

Die James Lind Library: Verstehen, wie sich „faire Tests“ von medizinischen Behandlungen entwickelt haben

Aderlass wurde für ca. 2000 Jahre, von der Antike bis in das 19. Jahrhundert hinein, bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt. Die „pathogenetische“ Überlegung, die dem Aderlass zugrunde liegt, ist ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte: Blut, gelbe Galle, schwarze Galle und Schleim. Durch die Ausleitung bei Blutfülle sollte das Gleichgewicht der vier Säfte wiederhergestellt werden.

Rückblickend stellt Aderlass das klassische Beispiel einer medizinischen Behandlung dar, die eingesetzt wurde, ohne dass ihr Nutzen belegt gewesen wäre, und sicherlich Zigtausende Menschen das Leben gekostet hat. Erst ab Mitte des 17. Jahrhunderts wurden erste kritische Stimmen laut, die die Wirksamkeit dieses Verfahrens in Frage stellten [11].

Aber auch in der jüngeren Zeit finden sich Beispiele dafür, dass sich Behandlungsmethoden etablieren konn-

ten, ohne dass ihr Nutzen für den individuellen Patienten sicher durch verlässliche Studien belegt gewesen wäre. Exemplarisch kann hier die Hormonersatztherapie für Frauen in der Menopause oder die Anwendung von Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzinfarkt genannt werden [2, 6, 8]. Kritisches Hinterfragen der Wirksamkeit medizinischer Behandlungen ist eine Eigenschaft, die jeder gute Arzt und Zahnarzt nicht nur haben, sondern auch sich er-



Abbildung 1 Briefmarke aus der (früheren) Transkei, Südafrika (1993), zu Ehren von James Lind.

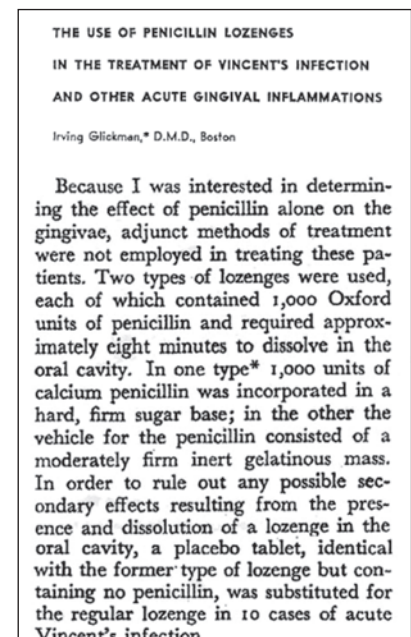


Abbildung 2 Beschreibung einer kontrollierten Studie von Irving Glickman (1947) [in 4] zur Wirksamkeit von penicillinhaltigen Lutschtabletten zwecks Behandlung der nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis und anderer akuter Zahnfleischentzündungen.



J.J. Meerpohl



G. Antes



J.C. Türp

halten und weiterentwickeln sollte [10].

Um das allgemeine Verständnis zu verbessern, warum „faire“ Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen („fair tests“) notwendig sind, haben ein internationales Team um *Iain Chalmers*, einem Mitbegründer der Cochrane Collaboration (www.cochrane.org und www.cochrane.de), im Jahre 2003 die *James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org) ins Leben gerufen [1]. Benannt ist die Seite nach *James Lind* (1716–1794), einem britischen Schiffsarzt der Royal Navy, der als der Entdecker der Therapie des Skorbut gilt (Abb. 1). Aufgrund ihrer hohen Qualität wurde sie 2003 in der Kategorie „Medizin“ mit dem *Sci/Tech Web Award* der Zeitschrift *Scientific American* ausgezeichnet.

Die Essays der James Lind Library

Das Herzstück der *James Lind Library* bilden sechzehn Essays, die neben Englisch auch auf Spanisch, Portugiesisch, Französisch, Russisch und Chinesisch (allerdings bisher nicht auf Deutsch) verfügbar sind. In ihnen werden von angesehenen Experten (wie *M. Clarke*, *D. Sackett*, *U. Tröhler*, *J. Vandenbroucke* und vielen anderen) die Prinzipien von fairen Vergleichen ausführlich diskutiert und erklärt. So wird in einem einleitenden Essay erläutert, warum faire Vergleiche benötigt werden; weitere kurze Abhandlungen beleuchten, wie dem Problem von systematischen Verzerrungen (*Bias*) bei medizinischen Vergleichen begegnet werden kann. Die abschließenden fünf Essays widmen sich der Bedeu-

tung von systematischen Übersichtsarbeiten in der Medizin [7]. Die (frei übersetzten) Titel der sechzehn Essays lauten:

1. Faire Test von Behandlungen in der Medizin.
2. Warum „faire Tests“ benötigt werden.
3. Warum Vergleiche notwendig sind.
4. Warum Vergleiche echte Unsicherheiten untersuchen müssen.
5. Vermeiden von systematischen Fehlern bei Vergleichen.
 - a. Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.
 - b. Unterschiede in der Art und Weise, wie Endpunkte beurteilt werden.
6. Interpretation von Vergleichen ohne systematische Fehler.
 - a. Unterschiede zwischen vorgesehenen und tatsächlich erhaltenen Behandlungen.
 - b. Berücksichtigung des Zufalls.
7. Erkennen von unerwarteten Behandlungseffekten.
8. Systematische Übersichtsarbeiten der gesamten verfügbaren Evidenz.
 - a. Umgang mit verzerrter Berichterstattung der verfügbaren Evidenz.
 - b. Vermeiden einer verzerrten Auswahl der verfügbaren Evidenz.
 - c. Durch Metaanalysen den Einfluss des Zufalls reduzieren.
9. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten der gesamten verlässlichen Evidenz.

Das Buch „Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare“

Für Leser, die sich tiefer gehend mit der Materie auseinandersetzen möchten,

steht neben diesen hochinformativen Essays kostenfrei auch die PDF-Version des 2006 von der British Library veröffentlichten Buches „Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare“ von *Evans*, *Thornton* und *Chalmers* zum Herunterladen zur Verfügung [3]. Neben der originalen englischen Ausgabe <www.jameslindlibrary.org/pdf/testing-treatments.pdf> sind eine spanische und eine arabische Version erhältlich.

In acht Kapiteln lernt der Leser auf rund 100 Seiten anhand konkreter Beispiele, warum Vergleiche von medizinischen Behandlungen notwendig sind. Detailliert wird erläutert, wie medizinische Behandlungen vergleichend getestet werden sollten. Zwei Kapitel widmen sich der Unterscheidung von guter, schlechter und unnötiger Forschung. Es wird betont, dass diese Beurteilung auch durch Patienten erfolgen kann und soll. Die Autoren schließen mit einem Sieben-Punkte-Plan, wie zukünftig die Prioritäten der wissenschaftlichen Forschung stärker an den Bedürfnissen von Patienten orientiert werden können. Erfreulicherweise verzichtet das Buch weitgehend auf schwer verständliche Fachbegriffe, so dass es auch für medizinische Laien gut zu lesen ist.

**„Das sind die Weisen,
die durch Irrthum
zur Wahrheit reisen,
Die bei dem Irrthum
verharren, –
Das sind die Narren.“**

Der deutsche Dichter (und Orientalist) *Friedrich Rückert* (1788–1866) in: *Gesammelte Gedichte*, Bd. II (Erlangen 1836), S. 408

Schlüsselpassagen, Kommentare und Biographien


Um die Entwicklung von „fairen Test“ von 1550 v. Chr. bis zur Gegenwart zu illustrieren, enthält die *James Lind Library* auch eine umfassende Sammlung interessanter und unterhaltsamer Schlüsselpassagen sowie Bilder aus historischen Manuskripten, Büchern und Fachartikeln, die die Entwicklung von „fairen Tests“ nachzeichnen. Einige werden durch Kommentare und Biographien der Autoren ergänzt.

Das älteste Beispiel einer medizinischen Behandlung, die aufgrund des durchgreifenden Erfolges auch ohne weitere Überprüfung noch heute angewendet wird, geht auf einen Bericht auf Papyrus aus dem Jahr 1550 v. Chr. zurück. Hier wird beschrieben, wie eine Dislokation des Unterkiefers wieder eingelenkt werden kann. An diesem Vorgehen hat sich bis heute nichts geändert.

Eine der ersten Beschreibungen einer prospektiven kontrollierten Studie findet sich in der 1753 von *James Lind*, dem Namensgeber der *Library*, veröffentlich-

ten Abhandlung zum Skorbut („A Treatise of the Scurvy“) [5]. Basierend auf einer „systematischen Übersichtsarbeit“ der zum damaligen Zeitpunkt bestehenden und veröffentlichten Erfahrungen sowie einer von ihm selbst im Jahre 1747 an Bord seines Schiffes, der *Salisbury*, durchgeführten Studie an zwölf an Skorbut erkrankten Seemännern fand er eine Therapie gegen Skorbut. Er behandelte zwei Patienten mit der damalige Standardtherapie (ca. 4 ml Gewürzpaste aus Myrrhe, Rettich, Knoblauch und Senfkörnern) sowie je zwei mit einer Kontrolltherapie von 25 Tropfen Schwefelsäure, ca. 1 Liter Apfelwein oder sechs Löffeln Essig. Je zwei weitere erkrankte Seemänner erhielten die „Prüftherapie“ mit zwei Orangen und einer Zitrone bzw. als „Placebo-Kontrolle“ ca. 250 ml Seewasser (s. a. Abb. 1). Obwohl bereits nach fünf Tagen einer der mit Orangen und Zitronen behandelten Seemänner wieder zum Dienst antreten konnte, vergingen nahezu 50 Jahre, bis die britische Admiralität diese Erkenntnisse umsetzte und eine entsprechende Skorbutprophylaxe eingesetzt wurde [9].

In der *James Lind Library* findet sich auch eine interessante Quelle aus dem Bereich der Zahnmedizin. So führte *Irving Glickman* (Tufts College Dental School, Boston) bereits 1947 eine placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von penicillinhaltigen Lutschtabletten zur Behandlung akuter Zahnfleischentzündungen durch (Abb. 2) [4]. Die Notwendigkeit einer Placebo-Kontrolle wurde erkannt und ein entsprechendes Placebopräparat verwendet, um mögliche sekundäre Effekte der Lutschtablette auf die Mundhöhle als verzerrenden Einflussfaktor auszuschließen.

Die *James Lind Library* stellt eine großartige Sammlung von Information, Erklärungen und historischen Quellen für alle Ärzte, Patienten und Interessierte dar, die ein tieferes Verständnis entwickeln wollen, warum medizinische Studien notwendig sind und wie sie durchgeführt werden sollten, um möglichst verlässliche Ergebnisse zu liefern. 

Jörg J. Meerpohl, Freiburg i.Br.

Jens C. Türp, Basel

Gerd Antes, Freiburg i. Br.

Literatur

1. Chalmers I: The James Lind Initiative. *J R Soc Med* 96, 575–576 (2003)
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324, 781–788 (1991)
3. Evans I, Thornton H, Chalmers I: Testing Treatments. Better Research for Better Healthcare. The British Library, London 2006
4. Glickman I: The use of penicillin lozenges in the treatment of Vincent's infection and other acute gingival inflammations. *J Am Dent Assoc* 34, 406–409 (1947)
5. Lind J: A Treatise of the Scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson, Edinburgh 1753
6. McPherson K: Where are we now with hormone replacement therapy? *Br Med J* 328, 357–358 (2004)
7. Meerpohl J, Antes G, Türp JC: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. Auch in der Zahnmedizin gewinnen sie an Bedeutung. *Dtsch Zahnärztl Z* 63, 374–376 (2008)
8. Moore TJ: Deadly Medicine. Why Tens of Thousands of Heart Patients Died in America's Worst Drug Disaster. Simon and Schuster, New York 1995
9. Tröhler U: Lind and scurvy: 1747 to 1795. *J R Soc Med* 98, 519–522 (2005)
10. Türp JC, Antes G: Kritisches Denken. *Dtsch Zahnärztl Z* 57, 212–213 (2002)
11. van Helmont JB: Oriatrike, or Physick Refined: The Common Errors Therein Refuted and the Whole are Reformed and Rectified. Lodowick-Loyd, London 1662, S. 526