Schmerz 2009 · 23:229–230
DOI 10.1007/s00482-009-0806-5
Online publiziert: 17. Mai 2009
© Deutsche Gesellschaft zum Studium
des Schmerzes. Published by Springer
Medizin Verlag - all rights reserved 2009

E.M. Pogatzki-Zahn¹ · M. Strumpf² · R.-D. Treede³

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Münster

² Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin,
Georg-August-Universität, Göttingen

³ Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Medizinische Fakultät
Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

Der Fall „Scott Reuben“

Ein besonders schwerer Fall von medizinischer Fälschung beschäftigt seit einigen Wochen die internationalen Medien.

Der Fall

Der amerikanische Anästhesist Scott Reuben hat vermutlich mindestens 21 seiner insgesamt 72 publizierten Studien im Laufe der letzten 13 Jahre gefälscht. Laut US-amerikanischer Medien wurden die Ergebnisse dieser Studien von Reuben gefälscht bzw. einige dieser Studien gar nicht durchgeführt und die Ergebnisse komplett erfunden. Hochrangige anästhesiologische Journals, wie z. B. *Anesthesiology* und *Anesthesia & Analgesia*, haben die Daten als Originalarbeiten in den letzten Jahren veröffentlicht. Alle diese Studien beschäftigten sich mit Therapiemöglichkeiten im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie. Aufgefallen war der Betrug Vertretern des Baystate Medical Centers, wo Dr. Reuben als Anästhesist und Chef der Schmerzklinik tätig war, als bei einer Routineüberprüfung entsprechende Genehmigungen des medizinischen Zentrums für zwei klinische Studien nicht vorlagen.

Ein Teil von Reubens Arbeiten wurde durch die Pharmafirma Pfizer unterstützt (für fünf seiner Arbeiten erhielt Herr Reuben Sponsorengelder). In den 21 eindeutig als Fälschung nachgewiesenen Arbeiten [5] wurde die Effektivität von durch Pfizer vertriebenen Substanzen [Celebrex® (Wirkstoff Celecoxib), Neurontin® (Wirkstoff Gabapentin), Lyrica® (Wirkstoff Pre-

gabalin)] in der perioperativen Schmerztherapie untersucht; alle Studien zeigten einen positiven Effekt der Substanzen. Pfizer selbst betont, dass weder Einfluss auf das Studiendesign noch auf die Auswertungen der Studie genommen wurde, und weist jeden Verdacht von Unregelmäßigkeiten von sich.

Die Zeitschriften *Anesthesiology* und *Anesthesia & Analgesia*, in denen eine Vielzahl der Arbeiten von Herrn Reuben publiziert worden ist, haben mittlerweile die Arbeiten (10 bzw. 3) zurückgerufen [1, 5, 6]. Von den Chefherausgebern der Zeitschriften *Anesthesia & Analgesia* und *Anesthesiology* gibt es darüber hinaus öffentliche Statements zu diesem Fall [1, 7].

Stellungnahme zu dem Fall aus Sicht der DGSS

Ganz eindeutig handelt es sich bei diesem Fall um eine moralische Katastrophe, die jeden Mediziner zutiefst betroffen macht. Aus Sicht der DGSS ist darüber hinaus zuallererst zu prüfen, inwieweit die gefälschten Studien von Herrn Reuben einen Einfluss auf die Therapie postoperativer Schmerzen hatten bzw. haben.

Alle 21 zurückgezogenen Studien (es handelt sich um 19 Studien und 2 Kongress-Abstrakte) beschäftigten sich mit der Therapie postoperativer Schmerzen. Die in der Boulevardpresse geäußerte Behauptung, die Studien hätten zur Zulassung von Substanzen wie Pregabalin für

neuropathische Schmerzen geführt (Wiener Zeitung), ist deshalb falsch.

Zwanzig der 21 zurückgezogenen Studien wurden an orthopädischen Patienten „durchgeführt“. Zum Einsatz kam in ca. einem Viertel dieser Studien Celecoxib, in jeweils 1 Studie Rofecoxib, Valdecoxib oder Parecoxib und in 3 der Studien ein COX-2-Hemmer in Kombination mit einer weiteren Substanz (z. B. Acetaminophen oder Pregabalin). Die übrigen Studien beschäftigten sich primär mit lokoregionalen Verfahren sowie eine Studie mit retardiertem Oxycodon perioperativ. Die Ergebnisse der Studie waren alle positiv hinsichtlich einer verbesserten perioperativen Schmerztherapie durch den Einsatz dieser Substanzen. Keine dieser Studien hat aber alleine direkten Einfluss auf die offiziellen Empfehlungen der S3-Leitlinie Akutschmerz zum Einsatz von bestimmten Substanzen in der perioperativen Medizin in Deutschland. Immer zeigten mehrere andere Studien gleiche bzw. ähnliche Ergebnisse. Eine detaillierte Aufarbeitung der Absätze in den S3-Leitlinien, in denen die zurückgezogenen Studien von Herrn Reuben eingegangen sind, wird seitens der DIVS im Deutschen Ärzteblatt erfolgen.

COX-2-Hemmer zur perioperativen Schmerztherapie

Zugelassen zur perioperativen Schmerztherapie ist von den COX-2-Hemmern in Deutschland Dynastat (Parecoxib®, vertrieben von Pfizer); diese Zulassung ist

praktisch unabhängig von Herrn Reubens Studien. Ein zweiter in Deutschland (nicht aber in den USA) zugelassener COX-2-Hemmer, Etoricoxib (Arcoxia®, vertrieben von MSD), wird ebenfalls nicht selten im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie hier in Deutschland eingesetzt. Etoricoxib wurde von Herrn Reuben nie in Studien eingesetzt.

Neue Studien sind erforderlich, um das Sicherheitsprofil der Substanzen (COX-2-Hemmer sowie tNSARs, auch Paracetamol) perioperativ festzustellen: Eine der nun zurückgezogenen Studien von Herrn Reuben hatte keine Beeinträchtigung der Knochenheilung durch den kurzfristigen Einsatz von COX-2-Hemmern nach Operationen nachgewiesen, während eine von anderen Autoren durchgeführte retrospektive klinische Studie (allerdings bei deutlich längerer Therapiedauer und für tNSARs) Knochenheilungsstörungen zeigt [2]. Prospektive randomisierte klinische Studien zu Knochenheilungsstörungen nach tNSAR und speziell COX-2-Hemmer-Gabe nach Operationen fehlen bisher [8].

Multimodales Therapieregime mit einem COX-2-Hemmer plus Gabapentin/Pregabalin

Dieses in neuen Studien von Herrn Reuben propagierte Regime muss neu geprüft werden. Da es fast ausschließlich auf Studien von Herrn Reuben basiert, kann es zurzeit nicht empfohlen werden. Der Herausgeber der Zeitschrift Anesthesiology, Prof. James Eisenach (Winston Salem, USA), fordert deshalb in einem Editorial auch explizit dazu auf, die von Herrn Reuben „durchgeführten“ Studien zu wiederholen, um den wahren Effekt darzustellen [1].

Retardierte Opioide in der perioperativen Schmerztherapie

Dieses Regime ist in Deutschland weit verbreitet [3, 4]. Hier ist die Studie von Herrn Reuben, die zurückgezogen wurde, nur eine von vielen, die dieses Konzept unterstützen.

Darüber hinaus wirft der Fall Reuben die Frage auf, wie der Peer-Review-Prozess hochrangiger Journale verbessert werden

kann, um derartige Fälschungen aufzudecken und ihre Publikation zu verhindern. Dem Reviewer liegen bei Durchsicht der Studienergebnisse nicht Rohdaten, sondern nur die kompletten Auswertungen der Ergebnisse vor, sodass weder eine statistische Kontrolle der Ergebnisse erfolgen noch eine Plausibilitätskontrolle der Daten durchgeführt werden kann. Das Erfinden von Originaldaten durch einen Autor kann aber durch kein noch so ausgeklügeltes Review-System aufgespürt werden. Daher sieht z. B. die Zeitschrift PAIN von einer routinemäßigen Überprüfung der Statistik auch weiterhin ab.

In Deutschland und der EU ist aber seit 2001 mit der Verabschiedung der EU-Richtlinie 2001/20/EG die Einhaltung der „Good Clinical Practice“ (GCP) für alle klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln im europäischen Raum eingelegt worden. Darin wird u. a. festgelegt, dass für alle Studien (nicht nur Zulassungsstudien) ein Monitoring der Originaldaten stattfinden muss. In den USA gibt es (außerhalb von Zulassungsstudien) derartig strenge Regularien nicht, so dass es dort sowohl einfacher (und preiswerter) ist, klinische Studien durchzuführen als auch Daten zu fälschen.

Jeder Fall von Datenfälschung in der Medizin ist grundsätzlich ein Desaster. Dieser konkrete Fall, der die postoperative Schmerztherapie betrifft, wirft ein verheerendes Bild auf wissenschaftliches Arbeiten und Good Clinical Practice in unserem Fachgebiet. Für alle Schmerzforscher ist es eine Bräskierung ohnegleichen, da es den Glauben an integriertes wissenschaftliches Arbeiten infrage stellt. Nicht genug damit, dass wissenschaftliches Arbeiten in den meisten Fällen viel Engagement des Einzelnen erfordert, wird nun aufgrund dieses Falles – auch wenn er ein Einzelfall ist und hoffentlich bleibt – die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse klinischer Studien insgesamt erst einmal infrage gestellt werden. Unabhängig vom aktuellen Fälschungsfall besteht nach wie vor die Tendenz, nur positive Studienergebnisse zu veröffentlichen. Die Einrichtung von Studienregistern, in denen Studien vor ihrem Beginn registriert werden, und eine Publikationspolitik der Zeitschriften, nur vorher registrierte Studien zur Veröffentli-

chung anzunehmen, sind ein Schritt in die richtige Richtung.

E.M. Pogatzki-Zahn

M. Strumpf

R.-D. Treede

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. E.M. Pogatzki-Zahn
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129 Münster
pogatzki@anit.uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Beratungs- und Referententätigkeiten für Pfizer, Janssen-Cilag, Mundipharma, Köhler-Chemie, Wyeth, MSD, Bristol-Myers-Squibb.

Literatur

1. Eisenach JC (2009) Data fabrication and article retraction. How not to get lost in the woods. Anesthesiology 110:1–1
2. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al (2009) Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bone Joint Surg Br 82:655–658
3. Mescha S, Rothaug J, Meißner W (2008) Perioperative Gabe von Oxycodon: Anwendungshäufigkeit und Outcome. Schmerz 22 (Suppl 2):178
4. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Sabatowski R et al (2009) Use of controlled release opioids in perioperative pain therapy: a standpoint on a new warning advice in the literature on controlled release opioids. Schmerz 23(2):109–111
5. Shafer SL (2009) Notice of retraction. Anesth Analg 108(4):1350
6. Shafer SL (2009) Retraction notice. Anesth Analg 108(4):1351
7. Shafer SL (2009) Tattered threads. Anesth Analg 108(5):1361–1363
8. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E (2008) Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. Basic Clin Pharmacol Toxicol 102(1):10–14