

## Interessenkonflikte und medizinische Forschung – kann sich die Evidenzbasierte Medizin behaupten?

David Klempere  
Lobbyismus im Gesundheitswesen  
Berlin, 26.9.2011



1. Was ist Evidenzbasierte Medizin und wozu ist sie gut?
  2. Was ist ein Interessenkonflikt?
  3. Welche Folgen können Interessenkonflikte haben?
  4. Wie mit Interessenkonflikten umgehen?
  5. Kann sich die Evidenzbasierte Medizin behaupten?
- Klempere

## Was ist Evidenzbasierte Medizin?

evidence based medicine = science based medicine

Klempere

Wissenschaft  
Methode für den Erhalt valider bzw. möglichst wenig verzerrter Antworten

Evidenz  
auf Validität systematisch geprüfte klinische Erfahrungen

Bias (=systematischer Fehler)  
systematische Abweichung der Studienergebnisse von den wahren Ergebnissen

Bias in der Erforschung therapeutischer Interventionen  
→ Über- oder Unterschätzung des wahren Effektes

Klempere

## Was ist ein Interessenkonflikt?



Patent Expiring in 2011	Condition	Company	2010 U.S. Sales
Lipitor	cholesterol	Pfizer	\$5,329,000,000
Zyprexa	antipsychotic	Eli Lilly	\$2,496,000,000
Levaquin	antibiotics	Johnson & Johnson	\$1,312,000,000
Concerta	ADHD/ADD	Johnson & Johnson	\$929,000,000
Protonix	antacid	Pfizer	\$690,000,000


Patent Expiring in 2012	Condition	Company	2010 U.S. Sales
Plavix	anti-platelet	Bristol-Myers Squibb / Sanofi-Aventis	\$6,154,000,000
Seroquel	antipsychotic	AstraZeneca	\$3,747,000,000
Singular	asthma	Merck	\$3,224,000,000
Actos	type 2 diabetes	Takeda	\$3,351,000,000
Enbrel	arthritis	Amgen	\$3,304,000,000

DailyFinance 27.2.2011 Druck

Ein hoher Ministerialbeamter zur Beanstandung des G-BA Beschlusses zu Insulinanaloga durch das Bundesgesundheitsministerium:

*Wenn Mütter mit Kindern vor dem Ministerium stehen und Fernsehkameras dabei sind, dann interessiert niemanden wissenschaftliche Evidenz.*

Peter Sawicki.  
Evangelische Akademie Bad Boll 17.9.2011

 D. Thompson, IOM

*„Interessenkonflikte sind definiert als Gegebenheiten, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles **Urteilsvermögen** oder Handeln, welches sich auf ein **primäres Interesse** beziehen, durch ein **sekundäres Interesse** unangemessen beeinflusst werden.“*

Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften, 2010  
Klemperer

**primäres Interesse**  
→ Anliegen der Berufsausübung


Wissenschaftler  
valide, nützliche Forschung  
Arzt  
bestmögliche Behandlung

**sekundäre Interessen**  
→ nicht materiell  
psychologisch, sozial  
Karriereehrgeiz / Anerkennung / Prestige / ...  
→ materiell  
Geschenke / Honorare / Lizenzgebühren / ...

Klemperer

**Urteilsvermögen**  
kognitive Fähigkeit  
Erwerb, Bewertung, Verarbeitung von Informationen

→ Ideal: möglich wenig verzerrtes Urteil  
→ Problem: Beeinflussbarkeit  
→ Folge:  
Bias = Verzerrung / falsche Urteile / Gefährdung von Patienten



Klemperer

# Welche Folgen können Interessenkonflikte haben?



### Motivierte Evaluation

eine von 2 oder mehr als 2 Schlussfolgerungen entspricht Erwartungen / erscheint vorteilhaft

→ Wahrnehmung und Gewichtung der

- **bestätigenden** Anteile der Evidenz ↑
- **widersprechenden** Anteilen der Evidenz ↓

→ Gefühl der Objektivität

→ je stärker die Vorerwartung / der Vorteil desto stärker der Mechanismus

→ **unbewusster kognitiver Bias**

### The Bias Blind Spot

Suche nach Bias

- bei uns selbst: Ergebnis negativ
- bei anderen: Ergebnis positiv

**Bias bei der Selbst-Evaluation von Bias**

Pronin et al. 2002, Ehrlinger al. 2005

„Illusion der Unverwundbarkeit“

→ wer sich als resistent oder nicht beeinflussbar wahrnimmt, ist besonders anfällig für Beeinflussung

Sagarin et al. 2002

### Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review

Wang et al. BMJ 2010

Bewertung durch Autoren

- mit Interessenkonflikt **positiv**
- ohne Interessenkonflikt **negativ**

Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones

Loke et al. BMJ 2011

depending on the population at risk

- **170 excess myocardial infarctions,**
- **649 excess cases of heart failure, and**
- **431 excess deaths**

for every 100 000 patients who receive rosiglitazone rather than pioglitazone

### psychologische Mechanismen

- Reziprozität
- Freundschaft
- Motivierte Evaluation / Bestätigungs-Bias
- Soziale Bewährtheit
- (...)

→ meist sinnvoll

Kapitel 3 Psychologische Aspekte von Interessenkonflikte

Pharmavertreter für Arzt: Freund  
Arzt für Pharmavertreter: Kunde

*During training, I was told, when you're out to dinner with a doctor, "The physician is eating with a friend. You are eating with a client."*

Fugh-Bergman, Ahari 2007.

### Industriefinanzierung

Schott et al. 2010 Nov. 2002 bis Dez. 2009

Bekelman et al. 2003 OR 3.60 Jan. 1980 bis Okt. 2002

Lexchin et al. 2003 OR 4.05 Jan. 1966 bis Dez. 2002

→ „sponsorship bias“

### „Neuroleptika-Paradoxon“

Olanzapin (Zyprexa Lilly) vs. Risperidon (Risperdal Janssen)

Sponsor Lilly 5:0

Sponsor Janssen 3:1

→ 27 Heimsiege in 30 Spielen Heres et al. 2006

### Studienprotokoll / "Designbias"

- Ein- und Ausschlusskriterien "erfolg"versprechende
- Endpunkte:
  - unerwünschte nicht aufnehmen, „unterpowern“
  - "erfolg"versprechend aber nicht patientenrelevant
- Vergleichsgruppe inaktiv
- Vergleichssubstanz unter-, überdosieren
- Vergleichsintervention nicht gegenwärtiger Standard
- Untersuchungszeitraum kurz
- ...

### Nachweis von spin, Betrug

#### interne Dokumente

- Committee on Finance, US Senate (2010)  
Staff Report on GlaxoSmithKline and the Diabetes Drug Avandia
- Spielmanns und Parry (2010). From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents
- Zyprexa documents  
<http://www.furiousseasons.com/zyprexadocs.html>
- Seroquel documents  
<http://www.furiousseasons.com/zip/seroqueldocs.zip>
- Risperdal  
<http://psychrights.org/research/Digest/NLPs/Risperdal/081112Opp2BiedermanQuash-Seal.pdf>
- Healthy Scepticism  
<http://www.healthyskepticism.org/global/news/int/hsin2009-12>

### ghost writing / ghost management

*In extreme cases, drug companies*

- **pay** for trials by contract research organizations (CROs),
- **analyze** the data in-house,
- have professionals **write** manuscripts,
- ask academics to serve as **authors** of those manuscripts, and
- pay communication companies to **shepherd** them through publication in the best journals.

*The resulting articles affect the conclusions found in the medical literature, and are used in promoting drugs to doctors.*

Sismondo 2007

Klemperer

### Selektives Veröffentlichen und Beschönigen

Bewertung durch Zulassungsbehörde FDA  
und spätere Publikation

positive Studien veröffentlicht 37 von 38

negative 24 und fragliche 12 Studien

- nicht veröffentlicht 22
- veröffentlicht als negativ 3
- veröffentlicht als positiv 11

Turner et al. 2008

### Undisclosed Changes in Outcomes in Randomized Controlled Trials

Spielregeln / Kriterium für Erfolg verändert ohne es mitzuteilen 110 Studien

- primärer Outcome in 31 %
- sekundärer Outcome in 70%

Ewart et al. Annals of Family Medicine 2009

✓ Seroquel besser Quetiapin (Seroquel®)

✗ Seroquel schlechter

Comparator	Category						
	Anxiety	Total BPRS	Factor I	Factor V	Hostility	Hostility Cluster	Mood Cluster
Placebo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Haloperidol	-	✗	-	✗	-	✗	-
Chlorpromazine	-	-	-	-	-	-	-
Risperidone	✗	✗	✗	✗	-	✗	✗
Other typicals	-	✗	-	✗	-	✗	-

„The data don't look good. In fact, I don't know how we can get a paper out of this”  
interne Email

Spielmans 2010

### Data “Ownership” and Transfer

- Pfizer-sponsored studies belong to Pfizer, not to any individual
- Purpose of data is to support, directly or indirectly, marketing of our product
  - Through use in label enhancements, sNDA filings
  - Through publications for field force use
  - Through publications that can be utilized to support off-label data dissemination
- Therefore commercial marketing/medical need to be involved in all data dissemination efforts

Spielmans 2010

## Wie mit Interessenkonflikten umgehen?



### Interessenkonfliktregulierung

- Integrität der professionellen Urteilsfähigkeit schützen
- Vertrauen der Öffentlichkeit bewahren
- dem Staat zuvorkommen

Klemperer

#### Generierung von Evidenz

- Anreize für die Arzneimittelzulassung **medical need**
- Studienfinanzierung
  - Fonds für unabhängige Forschung
  - Industrie zahlt 5% der Werbeausgaben (italienisches Modell)
- Studientransparenz
  - Protokoll vor Rekrutierung, Daten
  - Studienregister
  - Veröffentlichungspflicht

Klemperer

Generierung von Evidenz



1975

**Normalverteilung**

68,27%  
95,45%  
99,73%

$\mu - 2\sigma$   $\mu - \sigma$   $\mu$   $\mu + \sigma$   $\mu + 2\sigma$

**Who should define disease?**

Fiona Godlee *editor, BMJ* May 11, 2011



Aufbereitung von Evidenz


**Leitlinienentwicklung**

- disclosure Offenlegung
- management
- prohibition Ausschluss / Verbot


IOM-Report 2009, Kapitel 3, S. 62-96,  
DNEBM-Diskussionspapier 2011, S.15

Klemperer

Ärztliche Fortbildung

Finanzierung durch Ärzte selbst 

(Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2011)

§ 32 Unerlaubte Zuwendungen 

(2) Die Annahme von geldwerten Vorteilen in angemessener Höhe ist **nicht berufswidrig**, sofern diese ausschließlich für berufsbezogene Fortbildung verwendet werden.

(3) Die Annahme von Beiträgen Dritter zur Durchführung von Veranstaltungen (Sponsoring) ist ausschließlich für die Finanzierung des wissenschaftlichen Programms ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen und nur in angemessenem Umfang **erlaubt**.

Klemperer

**Kann sich die Evidenzbasierte Medizin behaupten?**

Die wissenschaftliche Arbeit, ist eingespannt in den Ablauf des Fortschritts.

Max Weber  
Wissenschaft als Beruf (1919)

Die Politik bedeutet ein starkes langsames Bohren von harten Brettern mit Leidenschaft und Augenmaß zugleich. Es ist ja durchaus richtig, und alle geschichtliche Erfahrung bestätigt es, daß man das Mögliche nicht erreichte, wenn nicht immer wieder in der Welt nach dem Unmöglichen gegriffen worden wäre.

Max Weber  
Politik als Beruf (1919)



Lieb · Klemperer  
Ludwig

**Interessenkonflikte in der Medizin**

Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten

Springer

[www.davidklemperer.de](http://www.davidklemperer.de)  
[www.forum-gesundheitspolitik.de](http://www.forum-gesundheitspolitik.de)  
[www.sozmad.de](http://www.sozmad.de)