## (8) Industry Bias â?? Eine neue Form des Bias oder ein interessanter Experimentator Effekt?

## **Description**

Bevor wir in die Details gehen, ein paar  $Erkl\tilde{A}$ ¤rungen  $f\tilde{A}^{1}/4r$  diejenigen Leser, die nicht mit der Terminologie und dem Kontext vertraut sind:

Bias ist ein Fachbegriff daf $\tilde{A}^{1}$ / $\alpha$ r, dass Studienergebnisse verzerrt sind. Klassischerweise geht man in der Methodologie davon aus, dass alle m $\tilde{A}$  glichen Variablen Ergebnisse verzerren k $\tilde{A}$ gnnen.

Wenn etwa in einer Gruppe mehr Raucher, mehr Trinker, intelligentere oder ärmere Leute sind, könnte das das Ergebnis beeinflussen und wirksame Interventionen als unwirksam oder unwirksame Interventionen als wirksam erscheinen lassen. <u>Deswegen werden die Studiengruppen durch Zufallszuteilung erzeugt, damit alle diese Variablen möglichst balanciert sind.</u>

Eine andere typische Form von Bias ist mangelnde Verblindung: wenn etwa Patienten oder klinische Beurteiler die Gruppenzuteilung kennen, dann ist die Chance gegeben, dass die Bewertung nicht unverzerrt ist.

Oder wenn der Studienleiter weiss, dass der  $n\tilde{A}^{\mu}$ chste Patient in der Kontrollgruppe landen wird, dann  $k\tilde{A}^{\mu}$ nnte es sein, dass er heimlich oder unbewusst daf $\tilde{A}^{1/4}$ r sorgt, dass der Patient etwas aufgeschoben wird, bis er in die  $\tilde{a}$ ??richtige $\tilde{a}$ ?? Gruppe kommt, etwa, wenn ihm dieser Patient besonders sympathisch ist. Dieser sog.  $\tilde{a}$ ??allocation bias $\tilde{a}$ ?? wird normalerweise dadurch reduziert, dass Computerprogramme diese Zuteilung vornehmen.

Im neuesten Cochrane Review â??Industry sponsorship and research outcomeâ?? [1] wird allerdings eine Form von Bias beschrieben, dessen Zustandekommen bei genauerem Nachdenken den Glauben ins Wanken bringt, dass Wissenschaft nichts anderes tue als die Wirklichkeit zu erforschen wie sie ist:

Nennen wir diese neue Form von Bias â??Industry Biasâ??: Studien, die von der Industrie finanziert werden, haben n $\tilde{\mathbb{A}}$ mlich laut dieser Review  $\tilde{\mathbb{A}}$  ffter signifikant bessere Ergebnisse, berichten  $\tilde{\mathbb{A}}$  ber weniger Nebenwirkungen, und Pr $\tilde{\mathbb{A}}$ parate des Sponsors sind fast 6 mal so wirksam wie Pr $\tilde{\mathbb{A}}$ parate der Konkurrenz, mit der sie verglichen werden.

Keine der oben angesprochenen klassischen Arten der Ergebnis-Verzerrung spielt in dieser neuen Form von Bias eine Rolle. Die meisten Studien, die in diese Meta-Analyse eingingen waren ihrerseits Meta-Analysen von zum Teil Hunderten von einzelnen sog. randomisierten Studien, also von Studien, die ihre Gruppen durch Zufallszuteilung gebildet hatten.

Die Cochrane-Meta-Analyse wurde von der Cochrane-Collaboration durchgefļhrt, einer Gruppe von Wissenschaftlern, die ohne weitere Interessenbindung mĶglichst unbeeinflusst und vollstĤndig die Literatur zusammenfasst. Die Cochrane-Reviews gelten als die sorgfĤltigsten, weil ein klar definiertes Prozedere vorhanden ist. Der Review wird erst beantragt und ein Protokoll muÄ? vorgelegt werden, wie die Autoren vorgehen wollen. Es wird begutachtet und erst dann kĶnnen die Autoren weitermachen. Recherchen mļssen vollstĤndig sein und auch die Zusammenfassung folgt einem erprobten System.

Wenn es in der klinischen Forschung also zuverl $\tilde{A}$ ¤ssige Ergebnisse gibt, dann hier, bei den Reviews der Cochrane Collaboration. Die Reviews sind bekannt daf $\tilde{A}$ 1/4r, dass sie konservativ sind, also Ergebnisse eher unterals  $\tilde{A}$ 1/4bersch $\tilde{A}$ 2mtzen, weil oft sehr restriktive Einschlu $\tilde{A}$ 2kriterien gelten.

Was man wissen muss: hier wurde eine Meta-Meta-Studie von anderen, insgesamt 48 Meta-Studien oder Meta-Analysen durchgefýhrt. Die Datenbasis sind also einzelne Meta-Analysen, die jede für sich oft mehrere hundert Studien zusammenfassten, insgesamt 9.207 Studien über Arzneimittel und medizinische Geräte, die überwiegende Mehrzahl davon randomisierte Studien (es sind auch einige Beobachtungsstudien dabei, weil nur so Nebenwirkungen zuverlässig erfasst werden können).

Die Autoren stellten eine einfache Frage: gibt es Hinweise darauf, dass Studien, die von Firmen bezahlt werden, h $\tilde{A}$ ¤ufiger positive Ergebnisse und weniger Nebenwirkungen berichten als solche, die z.B. von der  $\tilde{A}$ ¶ffentlichen Hand finanziert werden? Das ist deswegen wichtig, weil die gr $\tilde{A}$ ¶ $\tilde{A}$ ?ere Zahl von wissenschaftlichen Studien mittlerweile von der Industrie bezahlt wird. Anders gesprochen: das medizinischklinische Wissen, das wir haben, wurde in der Mehrzahl aus finanziellen Mitteln von Firmen bezahlt, die dieses Wissen ihrerseits wieder n $\tilde{A}$ ½tzen k $\tilde{A}$ ¶nnen, um damit Geld zu verdienen.

Dagegen ist überhaupt nichts einzuwenden, wenn, wie wir annehmen, die wissenschaftliche Methodik objektiv ist und genau dann, wenn die geltenden methodischen Kriterien eingehalten werden â?? Randomisiertung, Verblindung, Verblindung der Zuteilung, etc. â?? und daher auch kein Unterschied zwischen den Ergebnissen von Studien besteht, die von der Industrie oder der öffentlichen Hand finanziert werden.

Und genau hier zeigt diese Analyse: dies ist nicht der Fall. Studien, die von der Industrie gesponsort sind, haben in 24% der FĤlle bessere Ergebnisse als staatlich finanzierte. Industriegesponsorte Studien berichten in 87% der FĤlle weniger Nebenwirkungen und kommen in 31% der FĤlle zu besseren Schlussfolgerungen. Wenn in solchen Studien das Produkt einer Firma gegen ein Vergleichsprodukt getestet wurde, dann hatte der Vergleich bei Finanzierung durch die Industrie eine fast 6fach hĶhere Erfolgsrate als bei staatlicher Finanzierung.

Man wird nun sagen: das ist doch klar. Aber bittesch $\tilde{A}$ ¶n, einmal Nachdenken. Denn es ist alles andere als klar. Alle Studien werden nach dem gleichen methodischen Standard gemacht. Man k $\tilde{A}$ ¶nnte sagen, die staatlichen Studien sind halt methodisch nicht so gut. Das ist eher unwahrscheinlich, weil solche Studien in der Regel durchgef $\tilde{A}$ ½hrt werden, wenn ein Produkt auf dem Markt ist. Also m $\tilde{A}$ ½ssen sie versuchen, methodisch diejenigen Kritikpunkte aufzugreifen, die ge $\tilde{A}$ ¤u $\tilde{A}$ ?ert wurden und z.B. noch gr $\tilde{A}$ ¶ssere statistische M $\tilde{A}$ ¤chtigkeit aufweisen. Sie haben also eher eine gr $\tilde{A}$ ¶ $\tilde{A}$ ?ere Chance, Effekte zu demonstrieren, wenn sie da sind.

Und die Analyse zeigt: die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich nicht durch methodische Artefakte erklĤren, denn methodisch gesehen waren sogar die industriegesponsorten etwas besser und statistisch besteht kaum ein Unterschied zwischen den Studientypen. An methodischen Unterschieden kann es also nicht liegen.

Es bleiben aus meiner Sicht zwei ErklĤrungen übrig: entweder liegt ein ziemlich groÃ?er Publikationsbias vor, d.h. die Industrie hält negativ ausgegangene Studien systematisch und in groÃ?em AusmaÃ? unter VerschluÃ?. Im Falle der Antidepressiva wurde ja belegt, dass ein Drittel aller Ergebnisse nicht publiziert wurden [2]. Es könnte durchaus sein, dass das überall so ist und dass Ioannidis mit seiner Einschätzung recht hat, dass die meisten Forschungsergebnisse falsch sind [3], eben weil die negativen Ergebnisse unterschlagen werden. Bei staatlich geförderten Studien ist das eher nicht der Fall, weil hier Forscher und Auftraggeber ein Interesse haben ihre Daten zu publizieren.

Die zweite ErklĤrung wĤre abenteuerlich: sie würde implizieren, dass die Intention, der Wunsch des Forschers bzw. hier des Auftraggebers dazu führt, dass das Ergebnis in der gewünschten Richtung ausfällt, trotz aller methodischen MaÃ?nahmen zur Absicherung gegen solche Effekte. Und weil solche klassischen Versuchsleitereffekte durch methodische Sicherungen ausgeschlossen werden, müssten es nicht-klassische, also vielleicht sogar parapsychologische Effekte sein.

Betrachten wir zum SchluÃ? diese zwei Optionen kurz:

Publikationsbias wäre die natürliche, aber auch extrem verstörende Antwort als Erklärung. Denn es würde bedeuten, dass zwischen 25% und 30% aller Studien, also 200 bis 300 Studien aus dem hier interessierenden Universum von Studien, unpubliziert geblieben sind. Und nicht vergessen: jede dieser Studien kostet schätzungsweise ein bis mehrere Millionen. Die Konsequenz daraus wäre, dass man eigentlich der wissenschaftlichen Literatur nur in Grenzen trauen kann und praktisch immer eine Ã?berschätzung vornimmt, die beträchtlich ist.

Nimmt man hinzu, dass es durch die Gier der Presse sich immer auf erste spektakulĤre Ergebnisse zu stļrzen, nicht aber Korrekturen zu publizieren auch einen Ķffentlichen Wahrnehmungsbias gibt [4], dann kann man davon ausgehen, dass man eigentlich kaum irgend einer Ķffentlich proklamierten Information ļber â??medizinische Fortschritteâ?? trauen sollte, bis die Information nicht durch weiterfļhrende Replikationen erhĤrtet ist.

Nimmt man ausserdem hinzu, dass in industriegesponsorten Studien das Nebenwirkungspotenzial beinahe um 90% geringer ausfĤllt verglichen mit anderen Studien und dass solche Daten in der Regel aus sehr groÄ?en Beobachtungsstudien kommen (weil ja seltene Nebenwirkungen nur berichtet werden kĶnnen, wenn man tausende von Behandlungen dokumentiert), dann liegt hier DatenfĤlschung in hohem AusmaÄ? vor.

Die andere Option würde heiÃ?en: die Grundannahmen des experimentellen Modells sind falsch, daÃ? man nämlich den Experimentator â?? in diesem Falle den Sponsor â?? und seine Intention durch methodische MaÃ?nahmen (Verblindung, Randomisierung, Verdeckung der Zuweisung, Verblindung der Ergebniserhebung) ausschalten kann. Dann hätten wir es mit direktem EinfluÃ? von Intention oder BewuÃ?tsein auf materielle Systeme zu tun.

**Keine dieser Optionen ist komfortabel** und man kann sich gewisser Weise aussuchen, ob man seinen Glauben an die SoliditĤt wissenschaftlich erzeugter Daten lieber am Felsen der Scylla zerschellen sieht, dem enormen Publikationsbias, oder ihn lieber im Strudel der Carybdis versinken lassen will, der UnmĶglichkeit, die Intention des Experimentators aus dem Ergebnis eines Experiments drauÄ?en zu behalten.

Den Publikationsbias kann man in den Griff bekommen, indem man nur noch registrierte Studien zul $\tilde{A}^{\mu}$ sst und  $\tilde{A}^{\mu}$ berpr $\tilde{A}^{\mu}$ ft, was mit den registrierten aber nicht publizierten passiert ist. Ich w $\tilde{A}^{\mu}$ rde vermuten, dadurch wird ein Teil des Effektes erkl $\tilde{A}^{\mu}$ rt. Ob damit aber auch der nicht-klassische Versuchsleitereffekt als Erkl $\tilde{A}^{\mu}$ rung unn $\tilde{A}^{\mu}$ tig wird, f $\tilde{A}^{\mu}$ r den wir und andere den einen oder anderen Hinweis gefunden haben [5-6]?

Vielleicht werden schon die nachfolgenden Generationen  $\tilde{A}^{1}$ /aber unsere Naivit $\tilde{A}$ pt lachen, mit der wir geglaubt haben, man  $k\tilde{A}$ nne Systeme will $k\tilde{A}^{1}$ /arlich auseinanderrei $\tilde{A}$ ?en und dennoch  $g\tilde{A}^{1}$ /altiges Wissen erlangen? Vielleicht sollten wir anfangen,  $\tilde{A}^{1}$ /aber die Grundfesten unseres Weltbildes nachzudenken?

## Quellen & Literatur

- 1. Lundh, A., Sismondo, S., Lexchin, J., Busuioc, O. A., ., & Bero, L. (2012). Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews(12), MR000033.
- 2. Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and Its influence on apparent efficacy. New England Journal of Medicine, 358, 252-260.
- 3. Ioannidis, J. P. (2005). Why most published research findings are false. PLoS Medicine, 2(8), e124.
- 4. Gonon, F., Konsman, J.-P., Cohen, D., & Boraud, T. (2012). Why most biomedical findings echoed by newspapers turn out to be false: The case of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. PLoS ONE, 7(9), e44275.
- 5. Walach, H., & Schmidt, S. (1997). Empirical evidence for a non-classical experimenter effect: An experimental, double-blind investigation of unconventional information transfer. Journal of Scientific Exploration, 11, 59-68.
- 6. Kennedy, J. E., & Taddonio, J. L. (1976). Experimenter effects in parapsychological research. Journal of Parapsychology, 40, 1-33.

## **Date Created**

29.01.2013