



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (70)

Heilung im Rückwärtsgang

Wenn bewährte Therapien plötzlich schaden.

Sitzen im Büro gilt ja mittlerweile als das neue Rauchen. Es fördert kardiovaskuläre Erkrankungen wie hohen Blutdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall – und ist noch dazu schlecht für die Wirbelsäule. Die logische Konsequenz: Weg mit dem Schreibtisch, ein Stehpult muss her! Oder wenigstens sollte man bei der täglichen Arbeit ein paar Stunden stehen statt sitzen.

Weil das so plausibel ist und weil die Anzahl der im Sitzen verbrachten Stunden mit steigendem kardiovaskulärem Risiko korreliert, kam die folgende Meldung vor ein paar Wochen wie ein Schock: Stehen bei der Arbeit ist nicht gesünder als Sitzen! Eine große

australische Studie hatte knapp 80.000 Menschen über sieben Jahre verfolgt – und sie fand, dass man durch Stehen den Teufel mit dem Beelzebub austreibt. Potenziell verringerte Stehen zwar das Risiko für Herzinsuffizienz, Koronarkrankungen und Schlaganfall ein wenig – aber auch nur, wenn man mehr als zehn Stunden pro Tag sitzt. Wer Sitzen durch Stehen ersetzt, kauft sich dafür die Gefahr anderer Kreislauferkrankungen ein, wie etwa orthostatischen Blutdruckabfall (mit der Gefahr von Stürzen) – dazu außerdem noch möglicherweise venöse Insuffizienz und Geschwülbildung. Und das schon bei einem Ausgleich von nur wenigen Stunden Sitzen am Tag.

»Solche Kehrtwenden sind auch bei „echten“ medizinischen Interventionen sehr häufig.«

Aber wen überrascht das wirklich? Ähnliche Kehrtwendungen gibt's beim „Lifestyle“ ja immer wieder, wie etwa bei der angeblichen Schädlichkeit von „rotem Fleisch“ oder dem lange gehegten Mythos der kardiovaskulären Wunderwirkungen einer „Mittelmeer-Diät“. Alles sehr plausible Theorien, oft unterlegt mit „Evidenz“ von kleinen und qualitativ minderwertigen Beobachtungsstudien (Zitate und weiterführende Literatur unter dirnagl.com/lj). Gleichzeitig werden die im wahrsten Wortsinne fantastischen Effekte solcher Lebensstil-Veränderungen in allen Medien angepriesen. Bis sie mit einem Schlag in großen, sorgfältig geplanten sowie kompetent durchgeführten und analysierten Studien widerlegt werden.

Es handelt sich hierbei um sogenannte „Medical Reversals“ („Medizinische Kehrtwenden“), bei denen eine etablierte medizinische Theorie oder Therapie, die zuvor als richtig und wirksam galt, durch neue Erkenntnisse oder Studien widerlegt wird – und sich dann häufig sogar noch als schädlich erweist. Die genannten Beispiele kamen aus dem Feld der

Lebensführung. Da ist das doch gar nicht so überraschend, und am Ende auch gar nicht so problematisch. Oder? Ein bisschen mehr Barolo, Branzino oder Olivenöl – das hat doch wohl noch niemandem geschadet.

Sie werden es geahnt haben: Solche Kehrtwenden sind auch bei „echten“ medizinischen Interventionen sehr häufig, also bei Therapien mit Medikamenten oder Implantaten. Zur Illustration nur ein paar Beispiele für dramatische Medical Reversals:

» **Blutdruckzielwerte bei älteren Menschen:** Früher wurde bei älteren Menschen versucht, den Blutdruck aggressiv zu senken, um Schlaganfälle und Herzerkrankungen zu verhindern. — **Reversal:** Aggressive Blutdrucksenkung bei älteren Menschen erhöht das Risiko für Schwindel, Stürze und andere Nebenwirkungen.

» **Verwendung von Beta-Blockern bei nicht-kardialen Operationen:** Beta-Blocker kamen routinemäßig vor nicht-herzbezogenen Operationen zum Einsatz, um das Risiko von Herzproblemen während und nach der Operation zu verringern. **Reversal:** Die präoperative Verwendung von Beta-Blockern erhöht das Risiko für Schlaganfälle und Todesfälle.

» **Routine-Mammografie bei jüngeren Frauen:** Regelmäßige Mammografien wurden Frauen ab einem Alter von 40 Jahren empfohlen, um Brustkrebs möglichst früh zu erkennen. **Reversal:** Bei Frauen unter 50 Jahren führen routinemäßige Mammografien oft zu Überdiagnosen und unnötigen Behandlungen, ohne die Sterblichkeit signifikant zu senken.

» **Einsatz von Antiarrhythmika nach Herzinfarkt:** Nach einem Herzinfarkt wurden routinemäßig Antiarrhythmika eingesetzt, um unregelmäßige Herzrhythmen zu kontrollieren und Todesfälle zu verhindern. **Reversal:** Weit gefehlt, diese Medikamente erhöhen sogar das Risiko eines plötzlichen Herztodes.

» **Hormontherapie bei Frauen in den Wechseljahren:** Östrogen und Gestagen galten als Standard, um die Symptome der Menopause zu lindern und Herzerkrankungen zu verhindern. **Reversal:** Die Hormontherapien



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité und Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter www.laborjournal.de/rubric/narr

erhöhen vielmehr das Risiko für Brustkrebs, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Blutgerinnsel.

» **Stenting bei stabiler Angina pectoris:** Weltweit wurden pro Jahr etwa einer halben Million Patientinnen und Patienten ein Stent eingesetzt, um die blockierte Herzarterie zu öffnen. **Reversal:** Stents haben bei stabiler Angina keine bessere langfristige Wirkung als eine medikamentöse Therapie. Stents verbesserten zwar kurzfristig die Symptome, sorgten aber langfristig für kein längeres Überleben oder signifikant weniger Herzinfarkte.

» **Antivirale Therapie:** Oseltamivir (Tamiflu) verkürzt und lindert die Symptome von Influenza und Vogelgrippe. **Reversal:** Nachdem Roche zur Offenlegung verheimlichter (negativer) Studiendaten gezwungen wurde, stellte sich heraus, dass Tamiflu (mittlerweile „Scamiflu“ genannt) allenfalls Nebenwirkungen hat, den Ausgang von Infektionen aber nicht beeinflusst. Bis dahin hatte Roche damit allerdings schon ein paar Milliarden verdient.

» **Depression bei Jugendlichen:** Mit Paroxetin (Paxil) galt diese als effektiv behandelbar. **Reversal:** Nachdem GlaxoSmithKline gerichtlich gezwungen wurde, zurückgehaltene und manipulierte Daten offenzulegen, wurde klar, dass Paroxetin bei Jugendlichen nicht besser als Placebo wirkt und deren Suizidrate sogar erhöhen kann.

Dies waren nur ein einige Beispiele für prominente Medical Reversals, ich könnte seitensweise weitermachen.

Aber ist das nicht alles anekdotisch? Trägt der Narr da nicht wie gewohnt ein bisschen zu dick auf? So häufig wird das doch nicht der Fall sein? Weit gefehlt: Wir wissen aus systematischen Untersuchungen, dass Reversals erschreckend häufig sind. So hat zum Beispiel der US-Gesundheitsforscher Vinay Prasad, der auch ein lesenswertes Buch zum Thema geschrieben hat, mit einigen Kollegen 3.000 randomisierte kontrollierte klinische Studien in den drei Top-Journals *JAMA*, *Lancet*, und *NEJM* analysiert. Etwa vierzig Prozent der Studien, die etablierte Therapien untersuchten, waren vom Ergebnis her Reversals. Dort, wo nachfolgend nochmals systematische Reviews durchgeführt wurden, bestätigten sie diese Reversals.

»Medizinische Praxis muss durch qualitativ hochwertige Studien abgesichert sein.«

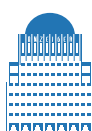
Wie hoch die Prozentzahl wirklich ist, lässt sich nicht sagen – es gibt sowohl Argumente für eine Über- wie auch für eine Unterschätzung. Am Ende ist die genaue Anzahl aber gar nicht so wichtig. Schließlich ist klar gezeigt, dass ein erheblicher Teil aller gut gemachten klinischen Studien die gängige medizinische Praxis widerlegt – und damit häufig

auch die Empfehlungen medizinischer Leitlinien. Eigentlich können sich Mediziner kaum beschweren, dass sie das nicht geahnt hätten. Denn schon im Medizinstudium kursiert der Kalauer: „Die Hälfte von dem, was man im Medizinstudium lernt, ist falsch – nur weiß niemand, welche Hälfte.“

Woran aber liegt es, dass ganz offensichtlich ein relevanter Anteil der medizinischen Praxis einer Überprüfung in großen, gut durchgeführten randomisierten kontrollierten klinischen Studien nicht standhält?

Ganz wesentlich liegt es daran, dass ein erschreckend großer Anteil der medizinischen Praxis – und das gilt sowohl für medikamentöse Therapien als auch für Medizinprodukte und Lifestyle-Interventionen – gar nicht auf solider medizinischer Evidenz beruht. Vielmehr stützt er sich auf Plausibilität („Toller Mechanismus, das muss funktionieren.“) und Gewohnheit („Das haben wir schon immer so gemacht.“) – wozu nicht zuletzt noch handfeste ökonomische Vorteile für Pharmaindustrie und ärztliche Zunft kommen („Lässt sich gut abrechnen.“).

Kein Wunder treten solche Reversals oftmals dort auf, wo die ursprünglichen Studien oder Annahmen, die zur Einführung einer Behandlung führten, methodologische Mängel aufwiesen. Dazu gehören zum Beispiel fehlende Randomisierung, Verzerrungen, unangemessene Generalisierung von Studienergebnissen, zu kleine Stichproben, Beobachtungs-



10th GERMAN PHARM-TOX SUMMIT

91. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

25-28 MARCH
HANNOVER | 2025

www.gpts-kongress.de



EARLY BIRD REGISTRATION: 06 JANUARY 2025



studien anstelle randomisierter kontrollierter und so weiter. Der Narr hat diese mangelhafte Studienqualität erst vor kurzem aufgespießt – und Tipps gegeben, wie man solche schlechten klinischen Studien erkennen kann (*Laborjournal* 10/2024: 22-24). Zum Reversal kommt es schließlich, wenn größere Studien mit strengem und besserem Design die früheren Erkenntnisse widerlegen.

Aber ist es nicht sowieso das Grundprinzip jeder Wissenschaft, dass Wissen immer vorläufig ist und häufig durch nachfolgende Studien korrigiert, ja manchmal sogar widerlegt wird? Der Wissenschaftshistoriker Thomas Kuhn kennzeichnete Letzteres als „Paradigmenwechsel“. Dabei wird ein Paradigma einer Disziplin (beziehungsweise deren gängige Praxis) durch ein anderes Paradigma ersetzt, nachdem sich Evidenz dagegen akkumuliert hat oder eine überraschende Entdeckung gemacht wurde. So geht Fortschritt in der Wissenschaft.

»Entgegen ihrem Mantra verkauft die Industrie nicht Gesundheit, sondern Medikamente und Medizinprodukte.«

Es mag sein, dass einige Reversals tatsächlich in diese Kategorie fallen. Diese wären dann kein Grund zur Aufregung, sondern zur Freude – oder zur Verleihung eines Nobelpreises. Die meisten Reversals passen jedoch nicht in das Kuhn'sche Schema. Dort folgt der Paradigmenwechsel (also das Reversal) auf lange Perioden von robuster und kompetenter Forschung, die er leider ein wenig abwertend „normale Wissenschaft“ nennt. Medizinische Reversals folgen dagegen meist auf Phasen, in denen Evidenz von hochwertiger Qualität nicht ausreichend oder gar nicht vorhanden war. Ein entsprechendes Paradigma steht also auf tönernen Füßen.

Das ist hochgradig beunruhigend, denn die klinische Medizin befasst sich nicht wie manch andere Wissenschaft mit eher esoterischen Fragen der Art „Charakterisierung des stimmlichen Repertoires von Langflossen-Grindwalen (*Globicephala melas*) im Mittelmeer“ oder „Multiskalare elektrische Spike-Aktivität in *Schizophyllum commune*“. Vielmehr geht es hier buchstäblich um Leben oder Tod. Als (potenzieller) Patient wünscht man sich medizinisches Handeln, das auf solider wissenschaftlicher Grundlage steht. Solange diese nicht existiert, darf es eigentlich gar kein „Paradigma“, also keine etablierte Praxis geben. Denn ausschließlich hochwertige klinische Studien sind die Experimente, mit

denen wir unsere Paradigmen testen beziehungsweise in Frage stellen.

Was kann man gegen die Häufung der Medical Reversals tun? Das Logische, ja Triviale zuerst: Medizinische Praxis muss evidenzbasiert sein, abgesichert durch qualitativ hochwertige Studien. Es reicht nicht, es schon immer so gemacht zu haben. Oder eine großartige Idee zu haben, garniert durch die fragwürdigen Ergebnisse aus ein paar kleinen Studien. Das ist nicht immer einfach, aber es hilft nichts. Man könnte etwa die Ressourcen (Finanzen, Patienten, ...) nehmen, die derzeit in eine Vielzahl von kleinen, qualitativ problematischen Studien fließen und daher keine solide Evidenzbasis erzeugen können. Könnte man diese Ressourcen stattdessen in wenige, dafür aber aussagekräftige Studien stecken, dann wäre schon viel gewonnen.

Das sind unbequeme Gedanken, die auch gegen den Zeitgeist und aktuelle geopolitische Entwicklungen schwimmen. „Accelerated Approval“ ist das Stichwort der Stunde – jetzt umso mehr, da Trump die „Pharmaindustrie aus den Ketten der U.S. Food and Drug Administration (FDA)“ befreien will.

Auch die Versprechungen der „Personalisierten Medizin“ müssen in diesem Kontext hinterfragt werden. Häufig ist derzeit zu lesen, wie einzigartig das Genom, das Phänom und das Envirom eines jeden Individuums ist. Deshalb jeder Patient eine auf diese einzigartige Konstellation abgestellte Therapie braucht. Es ist geradezu trivial vorherzusagen, dass sie vermutlich besser sein wird als eine „One-size-fits-all“-Therapie für ganze Populationen.

Worüber aber kaum gesprochen wird, ist, dass es in den meisten Fällen unmöglich sein wird, einen robusten Wirknachweis zu führen. Man ist auf „n=1“-Studien angewiesen, ohne jegliche Kontrolle – ein rein anekdotisches, in der Medizin würde man sagen kasuistisches, Vorgehen. Nur wenn eine personalisierte Therapie extreme Effektstärken hat, wie etwa eine komplette Remission oder gar Heilung, und wenn das dann noch häufiger beobachtet wird, darf man sich auf der richtigen Spur wähnen. Aber solche „Wundertherapien“ sind leider selten. Und man hat trotzdem immer noch das Problem, dass dramatische, aber seltene Nebenwirkungen nur in großen Studien erkannt werden können. Das macht rationale Nutzen-Risiko-Abwägungen, ein Grundprinzip medizinischen Handels, praktisch unmöglich.

Fazit also: Die personalisierte Medizin wird uns eine Vielzahl von hochplausiblen, allerdings nur durch Kasuistiken belegte und in der Regel teure Therapien beschere. Ein Gewinner dieser Entwicklung steht jetzt schon fest: die Pharmaindustrie.

Wo wir schon davon sprechen: Die diversen monetären Anreize im Gesundheits-

system spielen natürlich kräftig mit. Entgegen dem Mantra der Industrie wird nicht Gesundheit verkauft, sondern Medikamente und Medizinprodukte. Die Erlöse alimentieren einen gigantischen Lobbyapparat, mit dem man auf Politik genauso Einfluss ausübt wie auf Ärzte und Wissenschaft. Weniger vornehm ausgedrückt: Man versucht, diese zu bestechen. Und überdies – siehe „Scamiflu“, Paxil und andere mehr – schreckt man auch nicht davor zurück, negative Daten zurückzuhalten sowie wissenschaftlichen Manuskripten und Leitlinien über sogenannte „Key Opinion Leaders“ den nötigen „Spin“ zu geben.

»Mit dem Geld, das im Gesundheitssystem in falsche Kanäle fließt, könnte man fantastische klinische Studien durchführen.«

Nicht vergessen wollen wir Teile der Ärzteschaft, die manchmal sogar wider besseres Wissen unwirksame oder sogar potenziell schädliche Therapien verordnen, weil sich mit ihnen ordentlich Geld verdienen lässt. Auch nachdem klar war, dass Stenting bei stabiler Angina pectoris einer einfachen medikamentösen Therapie nicht überlegen ist, haben Ärzte bei dieser Indikation noch Stents im Wert von über zwölf Milliarden US-Dollar eingesetzt! Was könnte man für fantastische klinische Studien durchführen mit all diesem Geld, das im Gesundheitssystem in falsche Kanäle fließt.

Und auch die Lehre sollte man sich vornehmen. Medizinstudierende erfahren zwar (ein bisschen) was zu Evidenzbasierter Medizin (EBM). Aber Medical Reversals werden nicht gelehrt – und somit auch nicht das Bewusstsein dafür, wie dünn das Eis ist, auf dem sie später therapieren werden. Abgesehen davon, dass sie damit auch nicht erfahren, was man womöglich dagegen tun kann.

Am Ende zeigt uns das Phänomen der Medical Reversals eindringlich, wie wichtig kritisches Denken sowie robuste und methodisch kompetente Forschung in der Medizin sind. Medizinisches Handeln muss auf solider wissenschaftlicher Evidenz basieren und nicht auf bloßer Plausibilität, wackeligen Studien oder wirtschaftlichen Interessen. Der Weg ist noch weit, bis deutlich weniger als die Hälfte dessen, was im Medizinstudium gelehrt wird, falsch ist – geschweige denn, dass man eine Vorstellung davon hat, welche Inhalte das betreffen könnte.

Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.