



ORIGINALARBEIT

Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen

Teil 2: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Autorschaft, Zugang zu Studiendaten sowie auf Studienregistrierung und Publikation

Gisela Schott, Henry Pacht, Ulrich Limbach, Ursula Gundert-Remy, Klaus Lieb*, Wolf-Dieter Ludwig*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin:
Dr. med. Schott, MPH,
Dipl.-Biol. Pacht,
Prof. Dr. med.
Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. Ludwig

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz:
Cand. med. Limbach,
Prof. Dr. med. Lieb

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch:
Prof. Dr. med. Ludwig

*Beide Autoren haben zu der Publikation zu gleichen Anteilen beigetragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte Studien häufig ein für den Wirkstoff des Sponsors positives Ergebnis haben. Außerdem wurden unterschiedliche Formen der Einflussnahme auf Arzneimittelstudien durch Pharmafirmen aufgezeigt. Ein Überblick über aktuelle systematische Untersuchungen soll die Bereiche im Ablauf einer Studie, in denen sich eine Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen auswirkt, identifizieren und darstellen.

Methode: Literaturstellen einer systematischen Medline-Recherche (1. 11. 2002 bis 16. 12. 2009) wurden durch zwei der Autoren unabhängig voneinander beurteilt, ausgewählt und durch Publikationen aus den Literaturverzeichnissen ergänzt.

Ergebnisse: 57 Publikationen wurden in die Auswertung eingeschlossen (Teil 1 und 2 der Publikation). Einige Untersuchungen zeigen, dass teilweise mehr als die Hälfte der von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien nicht veröffentlicht werden. Außerdem wurden multiple Publikationen derselben Ergebnisse und das selektive Publizieren von ausgewählten Daten einer Studie aufgezeigt. Aus anderen Untersuchungen ergaben sich unter anderem Hinweise auf eine unvollständige Registrierung von Studien, auf Beschränkungen der Publikationsrechte, das Zurückhalten von Kenntnissen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und den Einsatz von Ghostwritern durch pharmazeutische Unternehmen.

Schlussfolgerungen: Die Finanzierung durch ein pharmazeutisches Unternehmen wirkt sich in verschiedenen Bereichen im Ablauf einer Arzneimittelstudie aus und führt häufig zu einem für den pharmazeutischen Sponsor positiven Ergebnis. Der Zugang der Öffentlichkeit zu Studienprotokollen und Ergebnissen muss gewährleistet werden. Darüber hinaus sollten verstärkt Arzneimittelstudien durchgeführt werden, die unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(17): 295–301
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0295

Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass klinische Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden, im Vergleich zu unabhängig von Pharmafirmen durchgeführten Studien häufiger ein Ergebnis haben, das für den Wirkstoff des Unternehmens günstig ausfällt (1, 2). Die eigene systematische Literaturübersicht zu Untersuchungen, die zwischen dem 1. 11. 2002 und dem 16. 12. 2009 veröffentlicht wurden, ist ebenfalls zu diesem Resultat gekommen (Teil 1 dieser Publikation [3]). Die Ergebnisse einer Arzneimittelstudie können im Verlauf der Untersuchung in zahlreichen Bereichen beeinflusst werden (*Grafik*). Für einige dieser Bereiche finden sich eindeutige Hinweise auf einen Einfluss durch pharmazeutische Unternehmen (1, 2, 4). Im ersten Teil der Publikation haben die Autoren zum Beispiel Untersuchungsergebnisse vorgestellt, die zeigen, dass pharmazeutische Unternehmen durch die Gestaltung des Studienprotokolls – wie die Auswahl der Dosierung, Kontrollgruppen oder Endpunkte – das Resultat zu ihren Gunsten beeinflussen (e1–e3).

Auch die plangemäße Durchführung der Studie und die objektive Darstellung der Resultate können beeinflusst werden, zum Beispiel durch vertragliche Klauseln, die der Pharmafirma den Zugriff auf die Studiendaten sichern oder es ihr ermöglichen, eine Publikation von Ergebnissen zu verhindern. Die Darstellung der Ergebnisse kann außerdem durch Ghostwriter und Gastautoren manipuliert werden. Als Ghostwriter bezeichnet man Personen, die nicht in der Publikation erwähnt werden, obwohl sie einen wesentlichen Beitrag zur wissenschaftlichen Arbeit oder zur Erstellung des Manuskripts geleistet haben. Dazu zählen auch Statistiker, die die Ergebnisse einer Studie auswerten. Der Begriff Gastautor beschreibt Personen, die in einer Publikation als Autoren aufgeführt werden, obwohl sie anerkannten Kriterien für eine Autorschaft (beschrieben zum Beispiel in [5]) nicht genügen (e4, e5). Zu solchen Gastautorschaften werden häufig renommierte

Meinungsbildner eingeladen, die die Seriosität der dargestellten Ergebnisse unterstreichen sollen. Aus dem Zurückhalten negativer und statistisch nicht signifikanter Studienergebnisse kann ein sogenannter Publikationsbias resultieren, der ebenfalls zu einer verzerrten Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts eines Arzneimittels beiträgt (6).

In der vorliegenden Untersuchung sollten unterschiedliche Bereiche im Ablauf einer Arzneimittelstudie möglichst umfassend identifiziert und dargestellt werden, bei denen sich – belegt durch aktuelle systematische Untersuchungen – eine Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen auswirkt.

Methode

Eine detaillierte Darstellung der Methode ist in Teil 1 der Publikation zu finden (3). Die Literaturstellen einer Medline-Recherche (1. 11. 2002 bis 16. 12. 2009) wurden durch zwei der Autoren (G. Schott, U. Limbach) unabhängig voneinander beurteilt, ausgewählt und durch Publikationen aus den Literaturverzeichnissen ergänzt.

Ergebnisse

Formen des Einflusses

Untersuchungen zu Formen des Einflusses auf Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen sind in *Tabelle 1* und *eTabelle* aufgeführt.

Unvollständige Registrierung

Um der Öffentlichkeit die Daten von klinischen Studien leichter zugänglich zu machen und eine Einflussnahme von pharmazeutischen Unternehmen auf die Publikation der Ergebnisse zu verhindern, legte das „International Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE) 2004 folgende Bedingung fest: Für eine Publikation in einer der elf führenden medizinischen Fachzeitschriften müssen neu beginnende Studien ab dem 1. 7. 2005 und bereits laufende Untersuchungen ab dem 13. 9. 2005 registriert werden (7). Inzwischen gibt es mehrere Register, die den Standards des ICMJE genügen.

Im Januar 2005 wurden von wichtigen Organisationen der pharmazeutischen Industrie, wie dem Verband der „Pharmaceutical Research and Manufacturers of America“ (PhRMA) und der „International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations“ (IFPMA) Richtlinien verabschiedet, durch die ihre Mitglieder verpflichtet wurden, Studien prospektiv in öffentlich zugänglichen Registern aufzunehmen (8, 9).

Aus zwei der 57 in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Untersuchungen ergeben sich jedoch Hinweise, dass pharmazeutische Unternehmen weiterhin wichtige Informationen über klinische Arzneimittelstudien nicht registrieren lassen.

Eine Studie zeigte, dass nach der Einführung der Vorgaben des ICMJE in dem Register ClinicalTrials.gov zwar die Zahl der Registrierungen insgesamt deutlich zugenommen hatte, die Angaben der Pharmafirmen in einzelnen Feldern, wie zum Beispiel zum primären Endpunkt, jedoch weiterhin unpräzise waren oder fehlten (e6).

Die Ergebnisse einer anderen Untersuchung aus dem Jahr 2006 lassen erkennen, dass in der Dermatologie tätige pharmazeutische Unternehmen nicht alle Studien registrierten. Bei mehreren Unternehmen blieb unklar, welche Richtlinien für die Registrierung von Arzneimittelstudien zugrunde gelegt wurden (e7).

Verschweigen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Sieben eingeschlossene Untersuchungen beschäftigten sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in industriell unterstützten Arzneimittelstudien (*Tabelle*).

Cerivastatin und Rofecoxib wurden aufgrund schwerer UAW vier beziehungsweise fünf Jahre (10) nach der Zulassung vom Markt genommen. Im Rahmen von nachfolgenden Gerichtsprozessen wurden interne Dokumente der pharmazeutischen Unternehmen zugänglich gemacht. Deren Analyse ergab, dass relevante Daten zu UAW der Öffentlichkeit und der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) nicht zeitnah zur Verfügung gestellt worden waren (e8, e9). Im Fall von Cerivastatin lagen dem Hersteller schon ungefähr 100 Tage nach der Markteinführung Hinweise auf eine Interaktion mit Gemfibrozil vor, die zum gehäuftem Auftreten von Rhabdomyolysen führt. Es dauerte aber 18 Monate, bis eine entsprechende Kontraindikation in der Fachinformation hinzugefügt wurde (e8). Bei Rofecoxib wurden Daten, die auf eine erhöhte Mortalität nach Einnahme bei Patienten mit Alzheimer-Demenz deuteten, weder der FDA noch der Öffentlichkeit zeitgerecht kommuniziert (e9); Studiendaten zum Auftreten kardiovaskulärer UAW wurden nicht adäquat ausgewertet (e10, e11).

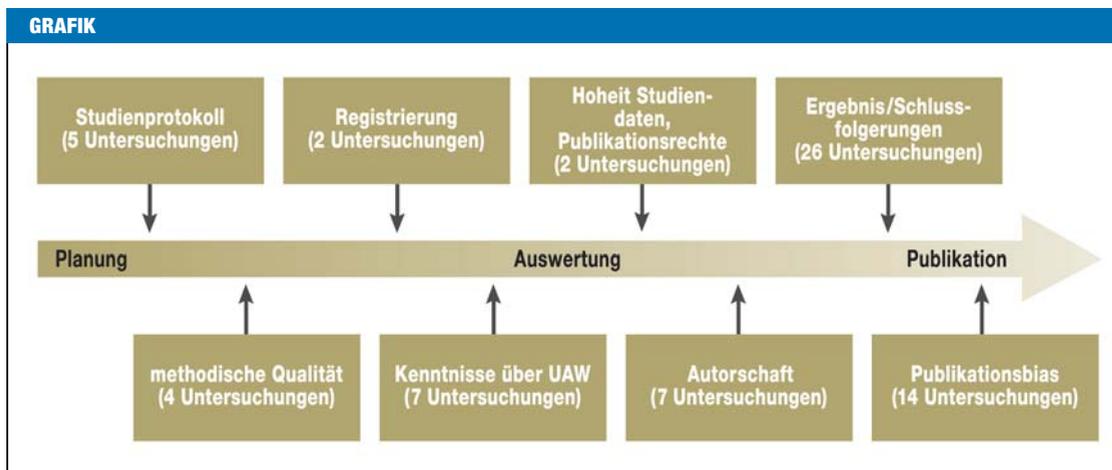
Eine mangelhafte Analyse vorhandener Daten führte auch im Fall des selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitors (SSRI) Paroxetin dazu, dass eigentlich bekannte UAW, wie zum Beispiel Parästhesien oder Nervosität, noch heute in der Fachinformation fehlen (e12).

Ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen zeigte sich auch in Studien zu inhalieren Kortikosteroiden (e3). In Untersuchungen mit Finanzierung durch Pharmafirmen traten statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von UAW im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant seltener auf und die Autoren der Publikation dieser Ergebnisse (e3) beurteilten das Arzneimittel häufiger als sicher als in anders finanzierten Studien (siehe Teil 1 der Publikation).

Eine geplante Analyse der statistischen Aussagekraft von pharmakoepidemiologischen Studien zu UAW von antiretroviralen Arzneimitteln in Abhängigkeit vom Sponsor, konnte nicht durchgeführt werden, da zu wenige Studien von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden (e13).

Publikationsbias

Von den 57 in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Untersuchungen analysierten 14 den Zusammenhang zwischen der Art der Finanzierung einer Studie und dem Publikationsbias.



Themenfelder von Untersuchungen zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Arzneimittelstudien. (UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen)

Die für die Bewertung von neuen Arzneimitteln besonders relevanten Zulassungsstudien werden fast ausschließlich von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt. Vergleiche von der Food and Drug Administration (FDA) vorliegenden Daten mit zugehörigen Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften zeigten, dass ungefähr 25–50 % dieser Studien unveröffentlicht bleiben (e14–e16). Positive oder signifikante Ergebnisse wurden häufiger publiziert als negative oder nicht signifikante (e14–e17). In zwei Arbeiten wurde die statistische Signifikanz für diese Aussage geprüft und in beiden bestätigt (e14, e15). Darüber hinaus wurden negative Ergebnisse als positive dargestellt (e15, e16).

Eine Untersuchung von Studien bei SSRI ergab, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen häufiger und teilweise sogar mehrfach publiziert wurden, wohingegen Studien mit nichtsignifikanten Ergebnissen ebenso wie für das Arzneimittel ungünstigere Auswertungen („intention-to-treat“-Analysen versus „per-protocol“-Analysen) nicht veröffentlicht wurden (e17). In einer anderen Untersuchung wurde aufgezeigt, wie durch Veränderung des primären Endpunkts und Nichtveröffentlichung ungünstiger Daten eine Wirksamkeit von Gabapentin in nichtzugelassenen Indikationen („off-label-use“) vorgetäuscht wird (e18).

Beim Vergleich von veröffentlichten und unveröffentlichten Daten von pharmazeutischen Unternehmen zeigte sich, dass publizierte Daten zu SSRI ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis suggerierten, aber unter Berücksichtigung unveröffentlichter Daten das Risiko überwog (e19). Die Effektstärken von zwölf verschiedenen Antidepressiva, die sich aus den Publikationen ergaben, waren häufig größer als diejenigen, die sich aus den Daten der Zulassungsbehörden ableiteten (e16).

Zur Frage, ob die Art der Finanzierung einer Studie die Wahrscheinlichkeit für eine Publikation der Ergebnisse beeinflusst, liegen unterschiedliche Daten vor. Während eine Untersuchung von Protokollen, die

bei einer Ethikkommission eingereicht worden waren, zeigte, dass eine von pharmazeutischen Unternehmen unabhängige Finanzierung von Studien mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für eine Publikation assoziiert ist (e20), ergaben zwei Untersuchungen in der Onkologie (e21, e22) und eine Untersuchung von Protokollen einer anderen Ethikkommission (e23), dass Studien mit Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen häufiger (e22, e23) beziehungsweise schneller (e21) publiziert werden. Eine weitere Untersuchung von Veröffentlichungen zu registrierten Studien ergab, dass niedrige Publikationsraten nicht auf bestimmte Sponsoren einer Studie beschränkt sind und sowohl bei industriell als auch bei staatlich finanzierten Studien ein Problem darstellen (e24).

Hinweise darauf, dass Ergebnisse von klinischen Studien, die durch Pharmafirmen finanziert wurden, häufiger zitiert werden, ergeben sich aus einer Untersuchung von Studien mit kardiovaskulären Forschungsthemen (e25) und aus einer Untersuchung von Studien zur Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen, die darüber hinaus auch in höherrangigen Fachzeitschriften publiziert wurden (e26). Eine Auswertung von Pressemitteilungen pharmazeutischer Unternehmen zu klinischen Studien zeigte, dass wesentliche Eckdaten zwar wiedergegeben wurden, jedoch Hinweise auf Limitationen der Studie oder eine Quantifizierung der Ergebnisse häufig fehlte (e27).

Hoheit über Studiendaten und beschränkte Publikationsrechte

Die Autoren identifizierten zwei Arbeiten zu diesem Aspekt. Die Analyse von Protokollen aller von pharmazeutischen Unternehmen initiierten und publizierten Studien einer Region in Dänemark der Jahre 1994 bis 1995 (e28) wies ebenso wie eine Fragebogenerhebung bei Fachärzten in Australien (e29) darauf hin, dass sich pharmazeutische Unternehmen bei einigen Studien die Hoheit über die Daten sichern und Beschränkungen in den Publikationsrechten festlegen.

Ghostwriter und Gastautoren

Hinweise auf einen häufigen Einsatz von Ghostwritern und Gastautoren in industriell finanzierten Publikationen fanden sich in einer Fallstudie zu Rofecoxib (e5) und in einer Untersuchung der Studien aus Dänemark (siehe oben). Sie zeigte, dass von pharmazeutischen Unternehmen angestellte Statistiker in den Veröffentlichungen oft nicht genannt werden (e4).

Diskussion

Arzneimittelstudien, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert werden, ergeben weitaus häufiger ein für das Unternehmen günstiges Ergebnis als aus anderen Quellen unterstützte Studien. Dies ergaben sowohl die systematische Übersichtsarbeit aktueller Publikationen der Autoren (Teil 1 der Publikation [3]) als auch vergleichbare Untersuchungen (1, 2).

Für dieses Resultat gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten, die zum Teil durch systematische Untersuchungen gestützt werden. Der Publikationsbias infolge selektiven Publizierens positiver Resultate beziehungsweise des Zurückhaltens negativer Studienergebnisse (e15–e20) trägt vermutlich wesentlich dazu bei, dass positive Ergebnisse in den von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien überwiegen. Die Nichtveröffentlichung von Studienergebnissen ist ein wissenschaftliches Fehlverhalten, das letztlich dazu führen kann, dass Patienten nicht adäquat behandelt werden. Neben den Unternehmen und Organisationen, die Studien finanzieren, müssen auch Wissenschaftler, Ethikkommissionen und Herausgeber von Zeitschriften die Verantwortung dafür übernehmen, alle Studienergebnisse zu veröffentlichen, unabhängig davon, ob sie positiv oder negativ sind (11).

Begünstigt wird der Publikationsbias möglicherweise dadurch, dass trotz der Selbstverpflichtung (8, 9, 12) einige Pharmafirmen noch immer keine vollständigen Angaben bei der Registrierung machen. Ergebnisse von zwei Untersuchungen, allerdings bereits aus den Jahren 2005 und 2006, weisen hierauf hin (e6, e7). Da Studienergebnisse häufig unvollständig, aber auch verzerrt und nicht in Übereinstimmung mit den Studienprotokollen veröffentlicht werden (e15–e19, e30), sollten alle geplanten Arzneimittelstudien registriert und ihre Protokolle vor Abschluss der Untersuchungen öffentlich zugänglich gemacht werden.

Außerdem ergaben sich Hinweise unter anderem darauf, dass Pharmafirmen Ghostwriter einsetzen (häufig von den pharmazeutischen Unternehmen angestellte Statistiker) (e4, e5) und Kenntnisse über UAW verschwiegen werden (e8–e10, e12, e13). Welche gefährlichen Konsequenzen das haben kann, verdeutlicht das Beispiel über zurückgehaltene Mortalitätsdaten zu Rofecoxib (e9).

Für einige Aspekte des Einflusses der pharmazeutischen Unternehmen auf die Ergebnisse und die Publikation von Arzneimittelstudien fanden sich keine systematischen Untersuchungen. Beispielsweise wies Richard Smith, langjähriger Herausgeber des British Medical Journal, darauf hin, dass viele medizinische Fach-

zeitschriften ein erhebliches Einkommen durch pharmazeutische Unternehmen erzielen, unter anderem durch das Schalten von Anzeigen und den Verkauf von Sonderdrucken. Dadurch sah er die Unabhängigkeit von Fachzeitschriften gefährdet und postulierte, dass sie häufig als verlängerter Arm der Marketingabteilung pharmazeutischer Unternehmen fungieren (e31, 13). Medizinische Fachzeitschriften sollten deshalb ihre Einkünfte regelmäßig, zum Beispiel einmal pro Jahr, offenlegen. Diese Forderung ergibt sich auch aus einer Untersuchung, die zeigte, dass von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte Studien zur Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen im Vergleich zu anders finanzierten Untersuchungen in höherrangigen Journalen publiziert wurden (e26).

Die vorliegende Arbeit hat verschiedene Limitationen. Dazu zählt die Schwierigkeit, Literatur zum Thema zu identifizieren – dieses Problem beschreiben auch Lexchin et al. (2). Durch die eigene Literaturrecherche in PubMed fanden sich nur 38 der eingeschlossenen Publikationen, wohingegen 19 Artikel durch die Suche in Literaturverzeichnissen oder durch persönliche Mitteilungen identifiziert wurden. Außerdem wurde die Qualität der eingeschlossenen Arbeiten nicht bewertet, was Voraussetzung unter anderem für eine quantitative Analyse gewesen wäre. Daneben wurden Publikationen eingeschlossen, in denen die Begriffe „Interessenkonflikt“ oder „Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie“ unterschiedlich definiert wurden. Beides diente dem Ziel dieser qualitativen Arbeit, die verschiedenen Facetten möglicher Einflussnahme umfassend darzustellen.

Resümee

Aus der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ergeben sich eindeutige Hinweise darauf, dass in Publikationen zu klinischen Studien, bei denen pharmazeutische Unternehmen beteiligt sind, der therapeutische Nutzen eines Arzneimittels häufig zu positiv dargestellt wird und Risiken verschwiegen werden. Klinische Studien werden zunehmend von pharmazeutischen Unternehmen finanziert (e32–e35). Auf der Basis von veröffentlichten Studienergebnissen werden zum Beispiel von medizinischen Fachgesellschaften evidenzbasierte Leitlinien erarbeitet, deren Empfehlungen deshalb fehlerhaft sein können. Dies trägt dazu bei, dass zu häufig neue und teure Arzneimittel verschrieben werden, deren Wirksamkeit über- und deren Risiken unterschätzt werden. Darüber hinaus können Patientinnen und Patienten auf der Grundlage verzerrter Evidenz nicht angemessen informiert werden (14).

In den letzten Jahren wurden weltweit verschiedene Maßnahmen ergriffen, um auf die beschriebenen Probleme zu reagieren. So wurden gesetzliche Regelungen eingeführt, die den Zugang der Öffentlichkeit zu Forschungsergebnissen sicherstellen sollen (15–18). In den USA schreibt zum Beispiel ein Gesetz vom 27. September 2008 die Registrierung und Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien in einem über das Internet zugänglichen Register vor (15, 19). In der Eu-

TABELLE

Untersuchungen zum Einfluss auf das Bekanntmachen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Aursnes et al. 2008 (e12)	Prüfung, inwieweit UAW des SSRI Paroxetin dem pharmazeutischen Unternehmen vor Stellen des Zulassungsantrags zwar bekannt waren, aber nicht bewertet worden waren, durch Analyse von Studiendaten aus dem Jahr 1989 von 17 RCT (1 495 Patienten), die bei norwegischer Gesundheitsbehörde vom pharmazeutischen Unternehmen für Zulassung eingereicht worden waren	Metaanalysen zeigen, dass unter Paroxetin im Vergleich zu Placebo 19 UAW statistisch signifikant häufiger waren. Doch auch in aktueller Fachinformation werden fünf davon (z. B. Kopfschmerzen) noch immer nicht erwähnt.
Halpern et al. 2004 (e13)	Bestimmung des Unterschieds der durchschnittlichen statistischen Power von pharmakoepidemiologischen Studien zu UAW von antiretroviralen Arzneimitteln finanziert von gewinnorientierten vs. gemeinnützigen Organisationen durch Analyse aller publizierten Studien zu den bis 1999 zugelassenen 15 antiretroviralen Arzneimitteln	Nur 3 von 41 Studien mit Angabe der Finanzierung (7 %) wurden von gewinnorientierten Organisationen unterstützt, Vergleich deswegen nicht möglich.
Jüni et al. 2004 (e10)	Prüfung, ob es vor der Marktrücknahme von Rofecoxib im Jahr 2004 Evidenz für kardiovaskuläre UAW gab durch Metaanalysen von klinischen Studien	Ende des Jahres 2000 war RR für Myokardinfarkt 2,30 (95-%-KI 1,22–4,33; p = 0,01), ein Jahr später 2,24 (95-%-KI 1,24–4,02; p = 0,007).
Nieto et al. 2007 (e3)	Evaluation der Unterschiede von 275 durch einen pharmazeutischen Hersteller und 229 nicht durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien zu inhalierten Kortikosteroiden hinsichtlich der Ergebnisse zu UAW und deren Interpretation; Studien publiziert zwischen 1993 und 2002	Statistisch signifikante Unterschiede für UAW waren in durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien statistisch signifikant seltener als in nicht durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien (34,5 % vs. 65,1 %; Prävalenzratio 0,53; 95-%-KI 0,44–0,64). Nach Adjustierung für Merkmale des Studiendesigns, die mit weniger UAW assoziiert sind, wie z. B. Dosierung, war ein Zusammenhang nicht mehr signifikant. Autoren von durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien kamen eher zu der Schlussfolgerung, dass das Arzneimittel sicher ist, als Autoren von nicht durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien (Prävalenzratio 3,68; 95-%-KI 2,14–6,33).
Psaty et al. 2004 (e8)	Übersicht über den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Cerivastatin und dem Risiko einer Rhabdomyolyse durch Prüfung von Publikationen und von internen Dokumenten des pharmazeutischen Unternehmens, die im Rahmen von Gerichtsprozessen zugänglich gemacht worden waren	Dem pharmazeutischen Hersteller lagen schon ca. 100 Tage nach der Markteinführung Hinweise auf eine Interaktion zwischen Cerivastatin und Gemfibrozil vor, entsprechender Hinweis in Fachinformation erst nach 18 Monaten. Kenntnisse aus klinischer Studie mit hochdosiertem Cerivastatin und aus Analyse des UAW-Meldesystems der FDA wurden nicht publiziert.
Psaty et al. 2008 (e9)	Darstellung der Daten zur Mortalität bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder kognitiven Störungen unter Rofecoxib durch Prüfung von Publikationen und von internen Dokumenten des pharmazeutischen Unternehmens, die im Rahmen von Gerichtsprozessen zugänglich gemacht worden waren	In zwei Publikationen zwar Angabe der numerisch erhöhten Mortalität unter Rofecoxib, jedoch keine statistische Auswertung und Analyse der Daten. Beurteilung der Sicherheit als „well tolerated“, bei interner Auswertung dabei bereits signifikanter Anstieg der Mortalität unter Rofecoxib deutlich (Gesamt mortalität in der „intention-to-treat“-Analyse: Relatives Risiko 2,56; p = 0,001). Diese Analyse wurde zeitnah weder an FDA noch an Öffentlichkeit weitergeleitet. An FDA Auswertung mit kürzerer Nachbeobachtungszeit und folglich geringerem Anstieg der Mortalität. Nachfragen der FDA wiegelte Unternehmen ab.
Ross et al. 2009 (e11)	Untersuchung, ob und wann die Analyse publizierter und unpublizierter Studien das mit der Einnahme von Rofecoxib assoziierte kardiovaskuläre Risiko hätte erkennen lassen können durch personenbezogene Auswertung aller Studiendaten des Herstellers vor September 2004	Im Dezember 2000 waren 21 von insgesamt 30 Studien abgeschlossen und das Risiko einer kardiovaskulären thromboembolischen UAW oder Tod war unter Personen, die Rofecoxib einnahmen höher als unter Personen, die Rofecoxib nicht einnahmen (Relatives Risiko 2,18; 95-%-KI 0,93–5,81; p = 0,07). Statistisch signifikant (p = 0,05) erhöhtes Risiko ab Juni 2001 erkennbar.

RCT, randomisierte kontrollierte Studien; SSRI, selektive Rückaufnahme-Inhibitoren; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung; 95-%-KI, 95-%-Konfidenzintervall; FDA, Food and Drug Administration; RR, relatives Risiko

ropäischen Union wird in der Richtlinie 2001/20/EC eine Registrierung aller klinischen Studien gefordert (16). Eine Leitlinie aus dem Jahre 2008 legt fest, welche Datenfelder der ausschließlich für Behörden zugänglichen Datenbank EudraCT in die öffentlich zugängliche Arzneimitteldatenbank EudraPharm aufgenommen werden sollen, die damit aber immer noch unvollständig bleiben wird (17, 18).

Von Verbänden der pharmazeutischen Industrie wurden Empfehlungen verabschiedet, die eine umfassende Publikation von Forschungsergebnissen – positiven und negativen – gewährleisten sollen (9, 12, 20). Die Eigeninitiative der pharmazeutischen Unternehmen ist zu begrüßen. Allerdings zeigt die vorliegende Untersuchung, dass auch in den letzten Jahren negative Resultate nicht zeitnah publiziert wurden und Kontrollmechanismen versagt haben.

Maßnahmen der regulatorischen Behörden mit dem Ziel, den Zugang der Öffentlichkeit zu Studienprotokollen und Ergebnissen zu gewährleisten und das Zurückhalten von Informationen über gefährliche UAW zu verhindern, sind dringend erforderlich. Dies würde auch unabhängigen Arzneimittelbulletins und Gremien der ärztlichen Selbstverwaltung, wie zum Beispiel der AkdÄ, die Möglichkeit geben, sich detailliert und unabhängig über neue Arzneimittel zu informieren. Darüber hinaus sollte bei neuen Arzneimitteln der Beleg eines Zusatznutzens gegenüber bereits existierenden pharmakologischen und nicht pharmakologischen Formen der Behandlung verpflichtend werden. Zur Durchführung unabhängiger Studien sollten vermehrt öffentliche Gelder bereitgestellt werden (21, 22).

Auf vielen Ebenen muss dafür gesorgt werden, dass kommerzielle Interessen nicht die Kenntnisse über eine wissenschaftlich korrekte Studienplanung, -durchführung und Publikation unterminieren (4, 5, e15, 15, 23–25, e36, e37). Arzneimittelstudien werden unter Mitarbeit von vielen Ärztinnen und Ärzten geplant und durchgeführt. Sie sollten dabei zum Wohl der Patienten verstärkt Verantwortung übernehmen, indem sie den wirtschaftlichen Eigeninteressen der pharmazeutischen Unternehmen in Forschung und Klinik entgegenwirken.

Die Arbeit wurde aus Mitteln der Förderinitiative Versorgungsforschung der Bundesärztekammer unterstützt. Der 110. Deutsche Ärztetag hatte die Bundesärztekammer damit beauftragt, im Rahmen der Förderinitiative Versorgungsforschung die Einflüsse der Auftraggeber auf die wissenschaftlichen Ergebnisse von Arzneimittelstudien zu untersuchen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 5. 2009, revidierte Fassung angenommen: 23. 2. 2010

LITERATUR

1. Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454–65.
2. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167–70.

3. Schott G, Pachi H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences: part 1. A qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials [Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen – Teil 1: Qualitative systematische Literaturübersicht zu Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität]. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (16): 279–85.
4. Bero LA, Rennie D: Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209–37.
5. International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication: www.icmje.org. Updated: Oktober 2007.
6. Arbeitsgruppe Glossar im DNEbM e.V.: EbM-Glossar: Publikationsbias: www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar#publik. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. Stand: 16. März 2008. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2009.
7. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292: 1363–4.
8. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA Clinical Trial Registry Proposal: www.phrma.org/publications/policy_papers/phrma_clinical_trial_registry_proposal/. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2008.
9. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA): Gemeinsame Position zur Offenlegung von Informationen zu klinischen Studien über Register und Datenbanken: clinicaltrials.ifpma.org. Bekannt gegeben: 06. Januar 2005.
10. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y: When good drugs go bad. *Nature* 2007; 446: 975–7.
11. Chalmers I: Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990; 263: 1405–8.
12. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA): Gemeinsame Position zur Offenlegung sensibler Daten in Studienregistern: <http://clinicaltrials.ifpma.org>. Bekannt gegeben: 5. September 2005.
13. Smith R: Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2: e138.
14. Bunge M, Muhlhauser I, Steckelberg A: What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns* 2009; Epub ahead of print.
15. PLoS Medicine Editors: Next stop, don't block the doors: opening up access to clinical trials results. *PLoS Med* 2008; 5: e160.
16. Directive 2001/20/EEC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* 2001; L 121: 34–44.
17. European Commission—Enterprise and Industry Directorate-General, Consumer Goods, Pharmaceuticals: Draft list of fields contained in the 'EudraCT' clinical trials database to be included in the 'EudraPharm' database on medicinal products and made public, in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004: <http://ec.europa.eu>. Public Consultation Paper. Version: 15 July 2008.
18. Mitteilung der Kommission betreffend die Leitlinie zu den Datenfeldern der in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Datenbank über klinische Versuche, die in die gemäß Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichtete Datenbank über Arzneimittel aufzunehmen sind (2008/C 168/02). *Amtsblatt der Europäischen Union* 2008; C 168: 3–4.

19. Kaiser J: Making clinical data widely available. *Science* 2008; 322: 217–8.
20. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) (eds.): *Ethik-Handbuch: Ethisches Verhalten bei der Zusammenarbeit der forschenden Arzneimittelhersteller mit Ärzten, Patientenorganisationen und den anderen Partnern im Gesundheitswesen*. Ausgabe November 2007. Berlin: VFA, 2007.
21. Garattini S, Chalmers I: Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009; 338: b1025.
22. Ludwig W-D, Fetscher S, Schildmann J: Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? *Der Onkologe* 2009; 15: 1004–14.
23. Booth CM, Tannock I: Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials—where have we come and where are we going? *J Clin Oncol* 2008; 26: 6–8.
24. DeAngelis CD, Fontanarosa PB: Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008; 299: 1833–5.
25. Young NS, Ioannidis JP, Al-Ubaydli O: Why current publication practices may distort science. *PLoS Med* 2008; 5: e201.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Gisela Schott
 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Herbert-Lewin-Platz 1
 10623 Berlin
 E-Mail: gisela.schott@akdae.de

SUMMARY

The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences: Part 2. A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on Authorship, Access to Trial Data, and Trial Registration and Publication

Background: In recent years, a number of studies have shown that clinical drug trials financed by pharmaceutical companies yield favorable results for company products more often than independent trials do. Moreover, pharmaceutical companies have been found to influence drug trials in various ways. This overview of current, systematic studies on this topic is intended to identify and characterize the particular aspects of the performance of a drug trial that can be affected by financial support from a pharmaceutical company.

Methods: Publications retrieved from a systematic Medline search on this topic from 1 November 2002 to 16 December 2009 were independently evaluated and selected by two of the authors. These publications were supplemented by further ones found in their references sections.

Results: 57 publications were included for evaluation in Parts 1 and 2 of this article. A number of studies revealed that many trials financed by pharmaceutical companies—in some cases, as many as half of all such trials—are never published. Moreover, multiple publications of the same findings were found, and some reports were found to include selectively published data. Further studies revealed evidence of other problems including incomplete trial registration, constraints on publishing rights, withheld knowledge of adverse drug reactions, and the use of ghostwriters who were supplied by the pharmaceutical companies.

Conclusion: Financial support from a pharmaceutical company influences multiple aspects of the performance of drug trials and often leads to a favorable result for the corporate sponsor of the trial. Public access to trial protocols and results must be ensured. Moreover, more effort should be made to carry out drug trials independently, without the financial support of pharmaceutical companies.

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(17): 295–301
 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0295**



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1710

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eTabelle unter:
www.aerzteblatt.de/artikel10m0295

ORIGINALARBEIT

Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen

Teil 2: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Autorschaft, Zugang zu Studiendaten sowie -registrierung und Publikation

Gisela Schott, Henry Pacht, Ulrich Limbach, Ursula Gundert-Remy, Klaus Lieb*, Wolf-Dieter Ludwig*

eLITERATUR

- e1. Katz KA, Karlawish JH, Chiang DS, Bognet RA, Propert KJ, Margolis DJ: Prevalence and factors associated with use of placebo control groups in randomized controlled trials in psoriasis: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 814–22.
- e2. Waldinger MD, Schweitzer DH: Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* 2008; 5: 966–97.
- e3. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Linana JJ, Lanuza A, Jimenez FO, et al.: Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and non-funded studies. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2047–53.
- e4. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW: Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4: e19.
- e5. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM: Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008; 299: 1800–12.
- e6. Zarin DA, Tse T, Ide NC: Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005; 353: 2779–87.
- e7. Lott JP, Katz KA: Pharmaceutical companies' policies and practices regarding prospective registration of dermatology-related clinical trials. *Br J Dermatol* 2006; 155: 635–8.
- e8. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS: Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA* 2004; 292: 2622–31.
- e9. Psaty BM, Kronmal RA: Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008; 299: 1813–7.
- e10. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
- e11. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM: Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1976–85.
- e12. Aursnes I, Gjertsen MK: Common adverse events associated with an SSRI: meta-analysis of early paroxetine data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 707–13.
- e13. Halpern SD, Barton TD, Gross R, Hennessy S, Berlin JA, Strom BL: Epidemiologic studies of adverse effects of anti-retroviral drugs: how well is statistical power reported. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 155–61.
- e14. Lee K, Bacchetti P, Sim I: Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med* 2008; 5: e191.
- e15. Rising K, Bacchetti P, Bero L: Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* 2008; 5: e217.
- e16. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252–60.
- e17. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B: Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171–3.
- e18. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K: Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963–71.
- e19. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341–5.
- e20. von Elm E, Rollin A, Blumle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M: Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 197–203.
- e21. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF: Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003; 290: 495–501.
- e22. Kho ME, Brouwers MC: Conference abstracts of a new oncology drug do not always lead to full publication: proceed with caution. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 752–8.
- e23. Hole OP, Nitter-Hauge S, Cederkvist HR, Winther FO: An analysis of the clinical development of drugs in Norway for the year 2000: the completion of research and publication of results. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 315–8.
- e24. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM: Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* 2009; 6: e1000144.
- e25. Conen D, Torres J, Ridker PM: Differential citation rates of major cardiovascular clinical trials according to source of funding: a survey from 2000 to 2005. *Circulation* 2008; 118: 1321–7.
- e26. Jefferson T, Di PC, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V: Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ* 2009; 338: b354.

- e27. Kuriya B, Schneid EC, Bell CM: Quality of pharmaceutical industry press releases based on original research. *PLoS ONE* 2008; 3: e2828.
- e28. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW: Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006; 295: 1645–6.
- e29. Henry DA, Kerridge IH, Hill SR, McNeill PM, Doran E, Newby DA, et al.: Medical specialists and pharmaceutical industry-sponsored research: a survey of the Australian experience. *Med J Aust* 2005; 182: 557–60.
- e30. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457–65.
- e31. Smith R: Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003; 326: 1202–5.
- e32. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK: Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5458–64.
- e33. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A: Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 2007; 109: 1239–46.
- e34. Patsopoulos NA, Ioannidis JP, Analatos AA: Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ* 2006; 332: 1061–4.
- e35. Jagsi R, Sheets N, Jankovic A, Motomura AR, Amarnath S, Ubel PA: Frequency, nature, effects, and correlates of conflicts of interest in published clinical cancer research. *Cancer* 2009; Epub ahead of print.
- e36. Graf C, Battisti WP, Bridges D, Bruce-Winkler V, Conaty JM, Ellison JM, et al.: Research Methods & Reporting. Good publication practice for communicating company sponsored medical research: the GPP2 guidelines. *BMJ* 2009; 339: b4330.
- e37. Equator network website: www.equator-network.org/. Zuletzt geprüft: 8. Februar 2010

eTABELLE

Untersuchungen zu verschiedenen Formen des Einflusses auf Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Registrierung von Arzneimittelstudien		
Zarin et al. 2005 (e6)	Beschreibung der Registrierung von Studien vor und nach In-Kraft-Treten der Bestimmungen des ICMJE durch Untersuchung der Einträge im Register ClinicalTrials.gov am 20. 5. 2005 und am 11. 10. 2005	Deutliche Zunahme der Registrierungen klinischer Studien insgesamt (von 13 153 auf 22 714, auch Nichtarzneimittel-Studien). Zunahme der Registrierungen von „Interventional new drug“-Studien von 2 010 auf 3 516. Im Feld „Name der Intervention“ auch am 11. 10. 2005 noch unspezifische Einträge, Feld „Hauptzielkriterium“ bei Registrierungen durch pharmazeutische Unternehmen häufig (376/1247; 30 %) leer.
Lott et al. 2006 (e7)	Untersuchung des Verhaltens von 31 pharmazeutischen Unternehmen, die in zwei wichtigen dermatologischen Zeitschriften Anzeigen geschaltet hatten, hinsichtlich der Registrierung ihrer klinischen Studien in der Dermatologie nach In-Kraft-Treten der Bestimmungen des ICMJE und der Richtlinien pharmazeutischer Verbände durch Fragebogen, Überprüfen der Websites der Unternehmen und Untersuchung der Register ClinicalTrials.gov und isrctn.org im Jahr 2005/2006	Antwort nur von 5 der 31 Unternehmen, ein Unternehmen lehnt Publikation der Antwort ab. Anteil der registrierten Studien variierte bei den vier übrigen Firmen zwischen 0 % und 100 %. Antwort einer Firma: Entscheidung über Registrierung wird für jedes Projekt einzeln getroffen, keine formale Richtlinie in Kraft. Unter www.clinicaltrials.gov hatten 20 von 31 Unternehmen mindestens eine Studie registriert, unter www.isrctn.org 16 von 31. Insgesamt neun pharmazeutische Unternehmen hatten in keinem der beiden Register eine Studie aufgenommen. Bei 23 von 31 Unternehmen (74 %) auf der Website keine Informationen über die Registrierung ihrer klinischen Studien.
Einfluss auf die Publikation von Arzneimittelstudien		
Conen et al. 2008 (e25)	Einfluss der Finanzierungsquelle einer Studie auf die nachfolgende Verbreitung der Daten bei 303 konsekutiv publizierten Studien zu kardiovaskulären Forschungsthemen, publiziert zwischen 2000 und 2005	Studienergebnisse von durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien werden häufiger zitiert. Bei Arzneimittelstudien (n = 194) Anzahl der Zitierungen im Median 43 bei durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien, 42 bei gemischt finanzierten Studien, 33 bei Studien mit unternehmensunabhängiger Finanzierung (Unterschiede statistisch nicht signifikant). Auswertung bei allen Studien zeigt den Unterschied besonders eindrucksvoll bei Vorteil der neuen Behandlung gegenüber dem Therapiestandard, sonst gegensätzliches Resultat.
Hole et al. 2009 (e23)	Bestimmung der Anzahl der abgeschlossenen Untersuchungen und der veröffentlichten Ergebnisse der 245 Studien, die im Jahr 2000 im Archiv der norwegischen wissenschaftlichen Ethikkommission angemeldet worden waren	Untersuchung abgeschlossen: 178/245 (73 %), Ergebnisse in Fachzeitschrift publiziert: 131/245 (54 %), Ergebnisse als Abstract oder als Bericht an den Sponsor publiziert: 34/245 (14 %), überhaupt nicht publiziert: 80/245 (33 %). Pharmazeutische Unternehmen als Sponsor schienen sowohl die Fertigstellung der Untersuchung als auch die Publikation der Resultate in wissenschaftlichen Zeitschriften zu fördern.
Jefferson et al. 2009 (e26)	Analyse der Übereinstimmung zwischen Studienergebnissen und Schlussfolgerungen („concordance“), Finanzierung und Verbreitung bei 259 Studien, welche die Wirkung von Influenza-Impfungen einschätzen	Studien mit vollständiger oder teilweiser Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen werden in höherrangigen Zeitschriften publiziert und häufiger zitiert als Studien, die staatlich oder privat finanziert werden, was nicht durch die Qualität oder die Größe der Studie erklärt werden kann.
Kuriya et al. 2008 (e27)	Qualität von Pressemitteilungen zu Ergebnissen originärer Forschung der weltweit führenden 10 pharmazeutischen Unternehmen; veröffentlicht auf deren Website im Jahr 2005	Wesentliche Eckdaten der Studien werden in den Pressemitteilungen wiedergegeben, selten aber Limitationen der Studien (6 %). Bei 29 % keine Quantifizierung der Studienresultate. Bei 47 % wird ein Zitat eines Autors angegeben, dass häufig den Nutzen betont.
Kho et al. 2009 (e22)	Bestimmung der Rate von Vollpublikationen von 109 Abstracts zu 86 Studien über Rituximab bei Non-Hodgkin-Lymphomen, präsentiert auf dem Jahreskongress einer hämatologischen Fachgesellschaft zwischen 1997 und 2001; außerdem Bestimmung der Zeit bis zur Publikation und von Prädiktoren für diese Parameter	Die Publikationsrate der Abstracts betrug 52,3 %, die mediane Zeit bis zur Vollpublikation 1,4 Jahre. Zugehörigkeit von Autoren zu pharmazeutischen Unternehmen (OR = 4,60; 95%-KI 1,32–16,08) und Art der Präsentation waren unabhängige Prädiktoren für eine Vollpublikation. Prädiktoren für die Zeit bis zur Vollpublikation wurden nicht identifiziert.
Krzyzanowska et al. 2003 (e21)	Bestimmung von Faktoren, welche die Zeit bis zur Publikation beeinflussen bei 510 Abstracts zu großen RCT (≥ 200 Patienten) in der Onkologie; präsentiert bei einer Jahrestagung einer Fachgesellschaft zwischen 1989 und 1998	Studien mit Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen (74/510; 15 %) wurden schneller publiziert als Studien mit Finanzierung durch die Arbeitsgruppe (294/510: 58 %, davon 17 auch mit Unterstützung durch die pharmazeutische Unternehmen) oder ohne Angabe der Finanzierung (142/510: 28 %). Nach fünf Jahren waren 17 % der von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien, aber 27 % der durch die Arbeitsgruppe finanzierten bzw. 29 % der Studien ohne Angabe eines Sponsors nicht publiziert (p = 0,02).

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Lee et al. 2008 (e14)	Bestimmung des Publikationsstatus und der mit einer Publikation assoziierten Faktoren bei zwischen 1998 und 2000 bei der FDA neu zugelassenen Arzneimitteln	Von 909 Zulassungsstudien für 90 neu zugelassene Arzneimittel (89 durch pharmazeutische Unternehmen) waren nach fünf Jahren 43 % publiziert (394/909), von den „pivotal trials“ (entscheidende Studien) 76 % (257/340). Die Wahrscheinlichkeit publiziert zu werden war für Studien mit statistisch signifikanten Resultaten doppelt so hoch wie für Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen. Auch die Größe der Stichprobe war positiv mit der Wahrscheinlichkeit für eine Publikation assoziiert.
Melander et al. 2003 (e17)	Bedeutung von selektiven und multiplen Publikationen bei 42 RCT zu fünf SSRI, die zwischen 1983 und 1999 bei der schwedischen Zulassungsbehörde für die Marktzulassung eingereicht worden waren	Multiple Publikation: 21 Studien führten zu mindestens je zwei Publikationen, drei Studien führten zu fünf Publikationen. Selektive Publikation: eigenständige Publikation bei Studien mit signifikanten Ergebnissen häufiger. Viele Studien gaben günstigere „per-protocol“-Analyse statt „intention-to-treat“-Analyse an.
Rising et al. 2008 (e15)	Bestimmung der Publikationsrate von der FDA 2001–2002 vorliegenden Wirksamkeitsstudien (n = 164) und Vergleich mit korrespondierenden Publikationen	Im Jahr 2007 waren 78 % (128/164) der Studien publiziert, signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Studien mit günstigen Ergebnissen und aktiven Kontrollen. Publikationen hatten mehr positive Ergebnisse als Unterlagen der FDA, z. B. durch Hinzufügen oder Streichen von Ergebnissen und Änderungen der statistischen Signifikanz oder der Schlussfolgerungen.
Ross et al. 2009 (e24)	Um die Vollständigkeit von Registrierungen und das Ausmaß selektiver Publikationen zu prüfen, wurden Angaben in dem Register ClinicalTrials.gov mit zugehörigen Publikationen verglichen (Registrierung nach dem 31.12.1999, Ende der Studie bis zum 8. 6. 2007)	Insgesamt waren weniger als die Hälfte der untersuchten Studien publiziert (311/677; 46 %). Klinische Studien, die durch pharmazeutische Unternehmen finanziert wurden (144/357; 40 %), hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit publiziert zu werden als Studien, die weder durch pharmazeutische Unternehmen noch durch staatliche Unterstützung finanziert wurden (110/198; 56 %; p < 0,001), es bestand aber kein Unterschied zu staatlich finanzierten Studien (57/122; 47 %; p = 0,22).
Turner et al. 2008 (e16)	Selektive Publikation bei 74 Studien zu zwölf Antidepressiva, zugelassen zwischen 1987 und 2004; eingereicht bei amerikanischer Zulassungsbehörde	37/38 Studien mit positivem Ergebnis publiziert, 3/36 Studien mit negativem Ergebnis adäquat publiziert, bei 11 Studien negatives Ergebnis als positives dargestellt. Separate Metaanalysen der Daten, die der FDA vorlagen und der Daten, die publiziert worden waren, zeigten bei den publizierten Daten eine Zunahme der Effektstärke zwischen 11 % und 69 %, insgesamt im Mittel 32 %.
Vedula et al. 2009 (e18)	Analyse der Darstellung von Studienergebnissen durch Vergleich von internen Dokumenten des pharmazeutischen Herstellers und zugehörigen Publikationen von durch den Hersteller finanzierten Studien zu Gabapentin in Indikationen außerhalb der Zulassung („off-label“)	Bei 8 von 12 publizierten Studien unterschied sich der publizierte primäre Endpunkt von dem im Protokoll beschriebenen Endpunkt. Studien mit nichtsignifikanten Ergebnissen (p ≥ 0,05) für den im Protokoll definierten primären Endpunkt wurden entweder nicht vollständig oder mit verändertem primären Endpunkt publiziert. Von 21 in den Protokollen beschriebenen primären Endpunkten wurden sechs überhaupt nicht und vier als sekundäre Endpunkte publiziert. Von 28 in den Publikationen veröffentlichten primären Endpunkten waren 12 neu eingeführt.
von Elm et al. 2008 (e20)	Faktoren, die mit Publikation assoziiert sind, bei 451 Studienprotokollen und 233 zugehörigen Artikeln zu RCT; eingereicht bei schweizerischer Ethikkommission zwischen 1988 und 1998	Von pharmazeutischen Unternehmen unabhängige Finanzierung ist mit Publikation assoziiert (OR = 2,42; 95-%-KI 1,14–5,17), außerdem Multicenter-Status, internationale Zusammenarbeit und eine Fallzahl > 236.
Whittington et al. 2004 (e19)	Vergleich publizierter (fünf RCT) und unpublizierter Daten zu SSRI bei Kindern und Jugendlichen; Literaturrecherche bis 2003	Veröffentlichte Daten suggerieren bei einigen SSRI (Paroxetin, Sertralin) eine positive Nutzen-Schaden-Relation, bei Berücksichtigung unpublizierter Daten überwiegt Risiko (Ausnahme: Fluoxetin).
Einfluss auf Publikationsrechte und Hoheit über Studiendaten		
Gotsche et al. 2006 (e28)	Untersuchung der Publikationsrechte aller 44 von pharmazeutischen Unternehmen initiierten und publizierten RCT einer Region in Dänemark der Jahre 1994 bis 1995	Für Sponsor Recht auf Zugang zu Daten in 16/44 Protokollen, in weiteren 16 Recht auf Beendigung der Studie zu jedem Zeitpunkt und aus jedem Grund. Beschränkungen der Publikationsrechte in 40/44 Protokollen, in 22 Rechte für Sponsor über Daten, Freigabe des Manuskripts oder beides. Rechte des Sponsors mit einer Ausnahme nicht in Publikation vermerkt.
Henry et al. 2005 (e29)	Charakterisierung des Verhältnisses zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Fachärzten in Australien in Bezug auf Durchführung von Studien durch Fragebogenerhebung in den Jahren 2002 und 2003	Antworten von 823/2120 (39 %). Häufigste negative Erfahrung: vorzeitige Beendigung von Studien (114/823; 14 %), auch aus kommerziellen Gründen, außerdem Erstellung des Manuskriptentwurfs durch pharmazeutisches Unternehmen (100/823; 12 %), Studienergebnisse verzögert, verzerrt oder gar nicht publiziert. 21 % der an Forschungsvorhaben teilnehmenden Ärzte berichten ernste Mängel.

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Autorschaft von Publikationen – Ghostwriter und Gastautoren		
Gotzsche et al. 2007 (e4)	Untersuchung der Prävalenz und Art von Ghostwriting durch Vergleich von Protokoll und Publikation aller durch pharmazeutische Unternehmen initiierten Studien einer Region in Dänemark der Jahre 1994 bis 1995	Hinweise für die Mitarbeit von Ghostwritern bei 33 von insgesamt 44 Studien (75 %; 95%-KI 60–87 %). Bei 31 Publikationen (31/44; 70 %) statistische Auswertung von einem bei den Autoren nicht genannten Angestellten des pharmazeutischen Unternehmens durchgeführt.
Ross et al. 2008 (e5)	Beschreibung der Arten und des Ausmaßes von Ghostwriting und Gastautorschaft im Fall von Rofecoxib durch Prüfung von Publikationen und von internen Dokumenten des pharmazeutischen Unternehmens, die im Rahmen von Gerichtsprozessen zugänglich gemacht worden waren	Manuskripte für Publikationen klinischer Studien und Übersichtsarbeiten wurden durch Mitarbeiter des Unternehmens und/oder Auftragsunternehmen erstellt, dann wurden bezahlte Gastautoren rekrutiert, die häufig an die erste oder zweite Stelle der Autorenliste gesetzt wurden. In 22 von 24 (92 %) Publikationen zu klinischen Studien wurde Unterstützung durch pharmazeutisches Unternehmen erwähnt, bei Übersichtsartikeln aber nur in 36 von 72 (50 %).

ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors; RCT, randomisierte kontrollierte Studien; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; SSRI, selektive Rückaufnahme-Inhibitoren; FDA, Food and Drug Administration