

Kardiologie: der hypokritische Eid

Betrachtungen zu «embedded research» und zum modernen Ablasshandel

Christian Seiler

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsspital, Bern, Schweiz

Embedded research

Der Kurztitel dieses Texts ist ein aus der Kriegsberichterstattung entlehnter Begriff. «Embedded journalism» wurde im Irakkrieg geprägt und ist ein euphemistisches Unwort wie «collateral damage», «friendly fire», «lost in action» oder «Sprachregelung». Die ungeschminkte Version von «embedded journalism» lautet «Presse am Gängelband». Bei der hier ins Schlaglicht gerückten Studie handelt es sich um ein Beispiel von «embedded research»: Es ist die JUPITER-Studie, durchgeführt unter der Leitung von Paul M. Ridker, betreut oder eingebettet von der Firma AstraZeneca [1]. Das Akronym steht für «Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin». Die Vehikel von Euphemismen, Beschönigungen, sind oft verharmlosende, positiv besetzte, abwiegende, gelegentlich auch weggelassene Adjektive oder Verben. Wie soll «eingebettet» einen erschrecken, wo doch Zugedecktwerden das Geborgensein geradezu definiert? Der kreative Akt des Verschönerns bei der Benennung der JUPITER-Studie bestand darin, sich in die ausweglose Lage zu bringen, das Wort «primär» weglassen zu *müssen*, da Jupiter nicht mit zwei, sondern mit einem «p» geschrieben wird. Eine JUPITER-Studie hätte an exponierter Stelle daran erinnert, dass bei dieser klinischen Untersuchung eine Pille auf ihre Wirksamkeit bei gesunden Menschen, d.h. in der Primärprävention, untersucht wird. Die Assoziation in dem Fall wäre wohl naheliegend gewesen: Eine Pille als Dauerbehandlung bei gesunden Leuten, kann das gut sein? Schon ganz früh im Text der Publikation wurde für den Fall, dass solche Ideen doch aufkommen sollten, festgehalten, dass es sich bei der Studienpopulation nur um *scheinbar* Gesunde handle.

Abriss der Studie

17 802 dieser scheinbar gesunden Frauen und Männer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und mit normalem LDL-Cholesterin wurden in die Studie eingeschlossen, weil sie einen erhöhten Spiegel von High-sensitivity-C-reaktivem Protein aufwiesen (hsCRP $\geq 2,0$ mg/l). Dieser Laborwert war es, der aufdeckte, dass die Probanden eigentlich Patienten waren. Per Los wurde die Hälfte der Population der Gruppe zugeteilt, die 20 mg Rosuvastatin pro Tag erhielt, die andere Hälfte der Placebogruppe. Die Studie wurde doppelblind geführt. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das Auftreten wenigstens eines der folgenden Ereignisse: Herzinfarkt,

Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Spitaleinweisung wegen instabiler Angina pectoris, Tod kardiovaskulärer Ursache. Die Studie wurde nach 1,9 Jahren vorzeitig abgebrochen, da Rosuvastatin gegenüber Placebo alle der soeben erwähnten Ereignisse statistisch relevant verminderte. Die Rate der kombinierten Ereignisse betrug 0,77/100 Personen-Jahre in der Rosuvastatin-Gruppe und 1,36/100 Personen-Jahre in der Placebogruppe ($p < 0,00001$). Die Rate jedes *einzelnen* Endpunkts war während der Dauer der Studie unter der Behandlung mit Rosuvastatin konsistent tiefer als jene unter Placebo. Bei der Rosuvastatin-Gruppe wurde bei 270/8901 (3,0%) Personen ein neu aufgetretener Diabetes mellitus festgestellt, bei der Placebogruppe kam dies bei 216/8901 (2,4%) Personen vor ($p = 0,01$).

Der hypokritische Eid

Die Aufdeckung von potentiellen Interessenkonflikten im Zusammenhang mit der Studie gegen Ende der Publikation nimmt 47 kleingedruckte Spaltenzeilen in Anspruch. Bei 52 Spaltenzeilen in Normaldruck pro Seite entspricht dies gut einer halben auf die insgesamt gut 12 Doppelspaltenseiten umfassende Publikation. Quantitativ kann dies eingedenk der Grösse des Idealtexts von «no conflict of interest to disclose» als umfangreiches «Sündenregister» beurteilt werden. Zu Zeiten des Ablasshandels, dem Auslöser der Reformation, war mit der Offenlegung der «Sünden» eine an die katholische Kirche zu entrichtende Geldstrafe verbunden («Wenn das Geld im Kasten klingt, die Seele aus dem Fegefeuer springt» [Martin Luther]). Beim modernen Ablasshandel in der Wissenschaft führt das Geständnis eines Interessenkonflikts zuverlässig zum Freispruch mit Belohnung. Die Belohnung besteht wenigstens darin, dass die Daten an prominenter Stelle publik gemacht werden können. Der Mechanismus «Geständnis eines Interessenkonflikts → Freispruch» hat etwas Heuchlerisches an sich, da er wahrscheinlich der Mehrheit der Leser zu Unrecht ein «sündenfreies Register» zu suggerieren vermag. Vor diesem Hintergrund kann das sich etablierende Prozedere, Interessenkonflikte aufzudecken, als *hypokritischer Eid* neologistisch geprägt werden. Der *hypokritische Eid* hat nur lautmalerisch etwas zu tun mit dem von vielen Ärzten am Ende ihrer Ausbildung abgelegten Schwur. «A hypocrit» ist im Englischen ein Heuchler.

Die oben geschilderte Quantität des «Sündenregisters» steht in engem Zusammenhang mit der Anzahl der Autoren, welche natürlich eine Funktion der Renom-



Christian Seiler

miertheit der Fachzeitschrift ist, in der eine Studie veröffentlicht wird. Damit erlangt die Qualität der Interessenkonflikte eine grössere Bedeutung als deren Umfang. In Zusammenhang mit der hier zur Diskussion stehenden Studie scheint mir besonders *ein* Interessenkonflikt potentiell sehr relevant zu sein: «Dr. Ridker ... is listed as a coinventor on patents held by Brigham and Women's Hospital that relate to the use of inflammatory biomarkers in cardiovascular disease, including the use of high-sensitivity C-reactive protein in the evaluation of patients' risk of cardiovascular disease. These patents have been licensed to Dade Behring and AstraZeneca» ([1], Seite 2205). Es ist wahrscheinlich, dass Dr. Ridker an der Wirksamkeit von Rosuvastatin aufgrund des hsCRP-Tests direkt interessiert ist; aus dem Fehlen der Wirksamkeit dieser Substanz würde er sich wohl weniger machen.

Zugunsten des hypokritischen Eids muss gesagt werden, dass die Wiedereinführung einer Strafe anstelle des Freispruchs bei Offenlegung der Interessenkonflikte wohl zu ihrer Verdeckung führen würde. Damit würde man wenigstens zum Teil die Möglichkeit verlieren, Überlegungen wie die obigen zu einer Studie überhaupt anstellen zu können.

Der eingebildete Gesunde

Eine Überlegung zur JUPITER-Studie liesse sich immerhin auch ohne die «disclosures» anstellen: Der Verdacht besteht, dass bei diesem Beispiel von «embedded research» negative Ergebnisse beschönigt wurden. Diese Vermutung betrifft die Darstellung des Neuauftretens von Diabetes mellitus, welcher in der Rosuvastatin-Gruppe häufiger auftrat als in der Placebogruppe. Der Akt der Beschönigung dieses Ergebnisses manifestiert sich im folgenden kleinen Absatz ([1], Seite 2201): «... there was a minimal difference in the median glycated haemoglobin value (5.9% and 5.8%, respectively; $p = 0.001$). Nevertheless, physician-reported diabetes was more frequent in the rosuvastatin group (270 reports of diabetes, vs. 216 in the placebo group; $p = 0.01$) ...». Das entscheidende Wort der Verdrehung von Tatsachen ist «nevertheless». Sie besteht darin, dass der Gebrauch von «nevertheless» anstelle des richtigen «accordingly» suggeriert, die rapportierenden Ärzte hätten in der Rosuvastatin-Gruppe eine neu auf-

tretende Zuckerkrankheit gegenüber dem Laborwert HbA1c falsch zu häufig festgestellt. Dass in Tabelle 4 der Publikation die Ergebnisse zu neu auftretendem Diabetes mellitus korrekt dargestellt wurden, spricht in der geschilderten Sache für Fahrlässigkeit und gegen Vorsatz.

Der relevante Inhalt der gerade beschriebenen Formsache besteht darin, dass in der Rosuvastatin-Gruppe im kurzen Zeitraum von 1,9 Jahren 54 Personen mehr an Diabetes erkrankten als in der gleich grossen Placebogruppe. Rosuvastatin bewirkt also nicht nur die Konversion von scheinbar zu tatsächlich Gesunden (jene mit normalem hsCRP), sondern auch die Umwandlung von eingebildeten Gesunden (frei nach Molière) in real Kranke. Die Anzahl mit Rosuvastatin zu behandelnder Gesunder für die «Erzeugung» eines Patienten mit Diabetes mellitus beträgt 87 aufgrund der vorliegenden Zahlen (sogenannte number needed to harm).

In Ergänzung zur Schlussfolgerung der Autoren der JUPITER-Studie, wonach Rosuvastatin in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wirksam sei, lässt sich Folgendes feststellen:

Diese Studie untersucht die zeitlich potentiell unbeschränkte medikamentöse Behandlung von Gesunden anhand eines Laborwerts (hsCRP), dessen Bestimmung vom Erstautor erfunden wurde und dessen Patent auf den Namen der Firma läuft, welche das Medikament verkauft.

Die lange bekannte Erkenntnis, dass eingebildete Gesunde zu wenig abgeklärte Kranke sind, scheint sich hier erneut zu bewahrheiten.

Die Primärprävention atherosklerotischer Ereignisse soll mittels preiswerter, nichtpharmakologischer Massnahmen betrieben werden und nicht mit einer Pille, deren potentieller Nebeneffekt die Schaffung eines neuen Risikofaktors für Atherosklerose ist.

Korrespondenz:

Prof. Christian Seiler
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Universitätsspital
CH-3010 Bern
christian.seiler@insel.ch

Weiterführende Literatur

1 Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AJ, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207.