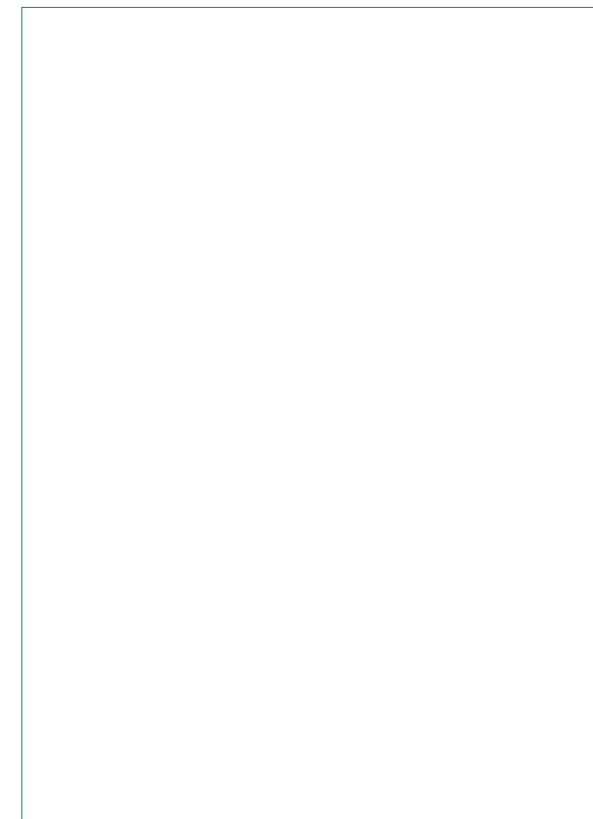




Ergebnislose Forschung Zum Erfolgsstandard biomedizinischer Studien



Matthias Planitzer studierte Medizin und arbeitet an seiner Promotion über medizinische Bildkulturen.

Scheitern

Im September 2010 wurde dem Antidepressivum Reboxetin die Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzliche Krankenversicherung entzogen. Denn das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konnte nachweisen, dass die Nutzenbewertung des Medikaments aufgrund fehlender Studiendaten erhebliche Mängel aufwies. Der zuständige Gemeinsame Bundesausschuss (der als oberstes Gremium den Kanon der zu erstattenden ärztlichen Leistungen festlegt) schloss das Medikament aus seiner Arzneimittel-Richtlinie aus. Das IQWiG kam nicht nur zu dem Urteil, dass Reboxetin unwirksam war, es stellte auch fest, dass im Vergleich zu Scheinpräparaten gehäuft Nebenwirkungen auftraten.

Solche Erkenntnisse führen regelmäßig zur Nichtzulassung eines Medikaments. Im vorliegenden Fall konnte das Arzneimittel jedoch 1997 in einigen europäischen Ländern, darunter auch Deutschland und Österreich, für die Behandlung schwerer Depressionen zugelassen werden. Sein Nutzen konnte ihm erst von den zuständigen Stellen aberkannt werden, nachdem die für die Entwicklung des Arzneimittels maßgebliche Firma Pfizer auf wachsenden Öffentlichkeitsdruck hin endlich ihr vollständiges Studienmaterial veröffentlicht hatte. Auf Grundlage aller 17 durchgeführten Studien kam das IQWiG zu der Feststellung, dass negative Ergebnisse zuvor verheimlicht wurden und nur die Daten von etwa einem Drittel aller mehr als 5.000 Probanden ausgewertet werden konnten. Die Affäre wurde im Gesundheitswesen als bewusste Täuschung wahrgenommen, sodass selbst der Leiter des IQWiG mahnte, dass das „Verschweigen von Studiendaten kein Kavaliersdelikt“ sei.

Die überfällige Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses zog viel Kritik an den Praktiken der Pharmaindustrie nach sich, die schließlich das Bewusstsein auf eine lange bekannte, aber kaum beachtete Fehlstelle in der medizinischen Forschungskultur lenkte, der einseitigen Bevorzugung positiver Studienergebnisse.

In der Forschung ist das Phänomen bereits seit längerer Zeit als sogenannter Publikationsbias bekannt, also jene Verzerrung des Erkenntniswerts, der entsteht, wenn die Veröffentlichung einer Studie von ihrem Ergebnis oder ihrer Aussagekraft abhängig ist. In Zeiten der evidenzbasierten Medizin, welche die Signifikanz eines wissenschaftlichen Ergebnisses nach biostatistischen Maßstäben beurteilt, schleichen sich solche und andere Fehler schnell ein. Gelegentlich bleiben sie unentdeckt, so etwa auch der *Publikationsbias*, der sowohl auf Seiten der Autoren als auch der Fachmagazine verbreitet ist. Die Konsequenzen einer solchen einseitigen Veröffentlichung wissenschaftli-

cher Ergebnisse sind oftmals im Einzelnen kaum oder nur nach vielen Jahren absehbar – besonders gravierend ist die Problematik jedoch dort, wo unmittelbar die Therapeutik betroffen ist, also beispielsweise wenn Arzneimittelstudien nicht zur Veröffentlichung gelangen.

Das Problem ist nicht neu: Bereits 1986 wurde das Phänomen erstmals von Robert John Simes untersucht und beschrieben¹. Hunderte weitere Studien folgten. Der Publikationsbias wurde weiter charakterisiert, Einflussfaktoren bestimmt, Lösungsansätze angeboten. Verschiedene Forschergruppen stellten fest, dass tendenziell solche Studien veröffentlicht werden, in denen die Null-Hypothese widerlegt – also ein Zusammenhang hergestellt wurde² – die signifikant sind, die einen finanziellen oder Sensationswert tragen³. Erfolgreiche Studien werden nicht nur dreimal häufiger, sie werden auch schneller publiziert⁴. Alle anderen Studien – d.h. solche, die nicht den vermuteten oder erwünschten Zusammenhang belegen können – werden demnach seltener und nur mit Verspätung veröffentlicht.

Dies hat schließlich zur Folge, dass die daraus gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse in einem nicht vorhersehbaren Maße verzerrt werden. Denn die biomedizinische Forschung verpflichtet sich nach ihren Evidenzkriterien verstärkt dazu, Einzelstudien in systematischen Übersichtsarbeiten zu vereinen, um dadurch die Fallzahlen zu erhöhen und somit zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu gelangen. Bei einseitigem Fehlen solcher Einzelstudien kann es daher zu fälschlichen Evidenzbeurteilungen, dadurch schließlich zu fälschlichen Empfehlungen kommen: Der Effekt eines Medikaments wie Reboxetin ist nicht so groß wie angenommen. Häufig wird der tatsächliche Zusammenhang erst viele Jahre später hergestellt, wenn Medikamente bereits am Markt und in den Behandlungsleitlinien etabliert sind.

Allerdings hat die biomedizinische Forschungsgemeinschaft immer wieder nach neuen Methoden und Vorkehrungen gesucht, die versuchen, das Problem des Publikationsbias vorzubeugen, zu unterbinden oder zuverlässig zu erkennen. Die Biostatistiker entwickelten Algorithmen, die eine einseitige Zusammensetzung der Studien zu einem Thema zumindest grundsätzlich nachweisen können^{5,6}. Andere Wissenschaftler gehen einen Schritt weiter: So forderte bereits Simes die Einrichtung eines internationalen Registers, in dem alle klinischen Studien angemeldet und erfasst werden sollten. Einige führende medizinische Fachzeitschriften, darunter renommierte Blätter

Magazin

wie das *New England Journal of Medicine* oder *Lancet*, nehmen seit 2004 nur noch Medikamentenstudien an, die zuvor bei ihnen angemeldet wurden. Doch von einer umfassenden Meldepflicht im Sinne Simes' und anderer Autoren⁷ ist man in Deutschland noch weit entfernt, was nicht zuletzt auch auf ein viel zu geringes Bewusstsein aller Beteiligten für die Problematik zurückzuführen ist. Eine solche Registerpflicht ist in den USA seit 2008 bekannt, wo sogar eine umfangreiche, öffentliche Datenbank gepflegt wird⁸. Doch auch dort bestehen erhebliche Mängel – so wird jede dritte FDA-registrierte Studie zu Antidepressiva wie Reboxetin im Anschluss nicht veröffentlicht⁹. Bisher schien es, dass dem Publikationsbias nicht beizukommen sei.

Doch mittlerweile denken einige Forscher um, wollen den Bias bei seiner Wurzel packen und den Wert negativer Studien erhöhen. Scheitern, so die neue Überzeugung, ist auch ein Erfolg.

Nachdem negative Ergebnisse bislang missachtet wurden, wurden in den letzten Jahren gleich mehrere Fachmagazine gegründet, die sich ihrer annehmen. Sie widmen sich ausdrücklich all jenen Studien, die sonst wegen nicht signifikanter oder unerwünschter Ergebnisse nicht den Weg an die Öffentlichkeit gefunden hätten. Dadurch soll der einseitigen Publikationspraxis entgegengewirkt, aber auch Wissenschaftlern ein Archiv angeboten werden, das ihnen Aufschluss über erfolglose Studien gibt, die ihren eigenen Ideen und Vorhaben ähnlich sind. Gescheiterte Ansätze und Methoden sollen diskutiert und verbessert werden, sodass die Forschungsgemeinschaft aus ihren eigenen Fehlern lernen kann. Zwei dieser Fachzeitschriften sind das *Journal of Negative Results in Biomedicine* und das *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. Weitere Fachblätter wurden unter anderem auf den Gebieten der Chemie, der Physik, der Biologie, der Soziologie und der künstlichen Intelligenz gegründet, wo das Problem des Publikationsbias ebenfalls bekannt ist.

Diese zumeist kleinen, noch jungen Zeitschriften stoßen jedoch auf Widerstände. Um einen Artikel über negative Studienergebnisse abzufassen, ist ein oftmals weitaus größerer Aufwand erforderlich. Ist eine Studie hingegen erfolgreich – das heißt in der Biomedizin, dass ihr Ergebnis signifikant ist, also die Wahrscheinlichkeit eines Zufalls für gewöhnlich unter fünf Prozent liegt – wird diese kritische Prüfung oftmals in geringerem Maße durchgeführt. Denn die Methoden sind etabliert; der Wissenschaftler wendet sie lediglich an, muss sich nicht mit ihren oftmals komplizierten Feinheiten auseinandersetzen. Für einen Artikel, der kein Renommee verspricht, weil er nach üblicher Lesart das eigene Scheitern dokumentiert, wird der damit verbundene Aufwand nur selten auf sich genommen. Schließlich liegt die Unattraktivität solcher Studien-

ergebnisse auch darin begründet, dass die Forschung auf allen Gebieten mit Ruhm und Ansehen verknüpft ist. Hierauf sind zwar bei Weitem nicht alle Akteure fixiert, doch darauf verzichten will verständlicherweise kaum jemand. Publikationsvorhaben werden daher weiterhin auch in Hinblick auf das Renommee der in Erwägung stehenden Fachzeitschriften verfolgt.

Der Blick auf den Impact Factor eines Magazins, also jene Zahl für die mittlere Zitatmenge, die es generieren kann, ist insbesondere in den biomedizinischen Disziplinen noch weitverbreitet. Der Faktor wird mit Sichtbarkeit gleichgesetzt: Warum sollte man in einem kleinen Blatt publizieren, wenn ein anderes von einem größeren Publikum gelesen wird? Das *Journal of Negative Results in Biomedicine* hat wie die meisten dieser Magazine mit einem Impact Factor von lediglich 1.15 eine geringe Reichweite. Jeder hier veröffentlichte Artikel wird also im Mittel etwas mehr als einmal zitiert, wohingegen das *New England Journal of Medicine* mehr als 51 Referenzen erzielt.

Daher sehen sich diese Journals bisweilen dazu gezwungen, selbstständig um Autoren zu werben. So erließ das biologische Fachblatt *F1000Research* kürzlich die Publikationsgebühren für negative Studienergebnisse. Indes kann das *Journal of Negative Results in Biomedicine* nur besorgniserregend wenige Artikel publizieren: Im vergangenen Jahr wurden weniger als 20 Texte veröffentlicht.

Doch der Nutzen dieser Fachmagazine für negative Studienergebnisse kann nicht nach den herkömmlichen Maßstäben, Impact Faktor und Artikeldichte, gemessen werden. Ihre Leistung wird dort deutlich, wo auf das gesteigerte Bewusstsein für den Publikationsbias konkrete Maßnahmen folgen. So haben sich einige Journals des großen Magazinverbundes *Public Library of Science* in ihren Statuten dazu verpflichtet, angebotene Artikel lediglich in Hinblick auf ihre Bedeutung, nicht auf positive Ergebnisse auszuwählen. Und auch die Politik wird auf die Problematik aufmerksam: Nachdem das IQWiG eine gesetzliche Pflicht zur Registrierung und Veröffentlichung aller klinischen Studien forderte und im renommierten *British Journal of Medicine* die Reboxetin-Affäre diskutierte¹⁰, nahm der damalige Gesundheitsminister Philip Rösler 2011 eine entsprechende Regelung ins Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz auf. Trotzdem bleibt noch viel zu tun: Eine parlamentarische Anfrage vom Mai letzten Jahres ergab, dass die Umsetzung der Publikationspflicht noch nicht ausreichend funktioniert. Auch eine Regelung auf EU-Ebene steht weiterhin aus. Doch die Anfänge sind immerhin schon gemacht, ein Umdenken findet statt: Scheitern kann auch in der Biomedizin ein Erfolg sein.

1 - Simes R: Publication Bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986; 4(10):1529-41

2 - Dickersin K, Chan S, Chalmers T et al: Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 1993; 8(4):343-53

3 - Ioannidis J: Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; 2(8):e124

8 - Richards S, Burrett J: A proposal for reducing the effect of one of many causes of publication bias. *Trials* 2013; 14:41

9 - Turner E, Matthews A, Linardatos E et al: Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358:252-60

10 - Wieseler B, McGaughan N, Kaiser T: Finding studies in reboxetine: a tale of hide and seek. *British Medical Journal* 2010; 341:c4942

4 - Suñé P, Suñé J, Montoro J: Positive Outcomes Influence the Rate and Time to Publication, but Not the Impact Factor of Publications of Clinical Trial Results. *PLoS Med* 2013; 8(1):e54583

5 - Begg C, Mazumdar M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50(4):1088-101

6 - Egger M: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1998; 316(7129):471