

Evidenzbasierte Medizin in der Onkologie: spiegelt die Studienlage die klinische Realität wider?

Evidence-Based Medicine in Oncology: Do the Results of Trials Reflect Clinical Reality?

Autor

D. Hölzel, G. Schubert-Fritschle

Institut

Tumorregister des Tumorzentrums München am IBE, Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München

Schlüsselwörter

- ◉ Krebserkrankungen
- ◉ Behandlung evidenzbasierte Medizin
- ◉ Literaturbewertung

Key words

- ◉ cancer treatment
- ◉ evidence-based medicine
- ◉ literature evaluation

Zusammenfassung

Evidenzbasierte Medizin (ebm) ist ein Appell für wissenschaftlich begründetes Handeln und gegen nicht zu rechtfertigende Beliebigkeit. Das Ranking von Studien, die Bewertung der Literatur, Metaanalysen und der Verweis auf den Level of Evidence in Leitlinien sind etabliert. Dies steht nicht in Widerspruch dazu, dass viele diagnostische und therapeutische Maßnahmen nicht evidenzbasiert sind und auch in angesehenen Journals Marketinginteressen und evidenzbasierte Fakten in Widerspruch geraten. Die Aufforderung ebm umzusetzen ist aber auch ein nicht zu haltender moralischer Anspruch, solange ebm nicht evidenzbasiert ist. Es fehlt der Nachweis durch Anwendungsstudien. Versorgungsforschung, die unter anderem auch die Umsetzung von Studien im Versorgungsalltag schaut, sollte als integraler Teil von ebm gesehen werden. In der Onkologie leisten Krebsregister eine solche Transparenz. Sie spiegeln, ob das Fortschrittsprogramm ebm in der Routineversorgung gelebt wird und nicht als schwer beeinflussbare Parallelwelt neben der Studienwelt existiert.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1004669
 Zentralbl Chir 2008; 133: 1–5
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 0044-409X

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dieter Hölzel
Dr. Gabriele Schubert-Fritschle
 Tumorregister des Tumorzentrums München am IBE
 Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
 Klinikum Grosshadern/IBE
 81377 München
 Tel.: 0 89 / 70 95 44 86
 hoe@ibe.med.uni-muenchen.de
 www.tumorregister-muenchen.de

Einleitung

Der Begriff evidenzbasierte Medizin (ebm) hat seit etwa 10 Jahren einen festen Platz in der Literatur [12]. Pro- und Contra-Positionen sind mit Überzeichnungen präsentiert. Die Verfechter von ebm sind auf dem Vormarsch, auch in Deutschland praktisch institutionalisiert [1, 3, 13] und haben z. B. allein mit dem Attribut „nicht evidenzbasiert“ bereits ein schlagendes Argument. Gerade deshalb reizt die Frage, ob und

Abstract

Evidence-based medicine (ebm) is the answer to the postulate to grade the basis of scientific knowledge in medical care and to protect it against proceedings of unjustifiable arbitrariness. The ranking of controlled clinical trials, the evaluation of publications, meta-analyses, and references to “levels of evidence” in medical guidelines are well established. This is not inconsistent with the fact that many diagnostic and therapeutic measures are not evidence-based and that, even in reputable scientific journals, marketing intentions come into conflict with evidence-based facts. The demand for implementing ebm is furthermore an unsustainable ethical pretension as long as ebm itself is not evidence-based. In many cases better results from ebm are not supported by outcome studies. Health services research which, amongst others, evaluates implementation of study results under everyday conditions should be seen as an essential part of ebm. In oncology, cancer registries contribute to this type of transparency. Cancer registries show to what extent ebm is established as an encouraging future programme for the daily cancer health-care delivery and whether ebm exists as a barely realisable parallel world of promising controlled clinical trials.

was sich in den letzten Jahren in der Medizin durch ebm verändert hat.

Evidenzbasierte Medizin

Das durch die Definition von ebm, „die gewissenhafte und überlegte Anwendung des besten derzeitigen Wissens aus der klinischen Forschung auf die Behandlung einzelner Patienten“, festgelegte Vorgehen ist eigentlich (schul-)medizinisch

scher Alltag. Täglich werden Entscheidungen auf der Basis des aktuellen Wissens, der klinischen Erfahrung und der Einstellungen der Patienten getroffen. Trotzdem hat aber seit etwa 1996 die mit dem Internetzugang zu Datenbanken erfahrene Literaturflut der ebm den Weg geebnet. Übersehen wird dabei, dass ebm mehr als Literaturbewertung ist. Ebm ist ein Prozess, der zu operationalisieren ist: Für eine klare klinische Fragestellung ist die beste wissenschaftliche Evidenz zusammenzustellen. Das Ranking der Literatur nach Metaanalysen, randomisierten Studien bis hin zur Expertenmeinung ist etabliert (Level of Evidence (LoE), [11]). Die Literaturbewertung als anspruchsvolle biostatistische Aufgabe ist akzeptiert. Die beste Evidenz ist regelmäßig fortzuschreiben und muss das Handeln beeinflussen. Das „mehr als Literaturbewertung“ meint die Bewertung des ebm-basierten Versorgungsergebnisses. Denn im moralischen, z.T. auch autoritären Anspruch gemäß ebm zu handeln steckt implizit die Aussage, dass damit bessere Versorgungsergebnisse erreicht werden.

Die Kritik an ebm setzt zum Teil bei Übertreibungen an [4, 9, 18]. Die ebm-Definition entspricht letztlich nur dem Anspruch der Schulmedizin und bedarf keiner Überhöhung etwa als Paradigmenwechsel. Ebm ist kein neuer wissenschaftstheoretischer Unterbau der Medizin. Im Gegenteil, ebm ist konservativ. Aber ebm öffnet auch die Augen dafür, dass heutige Entwicklungen von Marktinteressen dominiert werden und es deshalb mehr denn je an einer ausgewogenen, wirtschaftlich unabhängigen Forschungsstrategie fehlt.

Auch die Überbetonung der randomisierten, kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trail) ist nicht gerechtfertigt. Für viele Bereiche gibt es keine RCT und kann es keine RCT geben. Zudem ist die Kohortenstudie der wichtigste Studienansatz für die Versorgung, für die Qualitätssicherung und für die Umsetzung des durch RCT gesicherten Wissens in die Versorgung

einer Population. Eine berechtigte Kritik an ebm ist allerdings die Aussage, dass ebm nicht evidenzbasiert ist. Das heißt, der moralische Anspruch ist nicht belegt, dass die Anwendung von ebm auch tatsächlich zu den besten Versorgungsergebnissen führt. Es fehlen einfach Anwendungsstudien.

Ebm erfordert letztlich Versorgungsforschung, also Transparenz ärztlichen Handelns in der Versorgungsrealität. In **Tab. 1** ist für komplexe Handlungsfelder, die Studien zur Absicherung der Wirksamkeit und zur Sicherheit des Handelns erfordern, eine Klassifikation nach Studienlage und Transparenz aufgezeigt. Insbesondere in der Onkologie reicht die Streubreite der Studien von Metaanalysen bis zur Expertenmeinung, schlimmstenfalls bis zu nicht begründetem Handeln. Die Streubreite der Transparenz der Versorgungsrealität variiert von gut bis zu „Sie wissen nicht was Sie tun“.

Bei guter Transparenz können je nach Studienlage eine gute Versorgungsqualität oder auch Rituale und Handlungszwänge belegt werden. Wenn zu komplexem und relevantem Handeln keine Transparenz verfügbar ist, fehlt es an einer Fehlerkultur in der Medizin. Unter- und Fehlversorgung können dann der Medizin leicht unterstellt und müssen ohne Widerspruch akzeptiert werden.

Studien

Die Kritiker von ebm argumentieren häufig mit den Grenzen der Aussagekraft relevanter Studien. In **Tab. 2** sind RCT und Versorgungsalltag kontrastiert. Die Gegenüberstellung beleuchtet diese bekannte Problematik und die berechtigten Fragen nach den Ergebnissen im Versorgungsalltag. Kritisch ist zu sehen, wenn die Abklärung berechtigter Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei kleinen Effekten, bei methodisch grenzwertigen

Tab. 1 Klassifikation in Abhängigkeit von Versorgungstransparenz und Studienlage

kompliziertes Handeln, relevantes Outcome (+ fehleranfällig)		Studien		
		gute (ebm)	suboptimale	keine
Transparenz der Versorgungsrealität	gut	hohe Versorgungsqualität	Impulse für die klinische Forschung im Sinne von ebm gefordert (in der Regel mit Kohortenstudien)	vom Ritual über Handlungszwang bis zur Überversorgung
	suboptimal	Lernprozesse initiieren		
	unbekannt	Unterversorgung (keine Fehlerkultur)		

Tab. 2 Charakteristika randomisierter kontrollierter Studien (RCT) und des Versorgungsalltags, die der Übertragbarkeit von Studienergebnissen in den Versorgungsalltag Grenzen setzen

randomisierte Studie (RCT)	Versorgungsalltag
arbeitet mit hochselektierten Patienten Alter (< 70 J), keine Komedikation, keine Komorbidität, sozial kompetent, hohe Compliance, gute Nieren- u. Leberfunktion, Karnofsky ≥ 60, freiwillige Teilnahme, zuverlässige Nachbeobachtung, ...	alle Patienten ohne Ausschlusskriterien populationsbezogen
arbeitet mit hochselektierten Studienzentren große Studienerfahrung, Personalkapazität,	wohnortnahe Versorgung und viele Anwender
wird abgesichert durch Studienaudit kritische Prüfung der Umsetzung (Qualität der Versorgung), Endpunkte, ...	schwache Qualitätssicherungsinfrastruktur
zielt primär auf die Wirkung (efficacy) Surrogatendpunkte und Überleben, weniger Lebensqualität, Nebenwirkungen, patientenorientiert	Wirksamkeit in der Breitenversorgung (effectiveness)
produziert viele offene Fragen zur Sicherheit und Wirksamkeit außerhalb Einschlusskriterien oder bei häufiger und langer Behandlung, ... (Phase-IV-Problematik)	fehlende kritische Wachsamkeit im Versorgungsalltag

Studien und bei Ausweitung der Einschlusskriterien seitens der Studieninteressen dem Versorgungsalltag und der Solidargemeinschaft überlassen werden.

Handeln ohne Evidenz

Liegen keine Studien vor und ist ärztliches Handeln nicht unmittelbar einsichtig (Tab. 1), so werden immer wieder sehr fragwürdige Argumente präsentiert (Tab. 3). Hat hier ebm in den letzten Jahren zu Veränderungen geführt, ist die Frage, die sich stellen sollte. In diesen Kontext gehört auch der Hinweis, dass die Alternativmedizin in Deutschland im Vergleich zu anderen entwickelten Ländern den höchsten Zuspruch findet – nicht nur bei Patienten. Wie erweckt die Schulmedizin mit ihrer ebm-Ausbildung ein Bedürfnis nach einer sanften Medizin?

Tab. 3 Argumente zum Einsatz unwirksamer und schädlicher Behandlungen/Diagnostik

– gute klinische Erfahrung
– keiner hat bisher das Handeln infrage gestellt
– ein plausibles (aber nicht gesichertes) Modell spricht für das Handeln
– Surrogatparameter reagieren auf Handeln
– Rituale und Mystik
– Handlungszwang
– Erwartung des Patienten
– Werbung
– finanzielles Interesse (IGeL)

nach: Doust J, Mar C: Why do doctors use treatment that do not work. *BMJ* 2004; 328: 474

Ein bekanntes Handlungsfeld ohne ebm-Bewertung ist die Tumornachsorge. Bei allen Erkrankungen, bei denen nach einer Progression keine kurativen Chancen bestehen, konnte bisher der Nutzen einer aufwendigen apparativen und laborchemischen Metastasensuche für tumorfreie Patienten nicht belegt werden. Die Nachsorge hat viele wichtige Aufgaben und deshalb richtet sich die Kritik nur gegen aufwendige Diagnostik, mit der Nutzen suggeriert und von der Heilung erwartet wird. Dies folgt bereits logisch aus vielen Studien, bei denen eine Wirkung auf Surrogatparameter wie Tumormarker oder Tumorwachstum nachgewiesen wird, aber keine Verlängerung des Überlebens damit verbunden ist.

Viele Studien sind nach wie vor von fragwürdiger Qualität: Denn die für palliative Therapiestudien unstrittige Rangfolge der Zielgrößen Gesamtüberleben, Lebensqualität, tumorfreie Zeit und Surrogatparameter ist noch lange nicht Standard, im Gegenteil, die Rangfolge wird sehr häufig auf den Kopf gestellt. Eine wichtige Frage ist, ob diese Dominanz der Surrogatparameter nicht allein dadurch begründet ist, weil Arzt und Patient im Versorgungsalltag letztlich nur diese messen und beim Ansprechen Hoffnungen damit verbinden können. Wie die Stammzeldiskussion zeigt, könnten Surrogatparameter als Auswahlkriterium in der Medikamentenentwicklung wissenschaftstheoretisch sogar in eine Sackgasse führen.

Beispiele zur unkritischen Literaturbewertung

Auch wenn ebm nicht auf kritische Literaturbewertung reduziert werden darf, so sollte doch erwartet werden, dass ebm die Qualität von Publikationen und deren kritische Bewertung ge-

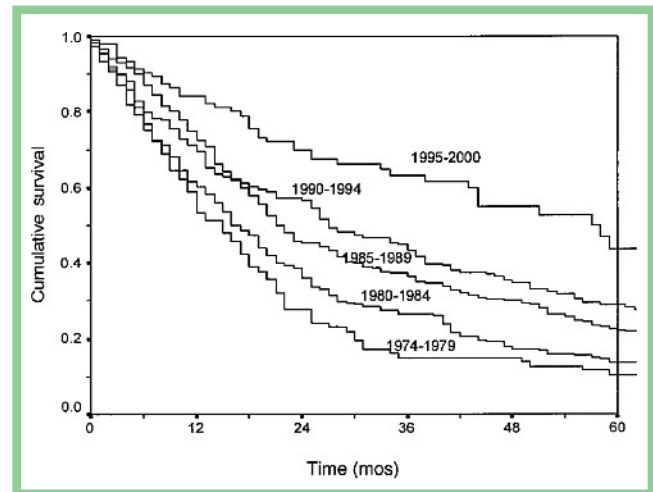


Abb. 1 Beispiel für die Präsentation von Versorgungsergebnissen bei Brustkrebs, die Fehlinterpretationen nahe legen (aus Giordano S et al. *Cancer* 2004; 100: 44–52 [5]).

fördert hat. Zwei Beispiele zum Überleben nach Metastasierung seien kurz angesprochen, zu denen das Tumorregister München (TRM) widersprüchliche Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag vorgelegt hat [15, 19]. In Abb. 1 wird belegt, dass sich beim Mammakarzinom das Überleben ab Metastasierung am M. D. Anderson Cancer Center, Houston Texas seit 1973 um jährlich ein Prozent verbessert hat [5]. Aber selbst die SEER-Daten belegen noch 2002 für die USA [17] die Stagnation der Überlebenszeiten seit 30 Jahren. Der Fortschritt in der Arbeit aus Texas beruht i. W. auf einer kreativen Auswertung. In der Arbeit von Giordano et al. [5] aus der Zeitschrift *Cancer* werden unter „recurrence“ auch Lokalrezidive verstanden. Da auch in den USA in den letzten 25 Jahren durch das Mammografie-Screening immer kleinere Tumoren entdeckt werden, steigt der Anteil der ausschließlichen Lokalrezidive. Das 5-Jahres-Überleben nach Lokalrezidiv bei primären T1N0M0-Erkrankungen liegt bei ca. 75% und ist lediglich 10% ungünstiger als das Überleben ab Diagnose für alle Brustkrebspatientinnen. Eine solche kreative Definition von „recurrence“ ist an sich nicht zu kritisieren. Bemerkenswert ist aber die Diskussion, die mit keiner Bemerkung die Stagnation des Überlebens ab Metastasierung anspricht, sondern praktisch als Erklärung für diese Entwicklung ein Diagramm mit der Anzahl der zugelassenen Medikamente über die Zeit anbietet. 1950 standen zwei, Ende der 90er-Jahre fast 30 Medikamente für die individualisierte Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung. Von vergleichbaren Ergebnissen wurde auch aus Deutschland berichtet [16], eigene Ergebnisse wurden aber bisher nicht vorgelegt.

Als zweites Beispiel sei ein Review-Artikel zum kolorektalen Karzinom aus dem angesehenen *N Engl J Med* angesprochen [8]. Die Abb. 2 wird häufig in Übersichtsvorträgen präsentiert, um damit die großen Fortschritte in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zu belegen. Fast viermal so lang überleben Patienten heute mit den modernen Therapien. Die 6 Monate als Basiswert sind in einer 1993 publizierten randomisierten Studie zu finden, in der 12 Patienten palliativ und 24 Patienten mit Chemotherapie behandelt wurden [14]. Eine Studie mit so kleinen Fallzahlen und bei bereits gesichertem Nachweis der Wirksamkeit der Chemotherapie ist problematisch. Die Einbeziehung in die Abbildung im Kontext „Fortschritt“ kommt einer Manipulation nahe. Kein Hinweis findet

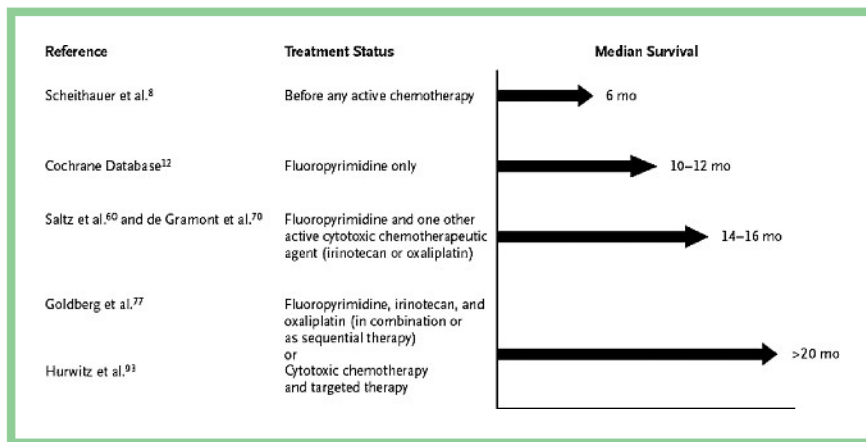


Abb. 2 Beispiel für die Präsentation von Studienergebnissen beim kolorektalen Karzinom, die Fehlinterpretationen nahe legen.

sich im Review-Artikel, dass sich das Überleben ab Metastasierung über die Einschlusskriterien durch die Auswahl nach Prognosefaktoren Alter, Karnofsky-Index und metastasenfremde Zeit um mehr als 15 Monate manipulieren lässt. Das TRM belegt seit 1985 für alle primär metastasierten Patienten unter 70 Jahre ein medianes Überleben von 15 Monaten, seit 2002 von 18 Monaten ([19], unter C18–20: Literatur).

Wenn so in der Literatur über heutige Behandlungserfolge referiert wird, zeigt dies erstens den weiten Weg, den ebm allein mit der kritischen Literaturbewertung noch zu gehen hat. Zweitens ist auch die Qualität von Reviews anzusprechen. Notwendig ist es, dass Reviews biometrisch korrekt erfolgen. Die Cochrane Collaboration ist mit ihren Standards beispielhaft, beschreibt aber auch nicht immer unstrittig den Status quo des Wissens und engt sich zu stark auf Studien ein [2, 3].

Verpflichtende Versorgungsforschung

Studiensituation und Versorgungsrealität können verschiedene Welten sein. Studien werden in der Regel an hoch selektierten Patienten und ausgewählten Zentren durchgeführt mit dem Ziel, eine Wirkung nachzuweisen. Studienergebnisse sind Grundlage für Leitlinien [1]. Leitlinien sollen bevölkerungsbezogen umgesetzt werden. Damit ist es nach der Definition von ebm verpflichtend, die Versorgungsrealität transparent zu machen. Der Versorgungsalltag kennt keine Ausschlusskriterien für das Alter, den Performancestatus, die soziale Kompetenz. Gravierende Komorbidität und Komedikation, variierende Patienten- und Arztcompliance, unterschiedliche Therapiebegleitung sind Alltag. Welche Ergebnisse werden unter diesen Bedingungen erreicht? Da es das Ziel der Versorgungsforschung ist, die Kranken- und Gesundheitsversorgung als ein System zu entwickeln, das durch das Leitbild der „lernenden Versorgung“ gekennzeichnet ist und das dazu beiträgt, Optimierungsprozesse zu fördern und Risiken zu vermindern, ist die interdisziplinäre Onkologie ein ideales Anwendungsfeld [6, 10].

Im Vordergrund muss in der Onkologie das kooperative bevölkerungsbezogene Zusammentragen von Befunden, Behandlungsdaten und Langzeitergebnissen stehen. Eine technologisch zeitgemäße versorgungsbegleitende Unterstützung der Dokumentation erleichtert die Aufgabe. Mit dieser Basis kann das Gesundheitssystem jedem Arzt und jeder Klinik die Langzeitergebnisse für jeden Patienten liefern. Das für faire Klinikvergleiche notwendige, biometrisch aufwendige Benchmarking kann Ansätze für Optimierungen geben. Internationale Vergleiche beurteilen

die Leistung des Gesundheitssystems. Wenn die Hypothese zutrifft, dass sich der Onkologiestandort Deutschland nicht zu verstecken braucht, dann sollte die Medizin dies belegen und damit manchen Bedenkenträgern, Strukturereuerern oder Controllern wichtige Argumente nehmen. Wichtig ist also insgesamt eine Renaissance der klinischen Erfahrung durch eine Versorgungsforschung, die wissenschaftliches Denken beeinflussen kann.

Als Erstes ist die Transparenz der eigenen Ergebnisse zu nennen. Wenn sich das Überleben nach Metastasierung bei den meisten Erkrankungen in den letzten 20 Jahren kaum verlängert hat, dies aber im Versorgungsalltag völlig anders erlebt wurde, so zeigt dies die große Distanz zu den eigenen Daten. Nichtwissen erleichtert es, die vielen kleinen Fortschritte als additiv zu sehen und zu vermitteln. Dahinter steht eine wissenschaftlich bedenkliche Missachtung klinischer Erfahrung.

Zweitens fehlen elementare Daten zur Versorgung: Wann wird im Krankheitsverlauf ein Karnofsky von 50% unterschritten, wann werden Medikamente der WHO-Schmerzstufe 2 erforderlich? Nach wie vielen Zyklen wird im Versorgungsalltag eine Chemotherapie entscheidend modifiziert oder abgesetzt und wie variieren diese Verteilungen zwischen den Ärzten? Ist die Wirksamkeit von Therapien im hohen Alter noch zu belegen?

Drittens ist für den wissenschaftlichen Fortschritt mehr gefordert. In einer empirischen Wissenschaft ist die Schlüssigkeit und Konsistenz der experimentellen und der im Alltag gewonnenen Erkenntnisse regelmäßig zu überprüfen. Ein interdisziplinärer Diskussionsprozess würde Entwicklungen beschleunigen und Fehler vermeiden helfen. Aus den kritischen Bestandsaufnahmen sind dann in der Regel neue Erklärungsmuster und Konzepte abzuleiten, die experimentell wieder zu überprüfen sind und der Entwicklung eine vielleicht fundierte rationale Richtung geben. Dazu kontrastiert der radikale Empirismus, dem Analogieschlüsse und Modelle praktisch fremd sind und der jede Handlungsalternative durch Studien abklären möchte. Diese Haltung ist konservativ und hemmt das Denken und den Fortschritt.

Das Fortschrittsprogramm ebm

Nicht zuletzt die aus Datenbanken erfahrbare Literaturflut hat die kritische Bewertung der Literatur, ihre objektive Interpretation und ihre Bedeutung für die Versorgung gefördert. Heutige Leitlinien belegen die Aussagekraft der Empfehlungen mit dem bekannten „Level of Evidence“ [11]. Ebm ist ein Appell an die

Lernbereitschaft und fördert die Diskussionskultur. Auch ein Novize kann eine gute Arbeit vorstellen. Die Glosse des BMJ mit Vehemenz, Eloquenz und Eminenz kontrastiert Kulturen [7]. Mit ebm kann die Beliebigkeit in der Versorgung reduziert werden. Durch die Auseinandersetzung mit der Literatur dürfte auch die Studienqualität gesteigert und Forschungsprozesse verkürzt werden. Zu hoffen ist, dass die vielen offenen Fragen zur Umsetzung von Innovationen auch der Versorgungsforschung Impulse geben. In der Onkologie sind Krebsregister mit kooperativer Dokumentation aller Versorgungsträger, wie es im TRM realisiert ist, das geeignete Instrument zur Transparenz der Versorgung, die wiederum der klinischen Versorgung Impulse gibt.

Ebm unterstützt die klassischen Aufgaben der Schulmedizin: Wissen präzisieren, Wissen anwenden und den Erfolg prüfen. Ebm ist als Prozess zu begreifen und ist deshalb im klinischen und wissenschaftlichen Alltag kontinuierlich zu leben.

Literatur

- 1 *Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. ■■■■. <http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/>
- 2 *Best L, Simmonds P, Baughan C et al.* Colorectal Meta-analysis Collaboration. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD001545. DOI: 10.1002/14651858.CD001545. (4365 a)
- 3 *Cochrane, das Deutsche Cochrane Zentrum*. ■■■■. <http://www.cochrane.de/de/index.htm>
- 4 *Cohen AM, Stavri PZ, William R, Hersh WR.* A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. *Int J Medical Informatics* 2004; 73: 35
- 5 *Giordano SH, Buzzdar AU, Smith TL et al.* Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100: 44–52
- 6 *Hölzel D.* Versorgungsforschung – ein Qualitätsschub fürs Gesundheitssystem? *MMW* 1998; 140: 499–500
- 7 *Isaacs D, Fitzgerald D.* Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999; 317: 1618
- 8 *Meyerhardt JA, Mayer RJ.* Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476–487
- 9 *Michelson J.* Critique of (im)pure reason: evidence-based medicine and common sense. *J Eval Clin Practice* 2003; 10: 157–161
- 10 *N. N.* Zahlen, Daten, Fakten schaffen. 108. Ärztetag zur Versorgungsforschung. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A 1334
- 11 *Oxford-Centre for evidence based medicine*. ■■■■. <http://www.cebm.net> and the Levels of Evidence http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
- 12 *Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71
- 13 *Sawicki PT.* Evidenzbasierte Medizin: Keine „Zwangsjacke“ für den Arzt. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A 888–A 892
- 14 *Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV et al.* Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752–755
- 15 *Schlesinger-Raab A et al.* Metastasiertes Mammakarzinom: keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Ärztebl* 2005; 102: A2706–A2714 (Heft 40)
- 16 *Seeber S, Schütte J, Freund M.* Stellungnahme des Geschäftsführenden Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum „Disease-Management-Programm“ Mammakarzinom. *InFoOnkologie* 2002; 5: 257
- 17 ■■■■. SEER Cancer Statistics Review 1975–2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/sections.html
- 18 *Sehon SR, Stanley DE.* A philosophical analysis of evidence-based medicine debate. *BMC Health Services Research* 2003; 3: 14
- 19 *Tumorregister des Tumorzentrums München*. ■■■■. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.html