

MMP

Medizinische Monatsschrift  
für Pharmazeuten

%

GA

+

>50

Günther / Schindler / Suter-Zimmermann / Briel / Hinneburg

# Evidenzbasierte Pharmazie

Eine Schritt-für-Schritt Anleitung



Deutscher  
Apotheker Verlag

Günther, Schindler, Suter-Zimmermann, Briel, Hinneburg

# Evidenzbasierte Pharmazie



Günther, Schindler, Suter-Zimmermann, Briel, Hinneburg

# Evidenzbasierte Pharmazie

Eine Schritt-für-Schritt-Anleitung

Judith Günther, Freiburg  
Birgit Schindler, Freiburg  
Katja Suter-Zimmermann, Basel  
Matthias Briel, Basel  
Iris Hinneburg, Halle

Mit 30 Abbildungen und 11 Tabellen

**Medizinische Monatsschrift  
für Pharmazeuten**



Deutscher  
Apotheker Verlag

**Zuschriften an**

lektorat@dav-medien.de

**Anschriften der Autoren**

**Dr. Judith Günther**

Kurt-Tucholsky-Str. 38  
79100 Freiburg

**PD Dr. Matthias Briel**

Hebelstraße 10  
CH-4031 Basel

**Dr. Birgit Schindler**

Fürstenbergstr. 17  
79102 Freiburg

**Dr. Iris Hinneburg**

Wegscheiderstr. 12  
06110Halle

**Dr. Katja Suter-Zimmermann**

In den Schorenmatten 230  
CH-4058 Basel

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2018

ISBN 978-3-7692-7046-4

© 2018 Deutscher Apotheker Verlag

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

[www.deutscher-apotheker-verlag.de](http://www.deutscher-apotheker-verlag.de)

Printed in Germany

Satz: Rebecca Kopf

Druck und Bindung: CPI books GmbH, Leck

Umschlagabbildung: antishock/Adobe Stock

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

## Vorwort

### Großartige Neuigkeiten und Althergebrachtes treffen sich auf dem Handverkaufstisch

Damit die Patienten von den neuen Erkenntnissen aus der klinischen Forschung profitieren können, braucht das Gesundheitswesen Fachkräfte, die das eigene Wissen und Handeln mit der sich weiterentwickelnden Erkenntnislage abgleichen. Pharmazeuten in Offizin und Krankenhaus sind mehr denn je gefordert, sowohl die als großartige Neuigkeiten angepriesenen Neuankömmlinge auf dem Arzneimittelmarkt, wie auch althergebrachte Heil- und Hausmittel kritisch zu hinterfragen. Als unabhängige pharmazeutische Berater kommt uns die wichtige Aufgabe zu, Patientinnen und Patienten verlässliche Informationen zu Nutzen- und Schadensaspekten von Arzneimitteln zu geben.

Wie aber lautet der aktuelle Stand der Erkenntnisse? Was ist über Nutzen und Schaden eines Arzneimittels bekannt und ist das für den Patienten überhaupt von Bedeutung? Was spricht im Einzelfall für den Einsatz, was dagegen? Bringen wir den Mut auf, den Kunden zu erklären, dass für das nachgefragte Arzneimittel der patientenrelevante Nutzen nicht ausreichend bewiesen ist, das Risiko für einen potenziellen Schaden als hoch eingeschätzt wird und wir den Preis vor diesem Hintergrund als nicht gerechtfertigt ansehen und daher ein anderes Mittel empfehlen.

Kenntnisse zu Nutzen und Schaden von Arzneimitteln sowie die sich daraus ableitenden Beratungsinhalte gehören seit jeher zu den zentralen Aufgaben der Offizin- und Krankenhausapotheker in ihrer professionellen Arbeit. Durch die geradezu exponentiell angestiegene Menge und Verfügbarkeit von Arzneimittelinformationen scheint es jedoch nahezu unmöglich geworden zu sein, in allen apothekenrelevanten Themen den Überblick zu behalten und auf dem aktuellsten Stand zu bleiben. Dies wurde auch von den Begründern der evidenzbasierten Medizin erkannt und sie haben Methoden entwickelt, um relevantes Wissen in transparenter Weise zu sondieren und zu bündeln. Diese Methoden erleichtern dem Einzelnen die Suche nach Arzneimittelinformationen, deren Qualitätsbewertung und Einordnung. Um auch von aufbereiteter Evidenz optimal profitieren zu können, müssen wir uns mit den Grundbegriffen der evidenzbasierten Praxis vertraut machen und die verbreiteten Berührungspunkte etwa mit der medizinischen Statistik überwinden.

Dies war das Ziel unserer Arbeit. Das vorliegende Buch soll Ihnen in überschaubaren Kapiteln eine Einführung in die Methodik der evidenzbasierten Praxis geben. Fachbegriffe aus der Biometrie werden erklärt und ihre Relevanz für die pharmazeutische Beratung anhand konkreter Beispiele aus dem pharmazeutischen Alltag aufgezeigt. Leserinnen und Leser sollen so vom Unbehagen befreit werden, das so manchen befällt, wenn ein Hazard Ratio oder ein Odds Ratio begleitet von einem Konfidenzintervall und einem p-Wert in Fachartikeln oder Arzneimittelbewerbungen auftaucht.

Vielen Dank an alle Mitglieder des Fachbereiches Evidenzbasierte Pharmazie des deutschen Netzwerkes für Evidenzbasierte Medizin (DNEbM, [www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de)) für den intensiven inhaltlichen Austausch. Dieser war die Initialzündung für eine Fortbildungsreihe in der Medizinischen Monatsschrift für Pharmazeuten (MMP), die nun in überarbeiteter Form als gesammeltes Werk in Ihren Händen liegt. Ebenso möchten wir uns auch bei unseren Kolleginnen Prof. Dr. Regina Kunz und Dr. Monika Lelgemann bedanken, die wesentlich zur Vernetzung der Apotheker innerhalb des DNEbM beigetragen haben, sowie bei Prof. Dr. med. Günter Ollenschläger, der uns für unser erstes Projekt des Fachbereiches Evidenzbasierte Pharmazie ([www.pharmbib.de](http://www.pharmbib.de)) essenzielle Starthilfe geleistet hat.

Wir wünschen Ihnen Freude bei der Schritt-für-Schritt-Erkundung der Methoden eines evidenzbasierten Vorgehens und viel Erfolg bei der konkreten Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in Ihre pharmazeutische Praxis.

Freiburg, Basel, Halle  
Im Herbst 2017

**Die Autoren**  
Judith Günther,  
Birgit Schindler  
Katja Suter-Zimmermann  
Matthias Briel  
Iris Hinneburg



## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Die Informationsflut – ein Vielstoffgemisch</b>	<b>9</b>
1.1.	Die Informationsfluten als Vielstoffgemisch	9
1.2.	Die Aufklärung des Wirkungsmechanismus ist nicht genug	9
1.3.	Warum genauer hinschauen?	10
1.4.	Die Sprache der Evidenzbasierung	10
1.5.	Keine Zeit zum Zeitsparen?	10
1.6.	Am Anfang steht die Frage – das „Infragestellen“	11
1.7.	Haben wir den Mut, unsere pharmazeutischen Überzeugungen infrage zu stellen? – Sind wir bereit für die evidenzbasierte Pharmazie?	11
<b>2.</b>	<b>Navigationshilfe durch die Informationsfluten</b>	<b>13</b>
2.1.	Apotheker als Informationsmanager	13
2.2.	Strukturierte Fragen – das Knüpfen des richtigen Netzes	14
2.3.	Suche in verlässlichen Informationen – wo die Netze auswerfen?	14
2.4.	Strategie wählen – brauche ich ein feines Netz oder genügt ein grobes?	15
2.5.	Praxisbeispiel	15
<b>3.</b>	<b>Qualitätsbewertung klinischer Studien (1)</b>	<b>19</b>
3.1.	Der Goldstandard für einen Beweis: Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	19
3.2.	Qualitätsmerkmale eines RCT: Wo lauern Fehlerquellen?	21
3.3.	Warum es dennoch andere Studiendesigns geben muss	21
3.4.	Praxisbeispiel	22
<b>4.</b>	<b>Qualitätsbewertung klinischer Studien (2)</b>	<b>25</b>
4.1.	Das erste Sieb: Die Grobtrennung	25
4.2.	Das zweite Sieb: Es ist nicht alles Gold, was glänzt ...	25
4.3.	Valide Studienergebnisse identifiziert ... und nun?	29
4.4.	Praxisbeispiel	29
<b>5.</b>	<b>Vier Zahlen und ein bisschen Mathe</b>	<b>32</b>
5.1.	Therapie A, Therapie B oder Therapie C?	32
5.2.	Effektmaße einer fiktiven Studie	34
5.3.	Unterschied von relativ und Absolut	34
5.4.	Praxisbeispiel	35
5.5.	Klinische Studien sind Stichproben	35
<b>6.</b>	<b>Vier Zahlen und noch ein bisschen mehr Mathe</b>	<b>36</b>
6.1.	Ergebnisdarstellung in klinischen Studien	37
6.2.	Ergebnisdarstellung in Beobachtungsstudien und systematischen Übersichten	37
6.3.	Praxisbeispiel	38
<b>7.</b>	<b>Number needed to treat (NNT) und Number needed to harm (NNH)</b>	<b>39</b>
7.1.	Binäre Studienergebnisse – ausgedrückt in verschiedenen Effektmaßen	39
7.2.	Praxisbeispiel	41
<b>8.</b>	<b>Über die Sicherheit von Studienergebnissen</b>	<b>43</b>
8.1.	p-Wert	43
8.2.	Konfidenzintervall	44
8.3.	Nicht jedes signifikante Ergebnis hat für den Patienten eine Bedeutung	45
8.4.	Praxisbeispiel	45

<b>9.</b>	<b>Malen nach Zahlen</b>	<b>47</b>
9.1.	Was sind Überlebenszeit-Analysen?	47
9.2.	Wann „die Uhr starten“?	47
9.3.	Warum es verzwickt ist, solche Kurven zu erstellen	47
9.4.	Was sind „zensierte“ Patienten	48
9.5.	Voraussetzungen für Überlebenszeit-Analysen	49
9.6.	Kaplan-Meier-„Kurven“ sind in der Medizin üblicherweise „Treppen“	49
9.7.	Kaplan-Meier-Kurven lesen können	50
9.8.	Praxisbeispiel	50
<b>10.</b>	<b>Warum wir uns mit mathematischen Modellen herumplagen müssen</b>	<b>53</b>
10.1.	Was ist ein Regressionsmodell und warum brauchen wir es?	53
10.2.	Wie die Cox-Regression funktioniert	54
10.3.	Voraussetzungen, die für die Cox-Regression erfüllt sein müssen	54
10.4.	Praxisbeispiel	55
<b>11.</b>	<b>Gebrauchsanweisung für konzentrierte Evidenz (1)</b>	<b>57</b>
11.1.	Solide Antworten mit wenig Zeitaufwand	57
11.2.	Von Übersichtsarbeiten und Systematik, Metaanalysen und Poolen ...	57
11.3.	Stärken und Schwächen eines Reviews erkennen	58
11.4.	Nur die halbe Wahrheit: Verzerrung durch Nichtpublizieren	60
11.5.	Wie kann ein Publikationsbias bei einem Review minimiert werden?	60
11.6.	Der Goldstandard: Cochrane-Reviews und Metaanalysen	60
11.7.	Praxisbeispiel	61
<b>12.</b>	<b>Gebrauchsanweisung für konzentrierte Evidenz (2)</b>	<b>64</b>
12.1.	Licht in das Dunkel des Ergebnischaos	64
12.2.	Schneller Überblick: Der Forest-Plot	64
12.3.	Metaanalyse: „Gepoolte“ Zusammenfassung der Ergebnisse	65
12.4.	Soll überhaupt gepoolt werden? Der Test auf Heterogenität	66
12.5.	Der Heterogenität auf der Spur: Subgruppenanalysen	66
12.6.	Der Ergebnisstabilität auf der Spur: Sensitivitätsanalysen	67
12.7.	Das Schattenreich der unpublizierten Studien	67
12.8.	Interpretation der Ergebnisse	67
12.9.	Praxisbeispiel	67
12.10.	Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser	68
12.11.	Tipps für die Beratungspraxis	68
12.12.	Die gute Nachricht zum Schluss	70
<b>13.</b>	<b>Nichtunterlegenheitsstudien</b>	<b>71</b>
13.1.	Praxisbeispiel	71
	<b>Stichwortregister</b>	<b>73</b>
	<b>Autoren</b>	<b>75</b>