

Artikel aus der Serie «Zusammenarbeit Ärzteschaft–Industrie»

# Klinische Forschung zwischen Industrie und Ärzteschaft\*

Reto Obrist<sup>a</sup>, Jérôme Biollaz<sup>b</sup>

a Prof. Reto Obrist, ehem. Chefarzt-Direktor des Dept. Onkologie des Kantons Wallis

b Prof. Jérôme Biollaz, Division de Pharmacologie Clinique, CHUV, Lausanne

Industriegesponserte klinische Forschung trägt zum medizinischen Fortschritt bei, zur Vermehrung unserer Kenntnisse und zur Entwicklung neuer Medikamente. Allerdings gibt es potentiell zahlreiche Interessenkonflikte für die forschenden Ärzte und ihre Institutionen. Bekannt gewordene Missbräuche zeigen, welche negativen Auswirkungen auf die Forschungsqualität dies haben kann, mit Folgen für Patienten und Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen und – vielleicht am wichtigsten – für die ethische Integrität und Glaubwürdigkeit der gesamten klinischen Forschung.

Dieser Artikel versucht zu zeigen, wie diese Probleme (mindestens teilweise) mit Hilfe der 2006 publizierten Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) angegangen werden können [1]. Relevante Problempunkte werden durch Hinweise auf publizierte Studien illustriert. Meist wird auf die Pharmaindustrie Bezug genommen, Analoges gilt jedoch auch für das Verhältnis zu anderen Industrien (z. B. «medical devices»).

## Zur Datenlage

Es besteht eine Fülle von Belegen für den grossen Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die klinische Forschung. Stellungnahmen amerikanischer und britischer Gesellschaften und Behörden unterstreichen, dass es sich um ein generelles Problem handelt, welches die Glaubwürdigkeit der klinischen Forschung in Frage stellt [2–5].

Gegen 80% der klinischen Studien werden von der Industrie gesponsert. Mehrere Metaanalysen belegen in solchen Studien eine Verzerrung der Resultate («Bias») zugunsten der Substanz des Sponsors [6–8]. Angestellte des Sponsors als Ko-Autoren, öfter noch als heimliche Mitverfasser, deren Namen nicht als Autorennamen erscheinen, sind ein Teil des Problems [9,10]. Die Resultate pharmako-ökonomischer Modellstudien, welche für die Registrierung oder die Preisgestaltung verwendet werden, scheinen besonders beeinflussbar [11]. Die Durchführung einer Studie kann durch – manchmal minimale – Veränderungen zugunsten der Testsubstanz oder zuungunsten der Vergleichssubstanz bezüglich Wirksamkeit oder Nebenwirkungen beeinflusst werden [12].

Unabhängig von der Industrie finanzierte Metaanalysen sind im direkten Vergleich von besserer Qualität als industriefinanzierte und zeigen weniger solche Verzerrungen. So finden sich in 40% der industri-

ellen Studien Vorteile für die Testsubstanz, gegenüber 20% in den anderen [13, 14]. Manchmal gelingt es, Eingriffe zur «Verbesserung» der Resultate durch einen Vergleich des Studienprotokolls mit der endgültigen Publikation aufzudecken. Zum Beispiel waren nur 11 von 62 analysierten Paaren identisch, in den anderen fanden sich Veränderungen zugunsten der Studien-substanz [15–17].

Kongress-Abstracts berichten oft von signifikanten relativen Risiken und «odds ratios», obwohl diese vorläufigen Berechnungen oft falsch sind. Solche Resultate sollten nie ohne Konsultation der definitiven Publikation akzeptiert werden [18]. Manchmal finden sich selektive Darstellungen günstiger Resultate oder gar falsche Schlussfolgerungen in eingereichten Registrierungs-Unterlagen [19]. Schliesslich stellen Publikations-Biases ein grösseres Problem für die Praxis der Evidence Based Medicine (EBM) dar. So wurden z. B. in der Schweiz lediglich 52% der von der Bernischen Ethikkommission genehmigten Studien publiziert. Die Gründe für die Nicht-Publikation der Hälfte der Studien, die Mehrzahl davon industriegesponsert, ist leider unbekannt [20].

## Die Richtlinien

### 1. Klinische Versuche werden nach «Good Clinical Practice» (GCP) durchgeführt.

Das Ziel der GCP ist – basierend auf der Deklaration von Helsinki, – erstens den Schutz der Teilnehmer einer klinischen Studie (Rechte, Sicherheit, Wohlbe-finden) und zweitens die Glaubwürdigkeit der Resultate sicherzustellen [21]. Die GCP-Richtlinien setzen für Forscher, Ethikkommissionen und Industrie verbindliche Leitplanken. Das schweizerische Heilmittelgesetz bezieht sich auf sie, und sie haben auch das aktuell diskutierte Humanforschungsgesetz beeinflusst. Die Überwachung der Forschungsprojekte ist Aufgabe der Ethikkommissionen und von Swissmedic; diese widmen sich vor allem der initialen Evaluation der eingereichten Protokolle, wesentlich weniger bis gar nicht jedoch der Durchführung und der Auswertung (Schlussrapport, Publikation) von Studien.

### 2. Institutionen, die klinische Forschung betreiben, evaluieren regelmässig deren Qualität.

Wie gezeigt, finden sich in der Literatur multiple und systematische Verzerrungen in der Durchführung

\* Dieser Beitrag in der Serie «Zusammenarbeit Ärzteschaft–Industrie» widerspiegelt die persönliche Meinung von Mitgliedern der Beratenden Kommission und ist nicht als offizielle Stellungnahme der Kommission oder der SAMW selbst zu verstehen.

Korrespondenz:  
Prof. Reto Obrist  
Direktor Oncosuisse  
Route des Lacs 33  
CH-3960 Sierre

obrist.reto@bluewin.ch

klinischer Studien. Die Evaluation ihrer Qualität ist komplex und schwierig; sie verlangt nicht nur eine grosse Expertise, sondern auch beträchtliche Ressourcen, welche wohl über die Möglichkeiten vieler Institutionen hinausgehen.

Das «Institute of Medicine» der amerikanischen Akademien schlägt deshalb nicht nur eine Überwachung der Qualität, sondern auch die Einrichtung von institutionellen Kommissionen zur Regelung von Interessenkonflikten vor. Institutionen (Fakultäten/Spitäler), in welchen klinische Studien durchgeführt werden, sollen Richtlinien für die Regelung von Interessenkonflikten erstellen und – vor allem – ihre Einhaltung überwachen. Diese Aktivitäten sollten aktiv von den Überwachungsinstanzen gefördert werden [2].

### **3. Alle klinischen Versuche werden in einem zentralen Register erfasst.**

Auch diese Massnahme wird für das Humanforschungsgesetz vorgeschlagen. Eines der Ziele ist die Entdeckung von nicht publizierten Studien bzw. der selektiven Publikation von günstigen Resultaten («publication bias») [22]. Dieselbe Massnahme wurde auch von den grossen wissenschaftlichen Zeitschriften ergriffen, welche die Registrierung einer klinischen Studie in einer Datenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) zur Voraussetzung machen, um deren Publikation überhaupt in Erwägung zu ziehen. Wegen der erwähnten Divergenzen zwischen Studienprotokoll und Publikation ist eine einfache Registrierung wahrscheinlich ungenügend, und nur die Veröffentlichung aller Schlüsselemente eines Protokolls, das in einer solchen Datenbank enthalten ist, dürfte die verfolgten Ziele erreichen.

### **4. Der verantwortliche Prüfer und seine Mitarbeiter haben kein finanzielles Interesse am Versuch oder an dessen Ergebnis.**

Dieser Punkt kann nur überprüft werden, wenn eine komplette Transparenz der finanziellen Verhältnisse existiert und diese Verhältnisse vertraglich geregelt werden (siehe nächster Punkt). Unabhängig von der Wichtigkeit, welche Patienten dieser Transparenz beimessen – Thema eines kürzlich erschienenen Editorials des *New England Journal of Medicine* – scheint sie zur Wahrung der ethischen Integrität der Forschung und ihrer Wahrnehmung in der Öffentlichkeit notwendig [23].

### **5. Die Durchführung und Finanzierung von Versuchen werden vertraglich geregelt.**

Dieser und der folgende Punkt fordern eine klare Definition des Verhältnisses zwischen Sponsor und Forscher («investigator»). Dies betrifft vor allem die Finanzflüsse, welche von den persönlichen Interessen des Forschers getrennt werden müssen. Leider sind die ebenfalls vorhandenen finanziellen Interessen der beteiligten Institutionen bis jetzt nicht ernsthaft diskutiert worden. Der Vertrag muss der Ethikkommission vorgelegt werden und sollte nicht nur finanzielle,

sondern alle für die Durchführung der Studie relevanten Punkte enthalten, um eventuell vorhandene Stillschweige-Vereinbarungen («gag-clauses») entdecken und vermeiden zu können; solche haben es in der Vergangenheit oft ermöglicht, für das Produkt ungünstige Daten unter Verschluss zu halten.

### **6. Die Bezahlung der Versuche geht an institutionelle Drittmittelkonten.**

Kurz: keine schwarzen Kassen und keine individuellen Geschäfte, jedoch adäquate Bezahlung für geleistete Dienste.

### **7. Die Durchführung klinischer Versuche und der Einkauf von Produkten des Sponsors sind voneinander unabhängig.**

Ärzte, welche an klinischen Studien beteiligt sind, kennen in der Regel die geprüfte Substanz am besten; manchmal haben sie damit schon mehrjährige Erfahrung, lange vor der Registrierung durch Swissmedic. Sie werden deshalb auch von den Medikamentenkommissionen der Spitäler konsultiert. Ihre Expertise ist äusserst nützlich, sollte aber nicht allein die Einkaufspolitik eines Spitals bezüglich einer Substanz diktieren. Diese Forscher sollten ihre Meinung äussern und sich gleichzeitig hüten, ihren Standpunkt aufzudrängen.

### **8. Bei der Publikation und Präsentation von Ergebnissen eines Versuchs ist dessen Finanzierung offenzulegen.**

Die grosse Mehrzahl der wissenschaftlichen Zeitschriften fordert diese Offenlegung. Aber damit diese Deklaration einen Wert hat, sollte sie in leicht und gratis zugänglichen Datenbanken verfügbar sein und die Herausgeber medizinischer Zeitschriften sollten ihr Fehlen nicht akzeptieren.

### **9. Die Interpretation der Ergebnisse eines Versuchs muss von den Interessen des Sponsors unabhängig sein.**

Die Interessen des Sponsors sind in der klinischen Forschung omnipräsent, ihre Kontrolle ist deshalb sehr schwierig. Die einzige wirksame Massnahme wäre eine industrieunabhängige, neutrale Finanzierung für Studien, welche aus wissenschaftlichen oder Public-Health-Gründen essentiell sind. Das Ungleichgewicht könnte so etwas korrigiert und der Bias minimalisiert werden. Aktuell fehlen allerdings in der Schweiz weitgehend die Gelder für die Finanzierung solcher Studien.

### **10. Forscher wirken nicht mit beim Marketing von Produkten, an deren Prüfung sie beteiligt waren.**

Die Teilnahme an «advisory boards» mag gerechtfertigt sein, solange sie nicht Tarnveranstaltungen für das Marketing darstellen. Hingegen scheinen Einladungen oder Erwähnungen als «opinion leaders» problematisch, weil hier sogar die Pharmaindustrie von klar kommerziellen Zielsetzungen spricht [24].

Im Bereich der Fortbildung scheint eine gewisse Form von Korruption («beeinflusste» Fortbildungsanlässe, von illustren Namen fälschlich gezeichnete Artikel, «beeinflusste» therapeutische Guidelines) alltäglich zu sein.

### Schlussfolgerungen

Das Ziel dieses Beitrages besteht darin, die Ärzteschaft für die Einflüsse der pharmazeutischen Industrie auf Forschungsergebnisse zu sensibilisieren. Es ist Aufgabe der Forscher, über die Integrität der klinischen Forschung zu wachen, und Aufgabe der Universitäten und Spitäler, diesen Bereich zu reglementieren. Nur so lassen sich (unter politischem Druck) noch restriktivere Gesetze vermeiden, welche die jetzt schon extrem kostspielige klinische Forschung noch weiter verteuern würden. Die zahlreichen, auch in den Medien wiedergegebenen Skandale und die wissenschaftlichen Studien über das Verhalten der Forscher müssen die «Konsumenten» der klinischen Forschungsergebnisse sensibilisieren: die praktischen Ärzte, die Lehrer an Fakultäten und an Fortbildungsveranstaltungen, die Öffentlichkeit und nicht zuletzt die Medien. Die Verwendung von klinischen Studienergebnissen zu Marketingzwecken wird weitergehen. An uns ist es, diese Resultate und deren Darstellung kritisch zu analysieren, um ihren wahren wissenschaftlichen Wert zu erkennen. Die Richtlinien der Akademie sind dabei ein nützliches Hilfsmittel.

### Literatur

- 1 SAMW. Richtlinien «Zusammenarbeit Ärzteschaft-Industrie». Available at: <http://www.samw.ch/fr/Ethique/Corps-medical-Industrie.html>.
- 2 Steinbrook R. Controlling conflict of interest – proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2160-2163.
- 3 House of Commons. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Available at: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/.../42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/.../42.pdf).
- 4 Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005;330(7496):855-856.
- 5 Rothman DJ, McDonald WJ, Berkowitz CD, u. a. Professional medical associations and their relationships with industry: a proposal for controlling conflict of interest. *JAMA*. 2009;301(13):1367-1372.
- 6 Winther FO, Hole OP, Nitter-Hauge S. An analysis of the clinical development of drugs in Norway for the years 2000 and 2004: the influence of the pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(10):909-12.
- 7 Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, u. a. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials*. 2004;25(6):598-612.
- 8 Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003;290(7):921-928.
- 9 Buchkowsky SS, Jewesson PJ. Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):579-85.
- 10 Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, u. a. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4(1):e19.
- 11 Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2003;183:498-506.
- 12 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004707.
- 13 Jørgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurschou A, Gøtzsche PC. Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: differences in methodological quality and conclusions. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:60.
- 14 Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333(7572):782.
- 15 Chan A, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ*. 2008;337:a2299.
- 16 Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, u. a. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):847-57.
- 17 Pildal J, Chan A, Hróbjartsson A, u. a. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7499):1049.
- 18 Gøtzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. *BMJ*. 2006;333(7561):231-234.
- 19 Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom*. 73(1):10-6.
- 20 von Elm E, Röllin A, Blümle A, u. a. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. 2008;138(13-14):197-203.
- 21 EMEA (CPMP/ICH/135/95). Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonized Tripartite Guideline.
- 22 Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2009;302(9):977-984.
- 23 Weinfurt K.P. NEJM – Disclosure of Financial Relationships to Participants in Clinical Research. 2009. Available at: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/361/9/916>.
- 24 Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? *BMJ*. 2008;336(7658):1402-1403.