

Vier Schritte zu mehr Transparenz in der klinischen Forschung

Man kann davon ausgehen, dass 30–50% aller publizierten klinischen Studien Inkonsistenzen zwischen Studienplanung und Ergebnispräsentation aufweisen. Was wurde dagegen bereits unternommen, wo sind Schwachstellen bisheriger Massnahmen, welche zukünftigen Optionen stehen zur Diskussion?

Peter Kleist

Werden einzelne Studien gar nicht oder nur selektiv publiziert, führt dies zu einem Publikationsbias, d. h. zu einer systematischen Verzerrung der Datenlage. Positive und statistisch signifikante Resultate erhalten ein Übergewicht und verfälschen die Ergebnisse von systematischen Bewertungen des Nutzen/Risiko- bzw. Kosten/Nutzen-Verhältnisses medizinischer Interventionen [1]*. Dieser Bias ist kein akademisches Problem – letztendlich sind es die Patienten, die Schaden erleiden und eventuell sogar mit ihrem Leben dafür bezahlen müssen [2].

Seit mehr als einem Vierteljahrhundert sind wir uns der Probleme eines Publikationsbias in einem ansteigenden Mass bewusst. Und dennoch wird auch

was generell bekannt und eine der Ursachen für die höhere Rate an Studien mit einem positiven Ausgang ist, dafür scheint die Qualität der Berichterstattung bei diesen Studien sogar eher besser zu sein [3–5, 11]. Darüber hinaus tragen auch die medizinischen Fachzeitschriften eine Mitverantwortung an den bestehenden Missständen.

Wir sind also auch im Jahr 2013 weit davon entfernt, die mit einem Publikationsbias verbundenen Probleme im Griff zu haben. Dieser Beitrag soll aufzeigen, was bereits unternommen wurde, wo die Schwachstellen der bisherigen Massnahmen liegen und welche zukünftigen Optionen zur Diskussion stehen.

Der mögliche Vergleich publizierter Ergebnisse mit den Angaben im Studienregister hält nicht alle Forscher von selektiver Berichterstattung ab.

Interessenverbindung

Der Autor ist Angestellter eines Pharmazeutischen Unternehmens. Der Beitrag ist Ausdruck seiner persönlichen Meinung und spiegelt nicht zwangsläufig die Position des Unternehmens oder der pharmazeutischen Industrie wider.

* Die Literaturangaben finden sich im Internet unter www.saez.ch → Aktuelle Nummer oder → Archiv → 2013 → 12.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
[peter.m.kleist\[at\]gsk.com](mailto:peter.m.kleist[at]gsk.com)

heute noch fast die Hälfte der durchgeführten klinischen Studien nicht publiziert [3–5]. Wenn Studien mit nicht-signifikantem Ausgang überhaupt veröffentlicht werden, dann oftmals mit erheblicher Verzögerung [6] und Schönfärberei der Resultate [7, 8]. Generell kann man davon ausgehen, dass 30–50% aller publizierten klinischen Studien Inkonsistenzen zwischen Studienplanung und Ergebnispräsentation aufweisen, vor allem in Bezug auf eine selektive Darstellung oder unkorrekte Wertzuweisung der untersuchten Endpunkte [6, 9, 10].

Stehen ein Publikationsbias und mangelnde Datentransparenz zur Diskussion, ist die pharmazeutische Industrie oft im Fokus der Kritik. Diese tut gut daran, sich berechtigter Kritik konstruktiv zu stellen. Es geht aber nicht allein um die Industrie, denn industriegesponserte und akademisch gesponserte Studien unterscheiden sich in diesem Zusammenhang weniger, als man üblicherweise annimmt. Studien mit einem kommerziellen Sponsor werden eher mit Verzögerung (oder eher nicht) veröffentlicht –

Schritt 1: Öffentlich zugängliche Register für klinische Studien

Es waren die führenden biomedizinischen Fachzeitschriften, die im Jahr 2004 einen Paradigmenwechsel zu mehr Transparenz in der klinischen Forschung einleiteten [12, 13]. Publikationsmanuskripte sollten nur noch dann angenommen werden, wenn die Studie zuvor in einem öffentlichen Register erfasst wurde. Daraufhin stieg im Folgejahr die Anzahl der registrierten Studien exponentiell an [14]. Die Erfassung der Kernaspekte des Studienprotokolls sollte Druck in Richtung einer späteren, vollständigen und korrekten Publikation der Daten erzeugen. Dennoch hat die Verpflichtung zur Studienregistrierung die Publikationsrate bis heute nicht massgeblich steigern können [5]. Auch scheint die ungeschminkte Datenwiedergabe eine Illusion zu sein – die Möglichkeit, die publizierten Ergebnisse mit den Angaben im Studienregister vergleichen zu können, hält etwa ein Drittel der Forscher nicht von einer selektiven oder inkonsistenten Berichterstattung ab [10, 11]. Die Publikations-

standards sind durch die vorgängige Registrierung somit auch nicht wesentlich besser geworden. Ausserdem stellt sich die Frage, warum die Manuskripte von gar nicht oder abweichend registrierten Studien selbst von den weltweit führenden Journalen überhaupt zur Publikation angenommen werden [10]. Neben Mängeln im Peer-Review-Verfahren ist nicht auszuschliessen, dass Interessenkonflikte eine Rolle spielen: Die Veröffentlichung einer Arzneimittelstudie mit einer hohen Auflage von Sonderdrucken, nur um ein Beispiel zu nennen, dient nicht nur dem Sponsor einer Studie, sondern ist auch für eine Zeitschrift einkommenssteigernd und wirkt sich günstig auf den Impact Factor aus [15].

Die unzureichende Qualitätskontrolle der Registereinträge leistet zudem unspezifischen oder fehlenden Angaben Vorschub; ein Beispiel dafür ist das Verschleiern des Studiendesigns, wenn das Ziel einer Studie im Nachweis der Nichtunterlegenheit einer Massnahme besteht [16]. Insbesondere akademische Forscher zeigen eine limitierte Bereitschaft zur vollständigen Offenlegung protokollbezogener Informationen [17].

Studienregister bleiben dennoch ein wesentliches Element der Forschungstransparenz. Was heute fehlt sind Massnahmen zur Erhöhung der Durchschlagskraft, um die Studienregistrierung nicht zu einer «Alibiübung» verkommen zu lassen. Fachzeitschriften sollten – gemäss ihren eigenen Zielvorgaben – konsequenter auf die Registereinträge der ihnen vorgelegten Studien achten. Darüber hinaus spricht Vieles für eine restriktive gesetzliche Regulierung, um die bis anhin fehlende Basis für eine externe Kontrolle der Registrierung und für eine Sanktionierung bei Fehlverhalten zu legen [18]. Dieser Anspruch

wird in der Schweiz mit dem im kommenden Jahr in Kraft tretenden Humanforschungsgesetz verwirklicht werden. Aus dem bisher Gesagten geht jedoch auch klar hervor, dass Studienregister allein nicht ausreichen, um die klinische Forschung ausreichend transparent zu machen.

Schritt 2: Veröffentlichung der Studienprotokolle

Bereits 1999 erging ein Aufruf an die biomedizinischen Fachzeitschriften, die vollständigen Protokolle klinischer Studien zu veröffentlichen [19]. Neben einem höheren Ausmass an Transparenz würde auch der Peer Review aufgewertet und die Möglichkeit einer offenen Kommentierung durch die Leserschaft eröffnet [20]. Von den führenden Zeitschriften wird davon jedoch noch nicht ausreichend Gebrauch gemacht; als positive Beispiele sind das *British Medical Journal* und *The Lancet* zu nennen. Anspruchsvollen und um Wissenschaftsintegrität bemühten Open Access Zeitschriften bietet sich die Chance, diese Lücke zu schliessen – und dabei auch einen stärkeren Fokus auf die methodologische Qualität der Forschung zu legen anstatt sich nur von «Impact-Überlegungen» steuern zu lassen [21]. Entsprechend fände man hier auch eine Plattform für die Publikation von qualitativ guten Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen.

Schritt 3: Bereitstellung der Studienberichte einschliesslich der Rohdaten

Mit seiner Ankündigung Ende Oktober letzten Jahres könnte das *British Medical Journal* erneut einen Paradigmenwechsel in Richtung einer grösseren Forschungstransparenz einleiten: Publikationsmanuskripte werden seit Januar 2013 nur noch dann angenommen, wenn die Autoren zuvor versichert haben, ihre Originaldaten zu deren Überprüfung oder für eine weitere Forschungstätigkeit zur Verfügung zu stellen [22]. Folgen weitere Zeitschriften diesem Beispiel – bisher nämlich übt sich das Internationale Komitee der Herausgeber medizinischer Zeitschriften (ICMJE) noch in vornehmer Zurückhaltung – wäre einem taktischen «Unter Verschluss halten» von Daten [23, 24] ein absehbares Ende beschieden.

Es wäre wünschenswert, wenn sich auch die Industrie aus eigenem Antrieb dieser Initiative anschliessen würde. GlaxoSmithKline hat als erstes pharmazeutisches Unternehmen Ende letzten Jahres verlauten lassen, auf Basis einer wissenschaftlich legitimierten Anfrage Zugriff auf die Rohdaten ihrer klinischen Studien zu ermöglichen [25]. Nach Auffassung der Firma beinhaltet die wissenschaftliche Legitimation eine begründete Fragestellung, ein Forschungsprotokoll sowie die Zusage der späteren Veröffentlichung [22]. Andere Pharmaunternehmen sollten diesem Beispiel folgen, um in der Branche moralischen Druck zu bedingungsloser Offenlegung von arzneimittelbezogenen Daten aufzubauen.



Etliche Schritte müssen noch zurückgelegt werden, um mehr Transparenz im Umgang mit klinischen Studien zu erreichen.

Nicht zuletzt sind auch die Arzneimittelbehörden zunehmend unter Druck geraten, um nach der Zulassung eines Arzneimittels die Daten der ihnen vorliegenden Studien zu publizieren [26–28]. Das öffentliche Interesse an vollständiger Offenlegung von Studiendaten darf durch ein kommerziell motiviertes Interesse an Zugangsbeschränkungen nicht in den Hintergrund gedrängt werden [28]. Die europäische

Fachzeitschriften sollten konsequenter auf die Register- einträge der ihnen vorgelegten Studien achten.

Arzneimittelagentur hat zu Beginn des vergangenen Jahres ihre grundsätzliche Bereitschaft zu mehr Transparenz signalisiert [29] und vor kurzem angekündigt, Studiendaten ab Januar 2014 proaktiv auf einem Datenportal öffentlich zugänglich zu machen [30]. Bis dahin seien noch praktische Fragen zu klären, z. B. bezüglich der Gewährleistung des Patientendatenschutzes und der einer guten Analysepraxis – Fragen, die ebenfalls für die Fachzeitschriften relevant sind [31, 32]. Schliesslich, und das muss einschränkend gesagt werden, kann auch eine Re-Analyse von Daten durch niedere Motive getrieben sein; es gibt auch keine zwingenden Gründe für die Annahme, dass eine Zweitauswertung von Daten besser ist als die zuerst vorgenommene [29].

Schritt 4: Verpflichtung zur Veröffentlichung aller klinischer Studien

Mit den bisher genannten Massnahmen ist jedoch nicht sicherzustellen, dass tatsächlich alle durchgeführten klinischen Studien korrekt veröffentlicht werden. Zwar würde heute niemand das ethische Mandat zur vollständigen Publikation in Frage stellen; und dennoch haben bisher alle Versuche zur Selbstregulierung weitgehend versagt, nicht zuletzt wegen überlappender Sekundärinteressen der am Publikationsprozess beteiligten Parteien. Vergleichbar mit der gesetzlichen Verpflichtung zur Studienregistrierung bedarf es meiner Ansicht nach auch einer gesetzlichen Pflicht zur Veröffentlichung der Studienergebnisse. Nur diese gewährleistet eine ausreichende externe Qualitätskontrolle und Strafmassnahmen bei Zuwiderhandlung. In den USA ist man den meisten anderen Ländern einen deutlichen Schritt voraus: Hier müssen bereits seit Jahren und innerhalb eng gesetzter Fristen die schwerwiegenden Nebenwirkungen der untersuchten Arzneimittel und die wichtigsten Resultate der Studien veröffentlicht werden, wofür eigene neue Datenbanken eingerichtet wurden [33–35].

Vier Schlussbemerkungen

1. Der Publikationsbias und die Forderung nach mehr Transparenz betrifft nicht nur die Indus-

trie, sondern auch akademische Forscher, Fachzeitschriften und die Arzneimittelbehörden. Das zugrundeliegende Problem sind falsche Anreize in unserem Wissenschaftssystem.

2. Versuche zur Selbstregulierung sind eingeschränkt wirksam: erstens, weil sie in der Regel Interessenkonflikte unzureichend thematisieren; zweitens weil sie Interaktionen mit anderen Gruppen zu wenig berücksichtigen und somit relevante Interessenüberschneidungen ausblenden; und drittens, weil Selbstregulierung häufig nur durch äusseren Druck zustande kommt und nicht intrinsisch motiviert ist.
3. Gesetzliche Regulierungen sind dagegen ungleich wirksamer und führen auch schneller zum gewünschten Erfolg.
4. Legale Massnahmen entbinden uns jedoch nicht von einem Umdenken, sondern sollten uns vielmehr dort hinführen. Transparenz ist von allen am Publikationsprozess Beteiligten als berechtigter moralischer Anspruch von Studienteilnehmern, Patienten, Forschern, Sponsoren, Ärzten, Autoren von Richtlinien und Versicherern zu verstehen. Erst wenn dieser moralische Anspruch als etwas Selbstverständliches angesehen wird, kommt einer gesetzlichen Regulierung wieder nur eine zweitrangige Bedeutung zu.

Aktuelle Entwicklungen

Kurz vor Drucklegung dieses Artikels hat GlaxoSmithKline seine Zusage sogar noch erweitert: Über das seit einigen Jahren bestehende, firmeneigene Studienregister sollen die Abschlussberichte aller durchgeführten klinischen Studien – nicht nur die Zusammenfassungen – öffentlich zugänglich gemacht werden. Voraussetzung ist, dass ein Arzneimittel eine Marktzulassung erhalten hat bzw. die Entwicklung eines Arzneimittels abgebrochen worden ist und die Studie zuvor in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wurde (um mit einer vorzeitigen Offenlegung der Daten die Publikation in einem hochrangigen Journal nicht zu gefährden). Die Zusage der Firma gilt rückwirkend bis zum Jahr 2000 (dem Jahr der Firmengründung) [36]. Auch wenn nicht alle Fragen beantwortet sind – z. B. was geschieht mit Studien, die bisher nicht veröffentlicht wurden? – hat die Firma einen neuen Standard gesetzt und gezeigt, was in der Industrie grundsätzlich möglich ist. Andere Pharmaunternehmen stehen nun unter Druck, dem Beispiel von GlaxoSmithKline Folge zu leisten; sie werden es zumindest gut begründen müssen, wenn sie es nicht tun.

Mit dieser neuesten Entwicklung muss ich meine Schlussfolgerungen etwas relativieren: Vielleicht braucht es tatsächlich nicht immer gesetzliche Regelungen, da auch individuelle Initiativen und ein moralischer Gruppendruck einiges bewirken könnten.

Literatur

- 1 Hart B, Lundh A, Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: re-analysis of meta-analyses. *BMJ* 2012; 344: d7202.
- 2 Tonks A. A clinical trials register for Europe. *BMJ* 2002; 325: 1314-5.
- 3 Blümle A, Antes G, Schumacher M, et al. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *J Med Ethics* 2008; 34: e20.
- 4 von Elm E, Röllin A, Blümle A, et al. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 197-203.
- 5 Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, et al. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* 2009; 6: e1000144.
- 6 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.
- 7 Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 2010; 303: 2058-64.
- 8 Hopewell S, Loudon C, Clarke MJ, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: MR000006.
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. Comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
- 10 Mathieu S, Boutron I, Moher D, et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009; 302: 977-84.
- 11 Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med* 2010; 153: 158-66.
- 12 Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292: 1363.
- 13 Rennie D. Trial registration. *JAMA* 2004; 292: 1359-62.
- 14 Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005; 353: 2779-87.
- 14 Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomized trials on Journal Impact Factors and revenue – cohort study. *PLoS Med* 2010; 7: e1000354.
- 16 Dekkers OM, Soonawala D, Vandenbroucke JP, Egger M. Reporting of noninferiority trials was incomplete in trial registries. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1034-8.
- 17 Scherer M, Trelle S. Opinions on registering trial details: a survey of academic researchers. *BMC Health Services Research* 2008; 8: 18.
- 18 Strech D. Zur Ethik einer restriktiven Regulierung der Studienregistrierung. *Ethik Med* 2011; 23: 177-89.
- 19 Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999; 353: 490-3.
- 20 Godlee F. Publishing study protocols: making them visible will improve registration, reporting and recruitment. *BMC News and Views* 2001; 2:4.
- 21 Altman DG, Hrynaskiewicz I, Furberg CD, et al. Five years of Trials. *Trials* 2011; 12: 248.
- 22 Godlee F. Clinical trial data for all drugs in current use. *BMJ* 2012; 345: e7304.
- 23 Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. Finding studies on reboxetine: a tale of hide and seek. *BMJ* 2010; 341: c4942.
- 24 Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med* 2012; 9: e1001201.
- 25 Coombes R. GlaxoSmithKline grants researchers access to clinical trial data. *BMJ* 2012; 345: e6909.
- 26 Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009; 338: 804-6.
- 27 Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011; 342: d2686.
- 28 Strech D, Littmann J. Lack of proportionality. Seven specifications of public interest that override post-approval commercial interests on limited access to clinical data. *Trials* 2012; 13: 100.
- 29 Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, et al. Open clinical trial data for all? A view from regulators. *PLoS Med* 2012; 9: e1001202.
- 30 European Medicines Agency. Workshop on access to clinical-trial data and transparency kicks off process towards proactive publication of data. Press release, 23 November 2012. www.ema.europa.eu.
- 31 Hrynaskiewicz I, Altman DG. Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. *Trials* 2009; 10:17
- 32 Hrynaskiewicz I, Norton ML, Vickers AJ, Altman DG. Preparing raw clinical data for publication: guidance for journal editors, authors, and peer reviewers. *BMJ* 2010; 340: c181.
- 33 Wood AJJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2009; 360: 824-30.
- 34 Rose PA. The emergence and growth of clinical trial information transparency. *Drug Information Journal* 2010; 44: 227-32.
- 35 Drazen JM. Transparency for clinical trials – the TEST act. *N Engl J Med* 2012; 367: 863-4.
- 36 GlaxoSmithKline to publish clinical trial data. GSK becomes first major pharmaceutical company to commit to publishing the results of all its drug trials. *The Guardian*, February 5th, 2013.