



AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Einfluss von Industrie-Sponsoring auf klinische Studien

Im schlimmsten Fall „gekaufte Evidenz“?

VON FALK SCHWENDICKE IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V.
(DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Zahlreiche randomisiert-kontrollierte klinische Studien in diversen Feldern, zum Beispiel in der Arzneimittel- oder Medizinproduktforschung, werden durch Industrieunternehmen (Arzneimittelhersteller, Medizinprodukte- oder Materialhersteller) entweder ko-finanziert oder sogar initiiert und entsprechend vollfinanziert. Ein Sponsoring wirft eine Reihe von Fragen auf:

1. Sind industrie-gesponserte (kurz: „gesponserte“) Studien in ihrer Durchführung signifikant verschieden von nicht-gesponserten Studien?
2. Sind die Ergebnisse gesponserter Studien signifikant verschieden von denen nicht-gesponserter Studien?
3. Werden die Ergebnisse gesponserter Studien signifikant anders dargestellt als die Ergebnisse nicht-gesponserter Studien?

Diesen Fragen zugrundeliegend ist die Sorge, ein etwaiger Interessenskonflikt der Studienleitung und -ärzte könnte zu Verzerrungen in allen drei Bereichen – Durchführung, Ergebnisgenerierung und Ergebnisdarstellung – zugunsten des gesponserten Produktes (z.B. eines neuen Medikamentes, eines technischen Gerätes oder eines Verbrauchsmaterials) führen, im schlimmsten Fall somit in (überspitzt formuliert) „gekaufter Evidenz“ enden.

Zur ersten Frage sind eine Reihe von möglichen Verzerrungsmechanismen denkbar: So können die Generierung der Randomisierungssequenz (welcher Patient erhält zufällig welche Therapie?) und ihre Zuordnung (Allokation) beeinflusst werden.

Beides hat signifikanten Einfluss auf die Validität der Studie, überschätzen doch Studien, die hier nicht rigoros operieren, systematisch den positiven Effekt der Testgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Auch die Verblindung, beispielsweise der Teilnehmer oder auch des untersuchenden Arztes, sind entscheidende Faktoren.

Teilnehmer, die ein „neues“ und vermeintlich besseres Medikament erhalten und sich dessen bewusst sind, berichten signifikant positiver über dieses Medikament. Auch Untersucher, die an einer durch das Sponsoring unterstützten Institution angestellt sind, könnten bewusst oder unbewusst angehalten sein, dem gesponserten Produkt eine bessere Bewertung (gerade im Fall „weicher“ Endpunkte) zukom-

men zu lassen. (Der harte Endpunkt „Tod“ lässt sich beispielsweise nur schwer verzerren).

Auch der Umgang mit Teilnehmern, die aus der Studie ausscheiden (Attrition), kann zu signifikanten Verzerrungen führen. Schlussendlich kann ein sogenanntes „selektives“ Berichten, also das Weglassen unliebsamer Ergebnisse, oder auch der gänzliche Verzicht auf die Publikation einer insgesamt wenig positiven Studie zu falschen Schlussfolgerungen, beispielsweise über die Wirksamkeit eines Medikaments, führen (Page et al., 2014, Moher et al., 1998, Saltaji et al., 2017, Abraha et al., 2015, Lundh et al., 2017, Schulz and Grimes, 2002).

Aus diesen diversen, aber auch weiteren möglichen, unbeobachteten Verzerrungen können schließlich verzerrte (über-optimistische) Ergebnisse zugunsten des gesponserten Produktes entstehen. Oftmals sind zudem nicht alle, sondern nur bestimmte Ergebnisse positiv (beispielsweise in einzelnen Subgruppen von Patienten oder Interventionen), diese werden dann herausgestrichen (sog. „Spin“) (Boutron et al., 2010).

Ein kürzlich veröffentlichtes Cochrane Review hat das Verzerrungsrisiko (also die Durchführungs- und Berichtsqualität) sowie die Ergebnisse von gesponserten und nicht-gesponserten Studien von Arzneimitteln und Medizinprodukten untersucht (Lundh et al., 2017).

Die Autoren schlossen beobachtende und kontrollierte Studien sowie Reviews und Meta-Analysen ein. Die Endpunkte der Untersuchung waren die Häufigkeit von positiven Ergebnissen für die Testgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die Größe des Effektes (also der Unterschied zwischen den Gruppen), das Verzerrungsrisiko und die Über-

einstimmung von publizierten Schlussfolgerungen und den tatsächlich gefundenen Studienergebnissen (Spin).

Basierend auf insgesamt 75 Studien zeigten die Autoren, dass gesponserte Studien 27% häufiger positive Ergebnisse auffinden (RR: 1.27; 95% CI: 1.17 - 1.37) und sogar 34% häufiger über positive Ergebnisse berichten (RR: 1.37; 95% CI: 0.64 - 2.93) als nicht-gesponserte Studien. Gesponserte Studien wiesen dementsprechend auch häufiger positive Schlussfolgerungen auf, die nicht durch positive Ergebnisse belegt waren (Spin).

Gesponserte Studien waren dabei interessanterweise nicht signifikant anfälliger für Verzerrungsrisiken, die aus der Randomisierung und ihrer Zuordnung erwachsen könnten, und waren sogar signifikant häufiger robust verblindet als nicht-gesponserte Studien.

Zusammenfassend waren die Ergebnisse und auch die Ergebnisdarstellung gesponserter Studien signifikant zugunsten des Sponsors verzerrt. Dies war allerdings nicht mit der Durchführungsqualität der Studien assoziiert.

An dieser Stelle sollte allerdings angemerkt werden, dass scheinbar nicht alle medizinischen Felder gleichermaßen einem Verzerrungsrisiko durch Industrie-Sponsoring unterliegen (Reda et al., 2017, Schwendicke et al., 2016).

Schlussfolgernd ist beim Umgang mit gesponserten Studien Vorsicht geboten: Da es scheinbar nur schwer möglich ist, das Verzerrungsrisiko einer einzelnen Studie anhand der Durchführungsqualität zu bestimmen (diese könnten kritische Leser ja überprüfen), sondern nur durch einen systematischen Vergleich gesponserter und nicht-gesponserter Stu- →

dien, sollten kritische Anwender Meta-Untersuchungen (wie beispielsweise das Cochrane Review oder auch disziplin-spezifische Analysen) zu Rate ziehen, bevor sie zur Anwendung neuer Therapien auf der Basis vermeintlich robuster Studien übergehen.

Ein letzter Wermutstropfen: Die besagten Verzerrungen und Verzerrungsmechanismen wurden nicht nur bei Industrie-Sponsoring beobachtet. Auch Akademiker unterliegen einem Druck, positive Ergebnisse zu erzeugen oder eine Therapie beziehungsweise ein Verfahren in einem Gebiet, auf dem sie der Experte sind, positiv zu bewerten und darzustellen. Dieser sogenannte „academic bias“ oder „professional bias“ ist jedoch noch deutlich schwerer

nachzuweisen (Shaw, 2014). Ein kritischer Umgang mit Studienergebnisse bleibt demnach – wie immer – angezeigt. ■

Priv.-Doz. Dr. Falk Schwendicke, MDPH
Stellvertretender Abteilungsleiter
Abteilung für Zahnerhaltung
und Präventivzahnmedizin
CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Aßmannshäuser Str. 4-6
14197 Berlin
falk.schwendicke@charite.de

Referenzen:

- Abraha, I., Cherubini, A., Cozzolino, F., De Florio, R., Luchetta, M. L., Rimland, J. M., Folletti, I., Marchesi, M., Germani, A., Orso, M., Eusebi, P. & Montedori, A. (2015) Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 350, h2445. doi:10.1136/bmj.h2445.
- Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P. & Altman, D. G. (2010) Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064. doi:10.1001/jama.2010.651.
- Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B. & Bero, L. (2017) Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, Mr000033. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.
- Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cook, D. J., Jadad, A. R., Moher, M., Tugwell, P. & Klassen, T. P. (1998) Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 352, 609-613. doi:10.1016/s0140-6736(98)01085-x.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Kirkham, J., Dwan, K., Kramer, S., Green, S. & Forbes, A. (2014) Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev*, Mr000035. doi:10.1002/14651858.MR000035.pub2.
- Reda, S., Elhennawy, K., Meyer-Luckel, H., Paris, S. & Schwendicke, F. (2017) Industry sponsorship in trials on fluoride varnish or gels for caries prevention. *Community Dent Oral Epidemiol* 45, 289-295. doi:10.1111/cdoe.12287.
- Saltaji, H., Armijo-Olivo, S., Cummings, G. G., Amin, M., da Costa, B. R. & Flores-Mir, C. (2017) Impact of Selection Bias on Treatment Effect Size Estimates in Randomized Trials of Oral Health Interventions: A Meta-epidemiological Study. *J Dent Res*, 22034517725049. doi:10.1177/0022034517725049.
- Schulz, K. F. & Grimes, D. A. (2002) Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 359, 696-700. doi:10.1016/s0140-6736(02)07816-9.
- Schwendicke, F., Tu, Y. K., Blunck, U., Paris, S. & Gostemeyer, G. (2016) Effect of Industry Sponsorship on Dental Restorative Trials. *J Dent Res* 95, 9-16. doi:10.1177/0022034515609270.
- Shaw, D. M. (2014) Beyond conflicts of interest: Disclosing medical biases. *JAMA* 312, 697-698. doi:10.1001/jama.2014.8035.

