

Den gesunden Menschenverstand walten lassen

Fallstricke der EBM oder interventionelle Ungeduld?

Prof. Dr. med. Alain Nordmann, MSc

Praxis für Allgemeine Innere Medizin, Basel



Alain Nordmann

Der in dieser Ausgabe des *Swiss Medical Forum* veröffentlichte Artikel von Prof. Dr. B. Meier und PD Dr. F. Nietlisbach mit dem Titel «Fallstricke der Evidenz-basierten Medizin» [1] ist eine pointiert und zuweilen witzig geschriebene Kolumne zu – aus der Sicht von interventionellen Kardiologen – falschen Schlussfolgerungen von Studien zum Verschluss eines permeablen Foramen ovale (PFO) bei kryptogenen embolischen Hirninfarkten sowie zum Stenting bei koronarer Ein-Ast-Erkrankung und stabiler Angina pectoris.

Gemäss Duden ist ein Fallstrick als Hinterhältigkeit definiert, auf die jemand unversehens hereinfallen kann. Bei genauerem Hinsehen wird klar ersichtlich, dass die im Artikel gegen die Evidenz-basierte Medizin (EBM) erhobenen Vorwürfe grösstenteils haltlos sind.

Als ersten «Fallstrick» der EBM nennen die Autoren das Problem einer zu kurzen Beobachtungsperiode bei Studien zum PFO-Verschluss und vergleichen dies mit einem Flugzeugabsprung mit und ohne Fallschirm, bei dem der Endpunkt der Studie noch in der Luft gewählt wird. Dabei wird ausser Acht gelassen, dass bei der Berechnung der notwendigen Anzahl Studienteilnehmer («sample size calculation») in der Planungsphase der Studie aufgrund besten Wissens von bereits publizierten Ereignisraten die notwendige Beobachtungszeit vordefiniert wird.

Die Autoren kritisieren, dass es gemäss EBM nicht zulässig ist, Endpunkte, die nach Studienabschluss auftreten, in der Datenanalyse zu berücksichtigen. Dieser Grundsatz der EBM basiert jedoch auf folgender Überlegung: Das Problem der Nachbeobachtung nach Studienabschluss liegt darin, dass sich die Patienten nicht mehr in einem kontrollierten Studiendesign befinden und die Gefahr von «study confounders» (im Fall des PFO zum Beispiel verschiedene Strategien der Blutverdünnung wie Thrombozyten-Aggregationshemmung oder orale Antikoagulation in beiden Patientengruppen) erheblich zunimmt. Es kann sehr oft nicht mehr unterschieden werden, ob ein nach Studienabschluss nachweisbarer Effekt nun wirklich auf die ursprüngliche Intervention oder auf einen möglichen «confounder» zurückgeführt werden kann.

Das Hauptproblem der PFO-Studie [2], bei der Prof. Meier als Hauptautor fungierte, war aber ohnehin ein ganz anderes als die zu kurze Beobachtungsdauer, wie die Autoren dies in der Diskussion ihrer Publikation selbst beschreiben. Sie geben zu, dass ihre Studie zu wenig statistische Aussagekraft («power») hatte, um einen realen Nutzen eines PFO-Verschlusses nachzuweisen, da die Ereignisrate in der Kontrollgruppe weniger als halb so hoch war wie ursprünglich bei der Berechnung der Anzahl benötigter Studienteilnehmer angenommen worden war. Hieraus einen Fallstrick der EBM abzuleiten, ist unzulässig. Die Lösung des Problems hätte darin bestanden, mehr Patienten zu rekrutieren, um im Rahmen des kontrollierten Studiendesigns die nötige statistische Aussagekraft zu erhalten, um einen Typ-2-Fehler (falsch negative Studie) auszuschliessen.

Beim zweiten Beispiel zum Nutzen des PFO-Verschlusses wird kritisiert, dass in der Studie von Carroll et al. [3] gemäss EBM-Kriterien auf die Durchführung einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse bestanden wurde, obwohl vier der Ereignisse in der PFO-Verschlussgruppe auftraten, deren PFO nie verschlossen worden war. Eine Per-Protocol (PP)-Analyse hätte das Resultat der Studie signifikant zugunsten des interventionellen PFO-Verschlusses ausfallen lassen ($p = 0,007$). Die Durchführung einer ITT-Analyse ist deshalb wichtig, weil nur sie sicherstellt, dass die randomisierte Gruppenzuteilung nicht post hoc torpediert wird. Tatsache ist, dass es gemäss EBM zulässig ist, neben einer ITT-Analyse auch die Resultate einer PP-Analyse zu erwähnen. In Tat und Wahrheit haben die Autoren auch eine solche Analyse durchgeführt und berichten in der Schlussfolgerung der Studie darüber, dass der Verschluss eines PFO bei Patienten mit einem kryptogenen ischämischen Schlaganfall einer rein medikamentösen Behandlung in der PP-Analyse überlegen war. Die Interpretation von Prof. Meyer und PD Dr. Nietlisbach, dass es sich gemäss EBM-Kriterien um eine Negativstudie handelt, kann bei einem p-Wert von 0,08 in der ITT und einem p-Wert von 0,007 in der PP-Analyse nicht ganz nachvollzogen werden. Die Studie implizierte lediglich, dass nochmals eine Studie oder eine

Metaanalyse bereits publizierter Studien notwendig war, um Gewissheit zu haben, dass ein interventioneller PFO-Verschluss für alle Zukunft besser ist als eine rein medikamentöse Therapie. Diese Metaanalyse wurde unter Mitwirkung von Prof. Meier drei Jahre später veröffentlicht [4] und bestätigte nach EBM-Kriterien die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses.

Bei der Diskussion der ORBITA-Studie [5], in der bei stabiler koronarer Ein-Ast-Erkrankung der Nutzen einer effektiven perkutanen koronaren Revaskularisation mit einer «sham»-Prozedur verglichen wurde, bezweifeln die Autoren das Resultat der Studie aufgrund ihrer eigenen klinischen Erfahrung und bemängeln die «unnötige» Gefährdung von Patienten in der «sham procedure»-Gruppe. Die Autoren behaupten, dass es «unerklärlich» sei, dass 50% der mittels Stent anstatt medikamentös behandelten Patienten nach sechs Wochen noch symptomatisch waren. Damit implizieren sie entweder, dass die Studienresultate gefälscht oder die effektive Revaskularisation unsachgemäß durchgeführt worden war, wobei beide Argumentationen sich nicht gegen EBM, sondern im einen Fall gegen die Integrität der Autoren, im anderen gegen das Know-how der an der Studie beteiligten interventionellen Kardiologen richtet. Zu Recht kritisiert wird der von den Autoren der ORBITA-Studie gewählte End-

punkt einer Differenz in der Belastungszeit zwischen den beiden Gruppen anstelle eines klinisch relevanten Endpunktes, dem gemäss EBM-Kriterien auch klar der Vorzug vor einem Surrogatmarker zu geben ist. Die ORBITA-Studie als Fallstrick der EBM zu bezeichnen, entbehrt jedenfalls jeder Grundlage.

Fazit: Fallstricke bei der EBM sind selten. Wie bei jeder medizinischen Technik ist es aber auch bei der EBM unerlässlich, bei der Interpretation der Studienergebnisse den gesunden Menschenverstand walten zu lassen.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Meier B, Nietlispach F. Fallstricke der Evidenz-basierten Medizin. *Swiss Med Forum*. 2019;19(15–16):254–8.
- 2 Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083–91.
- 3 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092–100.
- 4 Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907–17.
- 5 Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al and ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31–40.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med.
Alain Nordmann, MSc
Praxis für Allgemeine
Innere Medizin
Spitalstrasse 12
CH-4051 Basel
alain.nordmann[at]usb.ch