Was the treatment regimen appropriate?
- Were there deficiencies in trial conduct?
- Is a claim of noninferiority of value?
- Do subgroup findings elicit positive signals?
- Do secondary outcomes reveal positive findings?
- Can alternative analyses help?
- Does more positive external evidence exist?
- Is there a strong biologic rationale that favors the treatment?

Negativ auch wirklich negativ?

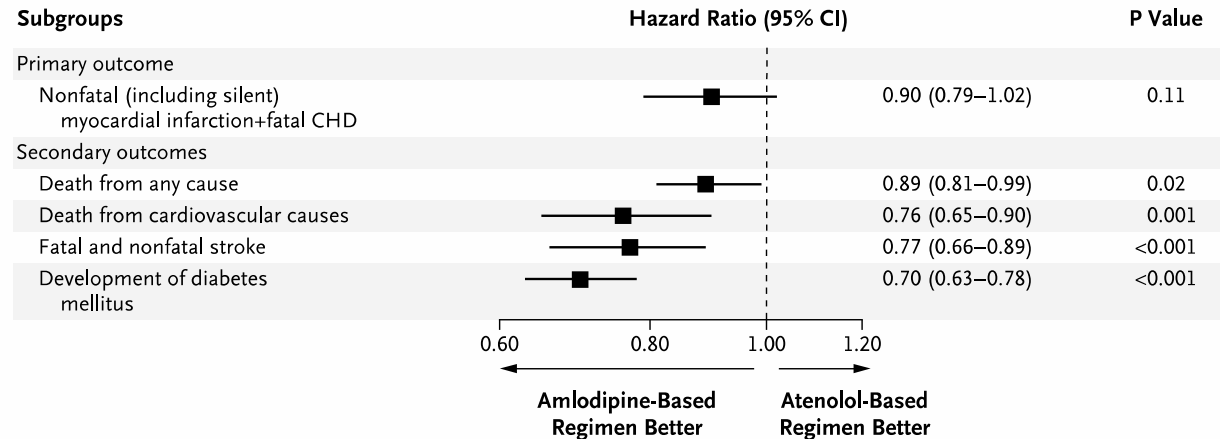


Figure 1. Major Results from ASCOT.

Although the primary outcome did not reach statistical significance, numerous secondary outcomes were positive. Given the biologic plausibility of these findings and their consistency with the results from previous trials, the results of this study provide meaningful data that can be used to inform decisions regarding treatments for hypertension. Adapted from Dahlöf et al.²⁵ CHD denotes coronary heart disease.

N Engl J Med, 2016,
Pocock SJ et al

EBM nicht schlecht umgesetzt, aber sie hat ihre Mängel z.B. ...

- Betreuung multimorbider, meist älterer PatientInnen mit langem Zeithorizont (*chronic, non-communicable diseases*)
- Selbst bei negativen/positiven Studie muss ich noch mindestens 10 kritische Fragen stellen*!
- Meta-Analysen sind hypothesen-generierend, aber nicht definitiv!
- Orientierung im Alltag eher unpraktisch
- Unabhängige Meinungsbildung ausserhalb von Richtlinien und Interessensvertretungen ?
- Fehlende Evidenz wird als Rationierungsmassnahme (oder zur Entschuldigung der eigenen Faulheit?) benutzt
 - *und beantworten....

..und der Ausweg oder die
Lösung(en)?

....personalisierte Medizin oder
Präzisionsmedizin?

Diese „-omes“ oder „omics“ kennen Sie vielleicht

- Genome
- Epigenome
- Transcriptome
- Proteome
- Metabolome
- Microbiome
- Integrome
- Toxome
- Interactome
- „Narcissome“

Dieses „ome“ kennen Sie noch nicht,
wenden es aber schon (lange) an

- *PHENOME*
- „Human (gen)..omes are now easy to come by. What`s missing are *phenomes*: thorough, exact descriptions of a person`s physical and behavioural characteristic.“

– Baker M, Nature, 2013

Also wieder.....

- „The patient is the one with the disease “(House of God)
 - Aber welche Erkrankung?
 - Und: Was ist denn überhaupt krank(haft)?

- „The patient comes first“
 - Alles muss bei der möglichst detaillierten Kenntnis des individuellen Patienten beginnen

EBM und MBE

evidence based medicine und medicine_based evidence

Medizin, die auf Evidenz basiert, muss wieder ergänzt werden durch Evidenz, die auf der Medizin („Klinik“) beruht

Medicine-based Evidence: Schritt 1

- Genaue Kenntnisse der individuellen PatientInnen
- Familie, sozialer Hintergrund, Anamnese, ***körperlicher Untersuchung***, bisherige und aktuelle Therapien (Nutzen und Nebenwirkungen), Noxen, Risikoverhalten, philosophische Präferenzen
- Sind Ko-Morbiditäten isoliert oder hängen sie pathophysiologisch zusammen?
- Weg von der „outcome“-Medizin zur genauen diagnostischen Klärung

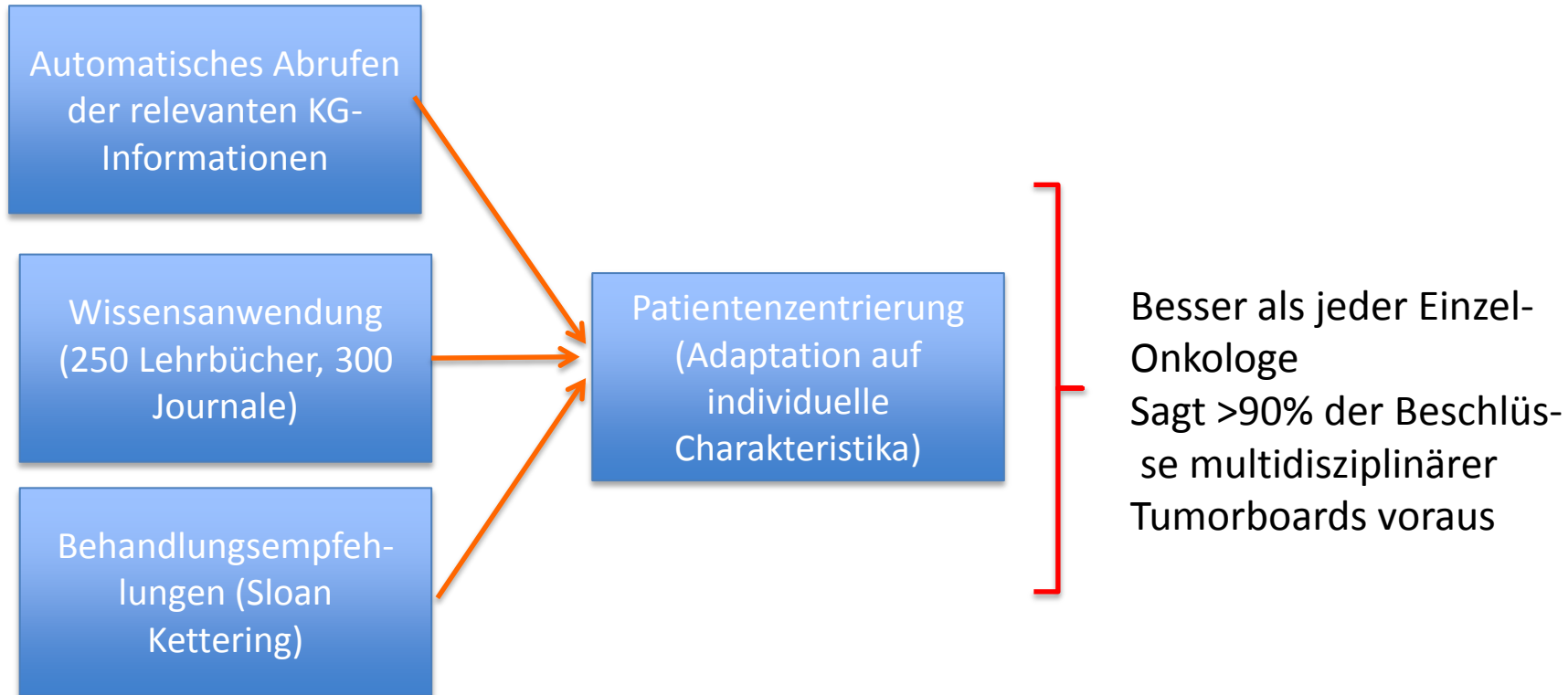
Medicine-based Evidence: Schritt 2

- Welche diagnostischen Verfahren sind erforderlich (Grunddiagnose, aktuelle Aktivität, Prognose)?
- Eignen sich diese als Verlaufs- und oder Therapiekontrollen?
- Klinische Medizin als individuelle experimentelle Medizin anwenden:
 - Klare Hypothese formulieren (weg von Symptomatologien!)
 - Experiment (diagnostischer Test, ein Therapieversuch)
 - Korrekt, inkorrekt?
 - Adaptationen der Hypothese

Medicine-based evidence: Schritt 3

- Jetzt habe ich eigentlich einen „personalisierten“ Patienten vor mir, das Phenome!
- Integration allfälliger „-omics“
- Welche Guideline, welche Publikationen „passen“ am besten zu ihm (EBM)?
- Gibt es dazu vielleicht keine genügende Evidenz oder ist sie mir nicht zugänglich?
 - Was dann? Nichts tun? Einschluss in eine Studie?
 - Diskussion in der Kollegenrunde?
 - Dr.Watson involvieren?
 - Vorgehen im Sinne der experimentellen Medizin?

Dr. Watson^{IBM} (Onkologie): Automatisierte EBM



Medicine-based evidence : Wohin geht die Entwicklung ?

- Neue Daten über biometrische Parameter im Alltagsleben (z.B. Smartphone-Technologie)
 - Digitalisierung* des Patienten:
 - Archivierung seiner Daten mit autorisiertem Zugang und dadurch Möglichkeit der Aktualisierung
 - Integration der „Narcissom“-Daten
 - Neue Art der klinischen Entscheidungsfindung:
 - Individuelle Patienten werden strukturiert in Datenbasen erfasst, ihre Heterogenität so weit wie möglich aufgeschlüsselt
 - Parameter, Verläufe und Therapieergebnisse erfasst und ausgewertet
 - Rückmeldung an die behandelnden Ärzte (sog. push- und pull-Technologien)
 - Lernendes System
- *hat nichts mit einem Medikament zu tun....

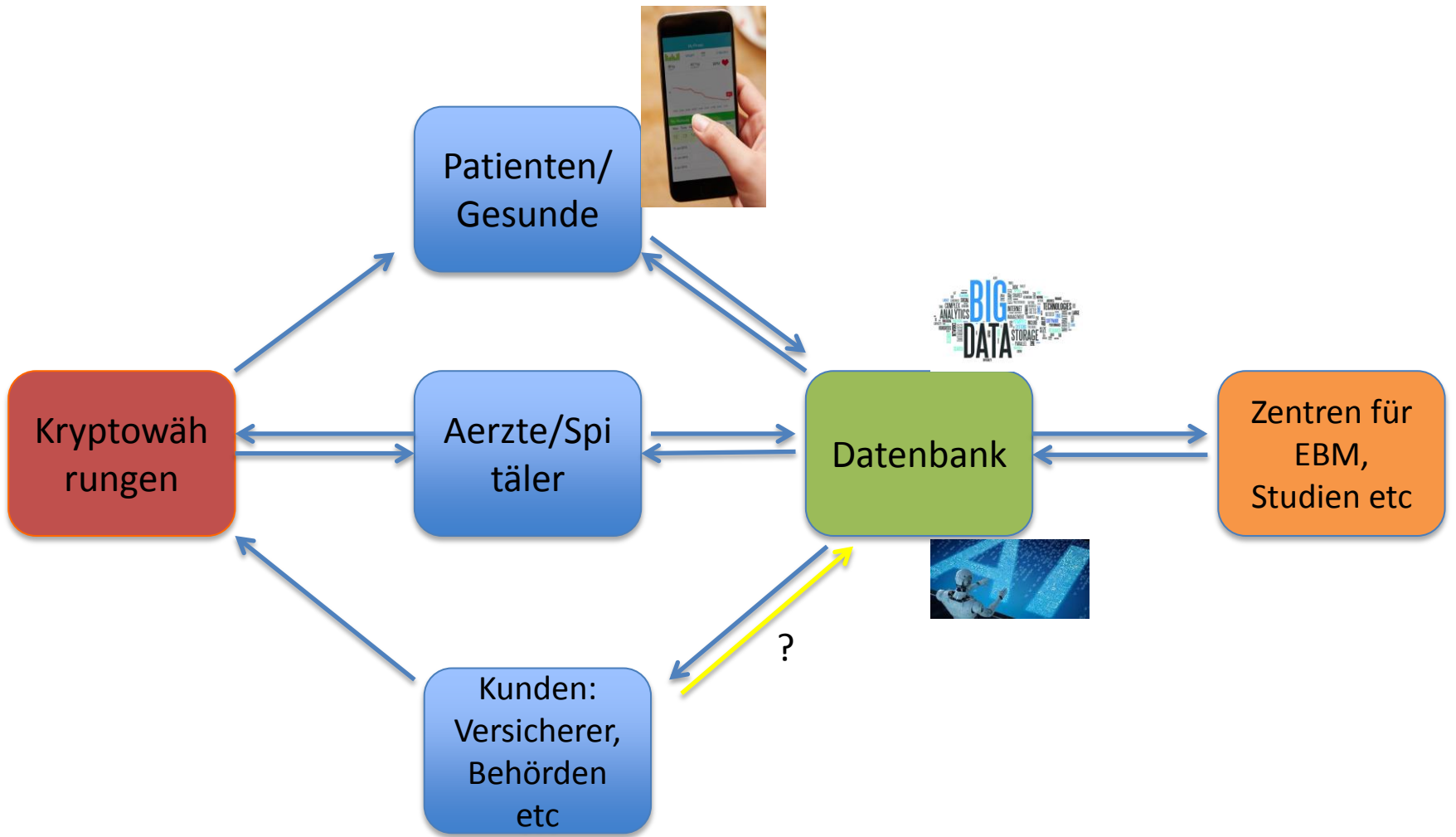


Blockchain = **dezentrale** Datenbank
für medizinischen
Informationsaustausch zwischen
Patient und ... mit **transparenter**
Erfassung aller Informationen

Blockchain Technologie in der Medizin

Nature Medicine, April 2018

- **Dezentral:** Datenbank auf separatem Netzwerk mit vielen Einzelcomputern
 - Datenbank gehört niemanden (keiner Behörde, keinem Unternehmen), relativ sicher vor Hackern
- **Informationsaustausch („Transaktionen“)**
 - Jede Art medizinischer Info, in beiden Richtungen, einmal gemacht ist sie irreversibel, weil beobachtet (auch für spätere Nutzer)
- **Patient und... („Teilnehmer“, „Parteien“)**
 - Alle die an einer auf dieser Technologie basierenden Lösung partizipieren
- **Transparent**
 - Informationen werden durch Minenarbeiter („miners“) ständig überprüft, Analyse und Geschichte des Informationsaustausches einsehbar



Beispiel

- Sie haben für eine zwischenzeitlich 88 j Frau (lebt in Heim für betreutes Wohnen) bereits einmal alle Daten Ihrer Krankengeschichte (inkl „omics“, frühere Therapien, Diagnosen, Nebenwirkungen) eingegeben*
- Sie sitzt vor Ihnen mit Fieber, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen
- Sie diagnostizieren eine Influenza A (ein Datenminer wird das überprüfen, resp einen Beweis suchen, die Diagnose auf „sicher“ oder „Verdacht auf.“ stellen)
- Sie bekommen sofort Rückmeldung, ob und wie eine Patientin in dieser Kategorie in diesem Umfeld behandelt werden soll
 - Destillat von EBM Informationen und von laufend aktualisierten, vergleichbaren PatientInnen
- Die epidemiologische Information wird kontinuierlich adaptiert und publiziert
- Sie geben dann – via Ihre KG – den Verlauf, die Nebenwirkungen etc ein, dadurch wird bei allen Teilnehmern die Information über „best practice“ von *vergleichbaren* PatientInnen iterativ optimiert

* Eine „App“ o.ä. wird Ihnen dabei helfen....

Konklusionen

- Evidence-based Medicine hat bei gut definierbaren Einzelerkrankungen riesige Fortschritte gebracht
- Sie ist aber für die modernen, heterogenen, „multimorbiden“ Patientenpopulationen ungenügend
- Sie ist allein auch ungeeignet, die Vorteile der „precision medicine“ umzusetzen
- Der Prozess der „medicine-based evidence“ setzt das Primat einer guten ärztlichen Analyse und Betreuung voraus
- Eine Form von biomedizinischer Blockchain-Technologie hat grosses Potential, Ihnen die beste Therapie für den vor Ihnen sitzenden Patienten anzubieten!

Konsequenzen für die Fortbildung

- Noch besser und wieder vermehrt tun (und fortbilden), was die ärztlichen Kernkompetenzen schon immer sein mussten
- Exakte Diagnostik versus „outcome“ Orientierung
- Lernen, das „back-office“ und den administrativ-organisatorischen Arbeitsstil den neuen Technologien anzupassen