

## Einflüsse auf das Verschreibungsverhalten

Die Industrie nutzt für die Werbung geschickt die EBM. Wer mit Zahlen umgehen kann, kann mit Zahlen informieren, aber auch spielen und täuschen. Das Seminar soll mit statistischem Grundbegriffen vertraut machen, um diese Werbung richtig einschätzen zu können. Oft werden reprints und Ergebnisausdrucke verteilt. Sind das objektive Information oder oft gebiast?

**Dr. med. H.-J. Koubenec**



**Mammasprechstunde im  
Immanuel Krankenhaus Berlin**

# Zahlen sind wichtig in der Medizin

Definition von Krankheiten (Norm-/Grenzwerte)

Häufigkeit (Epidemiologie)

Heilungschancen

Risiken, Nebenwirkungen

Kosten, Budgets

Prioritäten, Mengenbegrenzung

Lebensqualität

Diagnoseverschlüsselung

Missbrauch von Zahlen:

Verschweigen oder künstliche Erhöhung von Risiken und Erfolgen

# Wahrscheinlichkeit von Aids bei pos. HIV-Test

Sie lassen bei einem Patienten einen HIV-Test machen (Elisa), der Test ist positiv.

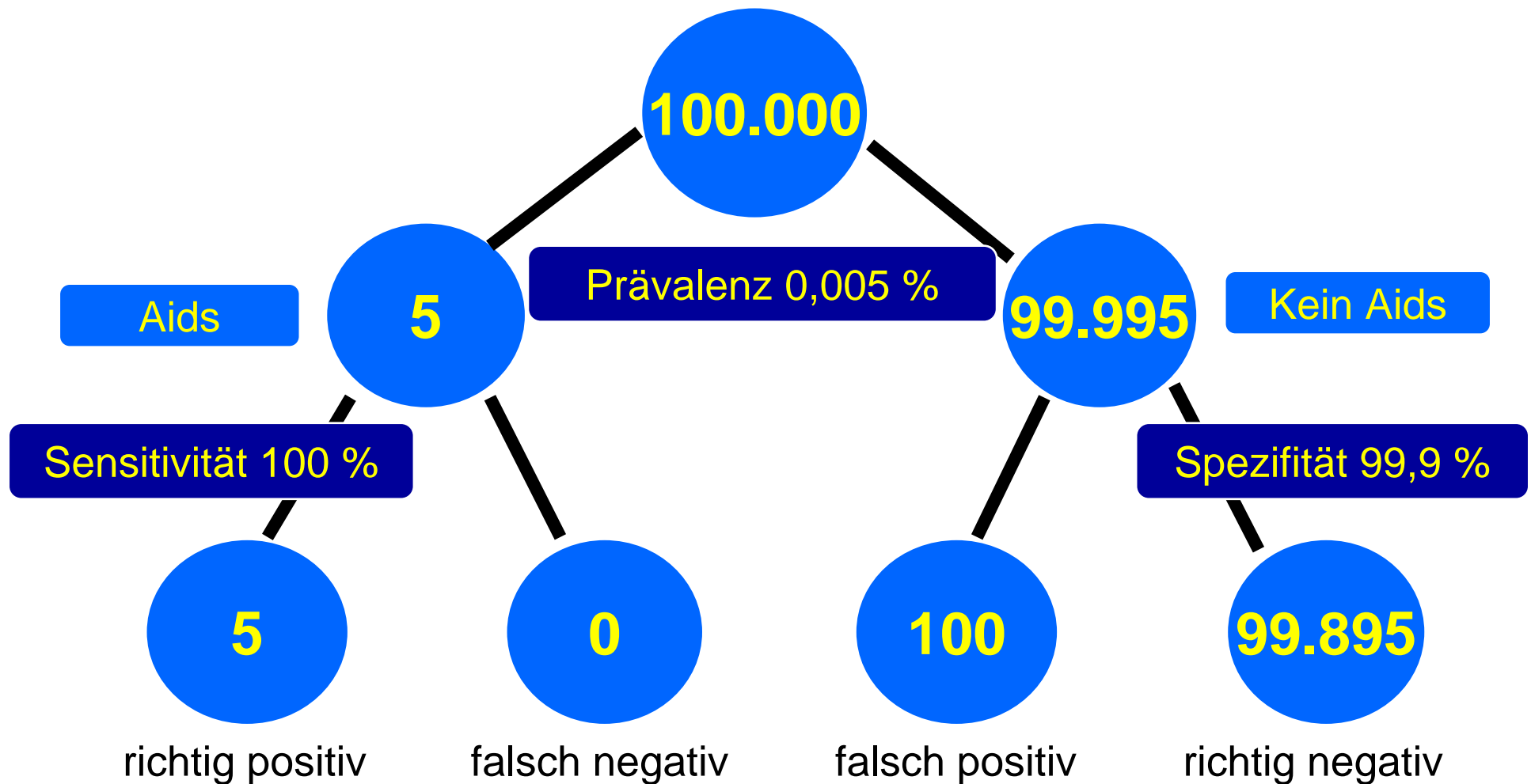
Mit welcher Wahrscheinlichkeit hat der Patient tatsächlich Aids?

positiver Vorhersagewert, ppV

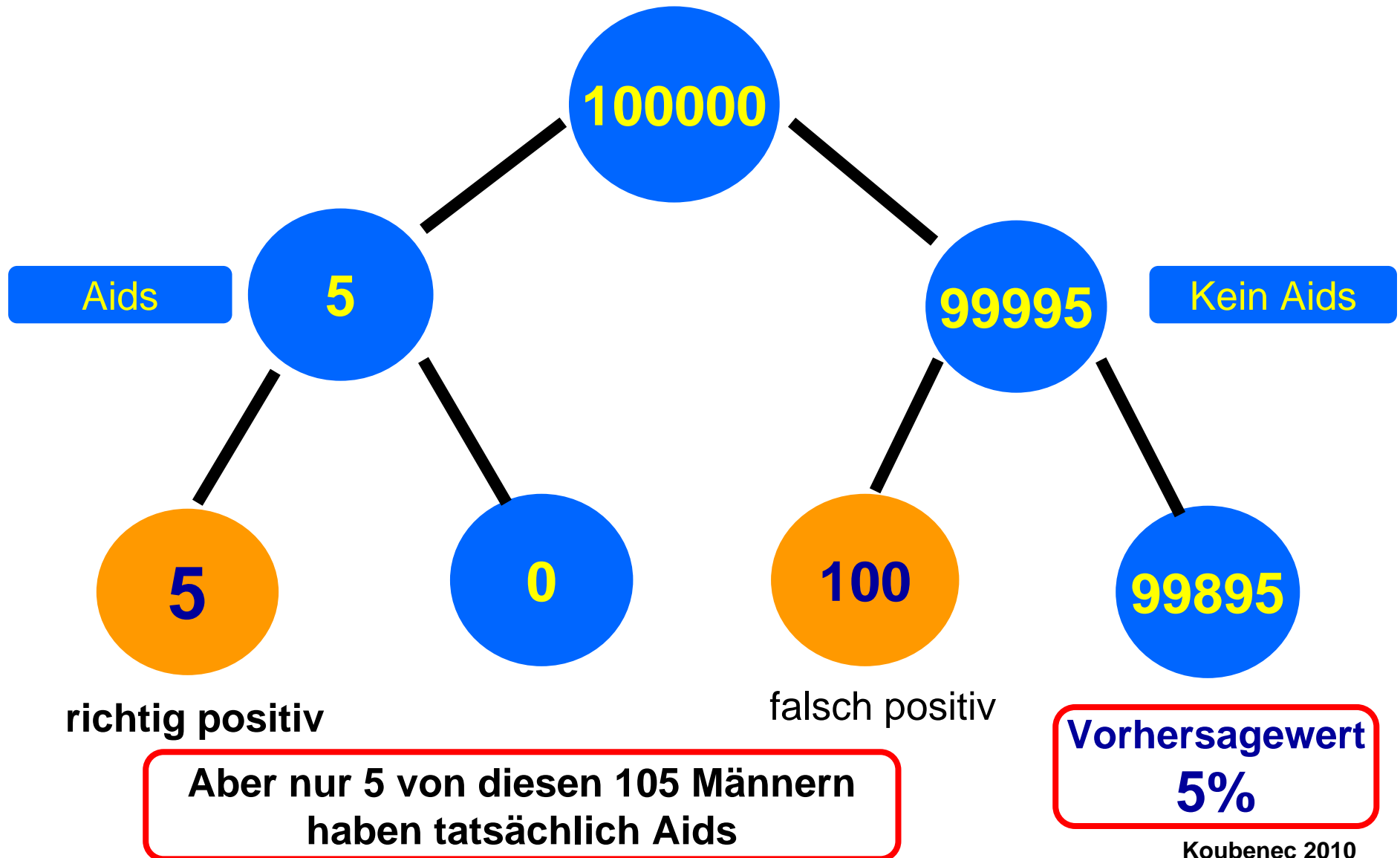
5 %

# Wahrscheinlichkeit von Aids bei pos. HIV-Test

100 000 heterosexuelle, jungen Männer lassen einen Aids-Test machen, davon sind 5 tatsächlich HIV infiziert



# Wahrscheinlichkeit von Aids bei pos. HIV-Test



## Themen aus dem Rollenspiel

**Neues Medikament: Ungenügende Prüfung in Phase 4**

**Vertreter versteht nicht, wovon er statistisch redet:**

Signifikanz 0,5 ist nicht signifikant!

**Zu hohe Probandenzahl:**

kleine Unterschiede werden signifikant!

**Surrogatsparameter:**

zum Beispiel Cholesterin-Senkung ohne klinische Relevanz

**RRR versus ARR:**

bei ARR Zeitfaktor, Patientenzahl

# Themen aus dem Rollenspiel

**NNT**

**schwere Nebenwirkungen:** zum Beispiel Impotenz

**Effektstärke**

**Lebensqualität**

**Auftraggeber:**

wer hat Studie organisiert, wer bezahlt?

**Ist die Studie publiziert worden?**

# Warum Studie mit neuen Medikamenten?

Zulassungs-Studien: Hersteller beantragen Zulassung

Voraussetzung: Wirksamkeit für eine Indikation

Voraussetzung: kein Nutzen-Nachweis



# Beeinflussung von Studienergebnissen

- A) Manipulation der Studie selbst**
  
- B) Darstellung und Kommunikation der Ergebnisse**
  
- C) Zwang zur Weiterverordnung**
  
- D ) Bewertung des Nutzens**

# Beeinflussung von Studienergebnissen

**A) Manipulation der Studie selbst**

B) Darstellung und Kommunikation der Ergebnisse

C) Verordnungsbias

D) Bewertung des Nutzens

# Fälschung von Studien

sueddeutsche.de

24.03.2009 07:55 Uhr

## **Wissenschaft: Skandal um Fälschungen**

Der Madoff der Medizin

**Er galt als Koryphäe der Schmerzmedizin. Doch jetzt hat sich herausgestellt, dass der bekannte US-Anästhesist Scott Reuben so redlich war wie der Finanzakrobat Bernie Madoff mit seinem Schneeballsystem: Der Wissenschaftler hat über 13 Jahre hinweg Studien schlicht erfunden.**

*Von Hanno Charisius*

Der Amerikaner Scott Reuben galt als Koryphäe der Schmerzmedizin, 70 Fachartikel hat er publiziert. Noch vor kurzem hätten ihn viele Kollegen als einen der Einflussreichsten ihres Fachs genannt. Jetzt hat sich gezeigt, dass Reuben die Ergebnisse von mindestens 21 seiner Studien frei erfunden hat.

# Manipulation von Studien durch Design

z.B. Unterdosierung der Kontrollgruppe

Zu viele Probanden machen auch  
kleine Unterschiede signifikant!

Testung versus Placebo, obwohl  
Vergleichsmedikamente verfügbar sind

Testung von Surrogatsparameter, obwohl  
klinischer Endpunkt möglich

Unterdosierung bei Testung auf Nebenwirkungen

„Seeding Trials“ als Marketinginstrument

# „Seeding Trials“ Marketingstudien



Testung nicht in Studienzentren  
sondern bei 600 niedergelassenen  
Ärzten als lokale Meinungsbildner

Folie ohne  
überlagernde  
Texte

Entwurf der Studie durch Marketingabteilung  
der Firma Merck

Veröffentlichung: Annals of Internal Medicine.  
(2003; 139: 539-46).

Ethikkommission und Teilnehmer wurden  
nicht über das Ziel der Studie informiert

Betrogen wurden:

Patienten, Ärzte, die Zeitschrift, und Mitbewerber,  
und Patienten gefährdet

## „Seeding Trials“ Marketingstudien



Testung nicht in Studienzentren  
sondern bei 600 niedergelassenen  
Ärzten als lokale Meinungsbildner

E  
d  
v  
Merck hat in einer eigenen Studie bestätigt, dass  
diese Studie das Verschreibungsverhalten der  
teilnehmenden Ärzte maßgeblich beeinflusst hat  
(2003; 139: 539-46).

E  
r  
B  
Vioxx wurde wegen schwerer Nebenwirkungen  
inzwischen vom Markt genommen. Merck hat  
Millionen an Schadensersatz geleistet  
Patienten, Ärzte, die Zeitschrift, und Mitbewerber,  
und Patienten gefährdet

# Manipulation von Studien durch Rekrutierung

Unsaubere Randomisierung

SSRI nur schwere Depressionen

# Manipulation von Studien durch mehrfache Endpunkte

Gezielte Auswahl der Endpunkte

Veränderung der Haupt-Nebenendpunkte

Verwendung unwichtiger Endpunkte

Weglassen ungünstiger Endpunkte

Intransparente spätere Änderung Endpunkte

post hoc-Analyse: z.B. Subgruppen

Multiple Testing: viele Signifikanzen



# Manipulation von Studien durch Surrogatparameter als Endpunkte

Was ist ein Surrogatparameter?

Ersatzparameter

z.B. Laborwert, Röntgen-Diagnose, EKG, Histologie,  
Temperatur (Fieber)

Voraussetzung für die Verwendung von Surrogatparametern:  
statistisch signifikanter, kausaler Zusammenhang mit  
medizinischem Phänomen (Krankheit, Symptome)

# Manipulation von Studien durch Bias-Probleme

Was ist ein Bias?

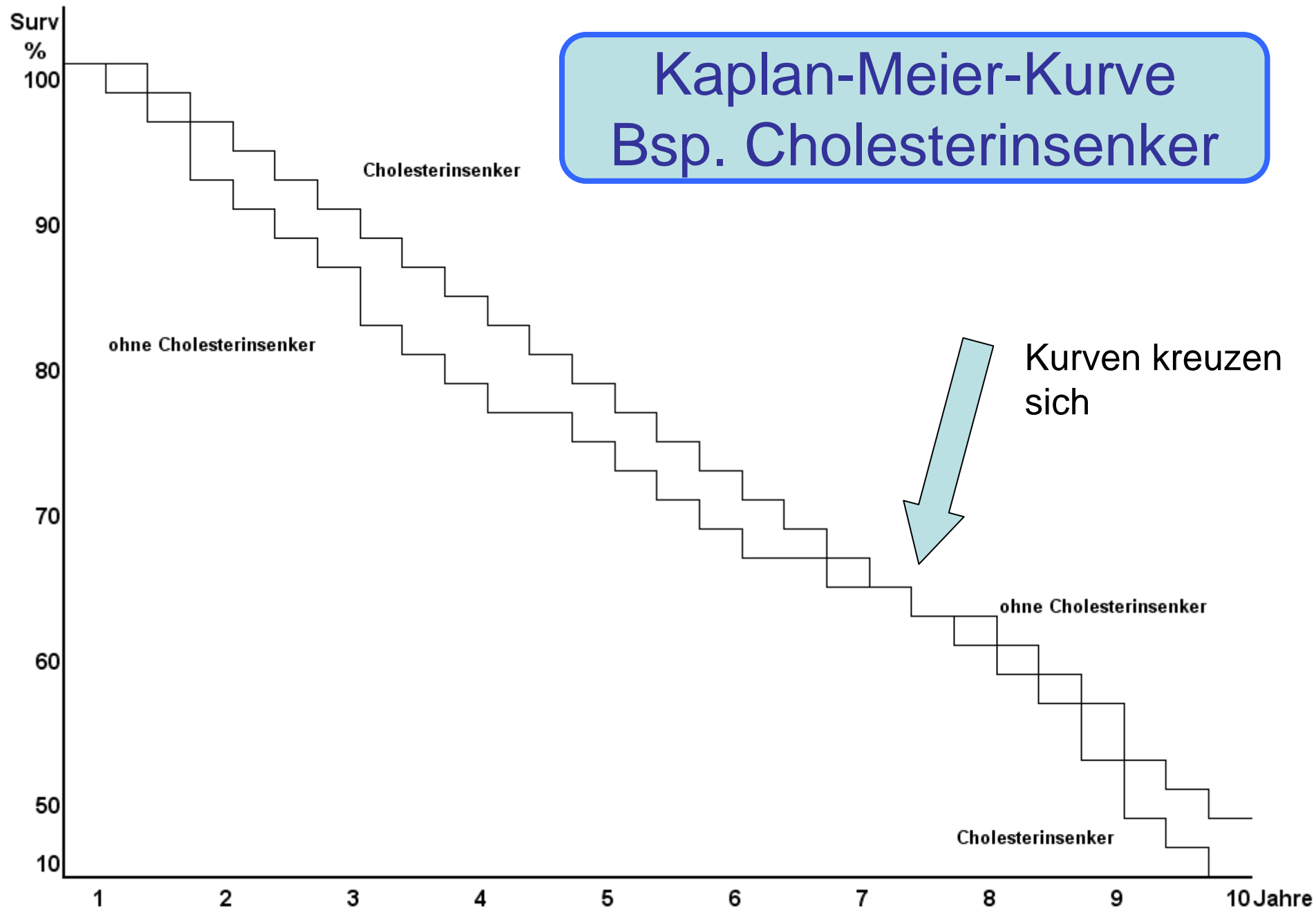
Verzerrung durch zufälliges Zusammentreffen von Parametern, ohne kausale Beziehung zueinander

Die Brustkrebs-Mortalität von Raucherinnen ist geringer als die von Nichtraucherinnen

Die Hormoneinnahme nach den Wechseljahren erhöht die Brustkrebs-Sterblichkeit

Die Hormoneinnahme nach den Wechseljahren verlängert das Leben

# Kaplan-Meier-Kurve Bsp. Cholesterinsenker



# Beeinflussung von Studienergebnissen

A) Manipulation der Studie selbst

**B) Darstellung und Kommunikation der Ergebnisse**

C) Verordnungsbias

D) Bewertung des Nutzens

# Effektstärke

Die Effektstärke wird meist als Nutzen bzgl.  
Überleben angegeben

Medikament	Anwendung	Entdeckung	Kosten in € (Patient/Jahr) bzw. Behandlung	Nutzen (Überleben)
Insulin	Typ 1 Diabetes	1920	500	Jahrzehnte
Lipidsenker	Kardiologie	1990	5000	Jahre
Erbix R	Darmkrebs	2000	50.000	1,2 Monate
Avastin R	Lungenkrebs	2000	70.000	2 Monate
Herceptin R	Brustkrebs	2000	42.000	5 Monate
Enzymtherapie	Stoffwechsel	2010	500.000	???

## Die Relative Risikoreduktion (RRR, engl.: relative risk reduction)

beschreibt, um wieviel Prozent das Risiko durch eine Intervention verringert wird  $RRR = RR - 1$

Eine Änderung der Mortalität von 2% auf 1,6% ist eine Änderung des Relativen Risikos um 20%.

Berechnung:

Relatives Risiko (RR) der Verumtherapie  $1,6 / 2,0 = 0,8$   
= 80%

Relatives Risiko (RR) der Vergleichstherapie  
(Kontrollgruppe) definitionsgemäß  $1 = 100\%$

RRR der Verumgruppe  $= 0,8 - 1 = -0,2 = -20\%$

# Die Relative Risikoreduktion (RRR, engl.: relative risk reduction)

**Damit kann ich  
nichts anfangen**

**Relativ-20%**



**Was bedeutet das  
in der Praxis?**

## Die Relative Risikoreduktion (RRR, engl.: relative risk reduction)

Was uns fehlt ist die praktische Bedeutung einschätzen zu können, analog zur Effektstärke:

z.B. ARR, NNT/NNS



Kommunikation in natürlichen Häufigkeiten



## Die Absolute Risikoreduktion (ARR, en: absolute risk reduction)

bezeichnet das absolute Ändern eines Ereignisses durch eine Intervention bzw. Behandlung oder auch durch ein Verhalten bezogen auf **alle Untersuchte**.

Eine Änderung der Mortalität von 2 % auf 1,6 % ist eine Änderung des Absoluten Risikos um 0,4 %.

Berechnung:

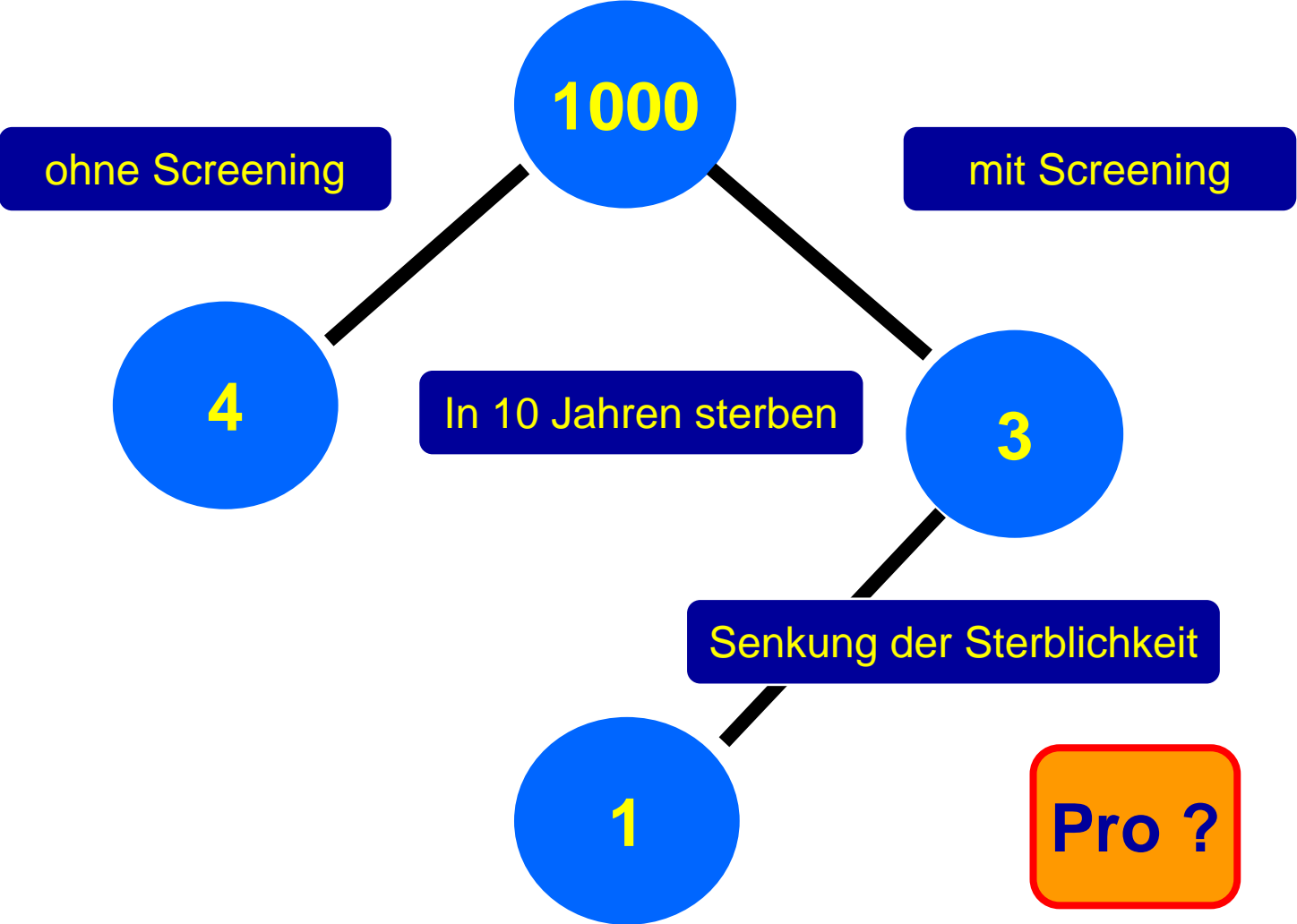
Absolutes Risiko der Verumtherapie: 1,6

Absolutes Risiko der Vergleichstherapie (Kontrolle): 2,0

ARR der Verumgruppe =  $2,0 - 1,6 = 0,4$

Die ARR muss in Beziehung gesetzt werden zur Anzahl der untersuchten bzw. behandelten (Kranken) und zur Zeit (Therapie-/Untersuchungsdauer)

# Senkung der Sterblichkeit an Brustkrebs durch Mammographie-Screening



# Senkung der Sterblichkeit an Brustkrebs durch Mammographie-Screening

Absolute Risikoreduktion  
Absolut-%

0,1%

1000

Relative Risikoreduktion  
Relativ-%

25%

4

3

Senkung der Sterblichkeit

1

Pro ?

## Die Art der Darstellung von Zahlen bestimmt deren Wirkung auf uns

Soll der Nutzen herausgestellt werden, benutzt man die

Relative Risikoreduktion  
Relativ-%

25%

Soll ein Wert als klein herausgestellt werden, benutzt man die

Absolute Risikoreduktion  
Absolut-%

0,1%

Welche Darstellung ist für die Entscheidung des Patienten die relevante?

# Die Art der Darstellung von Zahlen bestimmt deren Wirkung auf uns

Lässt uns den Nutzen überschätzen

Relative Risikoreduktion  
Relativ-%

25%

Gibt's den Nutzen realistisch an

Absolute Risikoreduktion  
Absolut-%

0,1%

## RRR vs. ARR/NNT: wie wird publiziert?

In circa der Hälfte der Studien wird nur die RRR publiziert

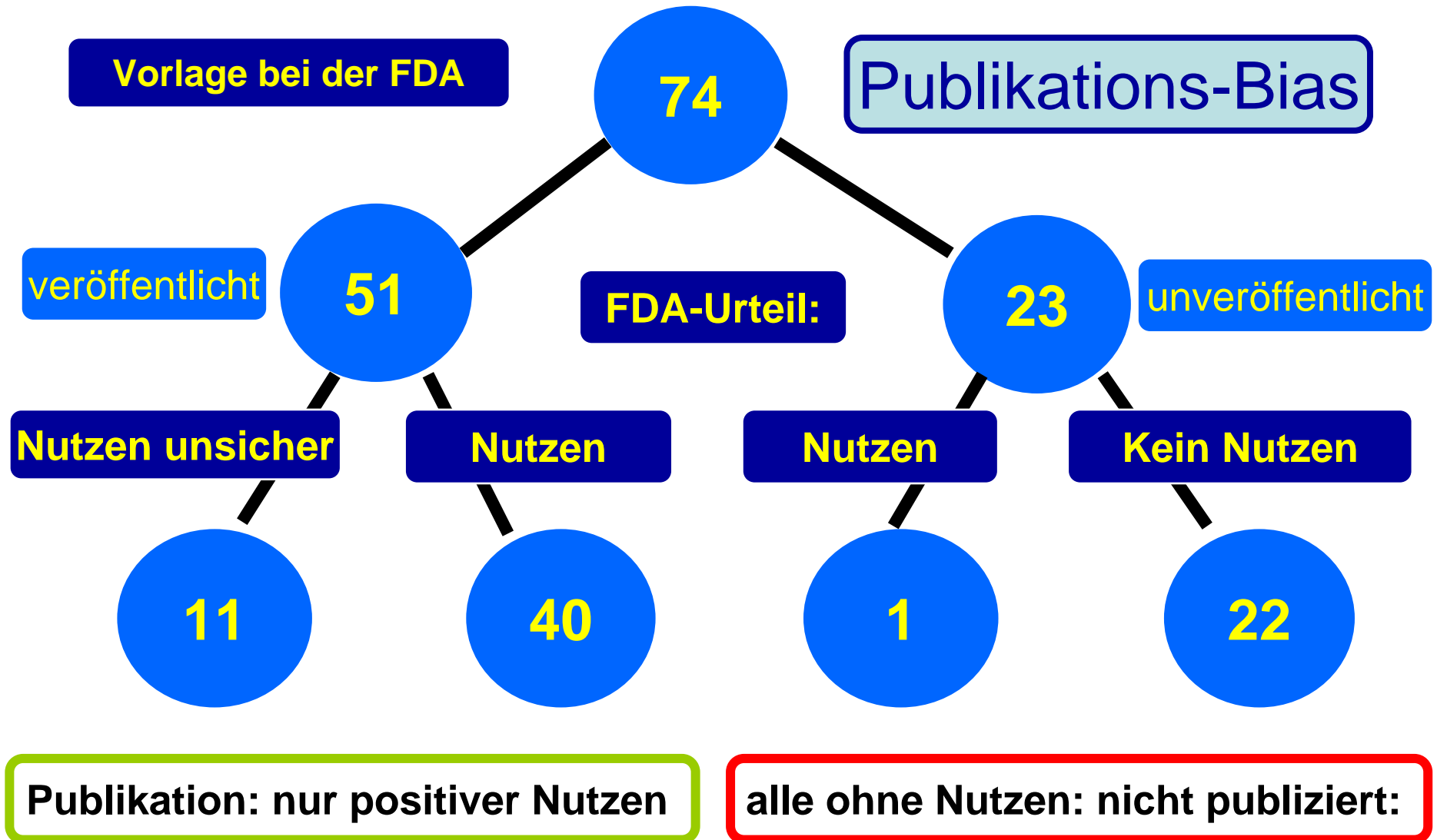
In der anderen der Hälfte wird entweder die ARR oder die NNT publiziert

## **NNT NNS** (number needed to treat/screen)

Die **NNT** ist Anzahl der notwendigen Behandlungen

Sie gibt an, wie viele Patienten **pro Zeiteinheit** (z. B. 1 Jahr) mit der Testsubstanz oder Testmethode behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel bei **einem** Patienten zu erreichen bzw. um **ein Ereignis** (z. B. Herzinfarkt) zu verhindern.

# Studien zu SSRI Antidepressiva





# Interpretations-Bias

Die Schlussfolgerungen die aus Studienergebnissen gezogen werden und Ärzten gegenüber kommuniziert werden, korrelieren signifikant mit den Interessen derjenigen, die die Studie finanziert haben und/oder derjenigen die als Autoren Interessenkonflikte hatten.

In Flyern der Pharmaindustrie, die als Zusammenfassung von Publikationen an Ärzte verteilt werden sind laut einer Untersuchung des IQWiG mehr als 50 % der Ergebnisse falsch zitiert. (mündlich noch mehr?)

Fachzeitschriften haben Probleme mit sog. Ghostwritern und Interessen geleiteten Peer-Reviewern.

# Beeinflussung von Studienergebnissen

A) Manipulation der Studie selbst

B) Darstellung und Kommunikation der Ergebnisse

**C) Zwang zur Weiterverordnung**

D) Bewertung des Nutzens

# Beeinflussung von Studienergebnissen

A) Manipulation der Studie selbst

B) Darstellung und Kommunikation der Ergebnisse

C) Zwang zur Weiterverordnung

**D) Bewertung des Nutzens**

# Nutzen, Wirkung/Nebenwirkungen, Kosten/Nutzen

Was ist Nutzen:  
Effektstärke, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Kosten

Medikament	Anwendung	Entdeckung	Kosten in € (Patient/Jahr) bzw. Behandlung	Nutzen (Überleben)
Insulin	Typ 1 Diabetes	1920	500	Jahrzehnte
Lipidsenker	Kardiologie	1990	5000	Jahre
Erbitux R	Darmkrebs	2000	50.000	1,2 Monate
Avastin R	Lungenkrebs	2000	70.000	2 Monate
Herceptin R	Brustkrebs	2000	42.000	5 Monate
Enzymtherapie	Stoffwechsel	2010	500.000	???

## Zusammenfassung und Tipps

Zahlen sind wichtig in der Medizin, mit ihnen kann man informieren, spielen aber auch täuschen.

Die EBM wird oft missbraucht. Betrachten Sie Studienergebnisse mit der nötigen Skepsis.

Studien werden oft manipuliert: z.B. durch Design, Rekrutierung, mehrfache, intransparente Endpunkte, Surrogatparameter und Bias.

Achten Sie bei Studienergebnissen auf die Angabe von ARR/NNT und die Effektstärke. Lassen sie sich nicht täuschen durch Angabe von RRR.

## Zusammenfassung und Tipps

Meiden sie „Informationen“ von Anbietern, mehr als 50 % zitierter Studienergebnisse sind falsch.

Es gibt zahlreiche unabhängige Informationsquellen über rationale Arzneimittel-Therapie

Beschäftigen sie sich weiterhin mit statistischem Basiswissen. Das wird ihnen in ihrem Studium und späteren Beruf vielfach helfen.

Wir wünschen Ihnen in Ihrem Studium weiterhin viel Erfolg. Werden Sie kritische Ärzte!

