

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig



Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

des Universitätsklinikums Mainz



**KLINIKUM**

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## **Der Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die wissenschaftlichen Ergebnisse und die Publikation von Arzneimittelstudien**

Expertise

## 1 Einleitung

Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass von der pharmazeutischen Industrie finanzierte klinische Studien zu Arzneimitteln im Vergleich zu unabhängig von der Industrie durchgeführten Studien häufiger ein für den Wirkstoff des pharmazeutischen Unternehmers günstiges Ergebnis haben (1–4). Außerdem wurden unterschiedliche Methoden der Einflussnahme identifiziert, durch welche pharmazeutische Hersteller auf das Studienprotokoll und die Durchführung von Arzneimittelstudien sowie die Interpretation und die Publikation der Studienergebnisse einwirken (1;3;5;6).

Die „Beeinflussung des Ordnungsverhaltens durch die Pharmaindustrie“ wurde auch in einem Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen analysiert (7). Es stellt fest, dass „bei der Veröffentlichung der Ergebnisse von Arzneimittelstudien...die Tendenz zur selektiven Publikation positiver Studienergebnisse“ besteht. Dies gelte „insbesondere für industriegesponserte Untersuchungen“.

In einem Untersuchungsbericht des Gesundheitsausschusses des britischen Parlaments, der u. a. auf zahlreichen Expertenbefragungen beruht, wird die Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie auf das Gesundheitswesen noch detaillierter beschrieben (8). In dem Bericht wird dargestellt, dass die pharmazeutische Industrie jede Ebene der Gesundheitsversorgung beeinflusst, angefangen von der Entwicklung von Arzneimitteln über die Werbung für Arzneimittel bei Ärzten und Patienten bis hin zur Erstellung klinischer Leitlinien und der Verschreibung von Arzneimitteln. Es wird von Anschuldigungen berichtet, dass klinische Studien mit einem Studienprotokoll initiiert wurden, welches das neue Arzneimittel im besten Licht erscheinen lassen sollte. Ebenso wurde über die Unterdrückung von Studienresultaten, selektiven Publikationen und Ghostwriting berichtet und erläutert, dass das Unterdrücken negativer Studienergebnisse zu einer verzerrten Bewertung des entsprechenden Arzneimittels führt. Da medizinische Leitlinien auf publizierten Daten basieren, können keine korrekten Empfehlungen erstellt werden, wenn nicht alle, einschließlich der negativen Studienergebnisse veröffentlicht werden.

Um das Ausmaß und die Bedeutung finanzieller Verbindungen in der biomedizinischen Forschung zwischen Unternehmen auf der einen Seite und akademischen Institutionen und Wissenschaftlern auf der anderen Seite zu analysieren, untersuchten Bekelman et al. 37 Studien mit quantitativen Ergebnissen zu diesem Thema (9). Die in einer systematischen Übersichtsarbeit publizierten Ergebnisse dieser Untersuchung verdeutlichen, dass finanzielle Verbindungen zwischen der Industrie, Wissenschaftlern und akademischen Institutionen weit verbreitet sind. Ungefähr ein Viertel der akademischen Mitarbeiter und ungefähr zwei Drittel der akademischen Institutionen hatten finanzielle Beziehungen zur Industrie. Acht

eingeschlossene Übersichtsarbeiten mit insgesamt 1140 Originalarbeiten (darunter randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), ökonomische Analysen und retrospektive Kohortenstudien) ergaben, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Finanzierung durch biomedizinische Unternehmen und für die Industrie günstigen Schlussfolgerungen besteht (summarisches Odds Ratio (OR) 3,6; 95 % Konfidenzintervall 2,6 bis 4,9). Finanzierung durch die Industrie war weiterhin mit Beschränkungen bei den Publikationsrechten und beim Zugriff auf die Studiendaten verbunden.

Auf diese systematische Übersichtsarbeit von 2003 aufbauend, sollte in der hier vorgelegten Expertise durch einen Überblick über die aktuelle Literatur folgende Frage geklärt werden: (1) Existieren Strategien der Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie auf den Prüfplan, die Ergebnisdarstellung, die Dateninterpretation, die Publikation und auf abgeleitete Empfehlungen klinischer Studien zu Arzneimitteln und wenn ja, welche?

Wir vermuteten, dass sich aus der Literatur nicht ergeben würde, wie sich die Situation in Deutschland darstellt. Um jedoch auch einen Eindruck von der Situation in Deutschland zu gewinnen, wurde die Analyse der aktuellen Literatur durch eine Fragebogenerhebung ergänzt, in der Personen, die an der Planung und Durchführung von klinischen Studien zu Arzneimitteln in Deutschland wesentlich beteiligt sind, zu ihren Erfahrungen befragt wurden. Damit sollten folgende Fragen beantwortet werden: (2) Welche Erfahrungen haben Experten, die von der pharmazeutischen Industrie geförderte Arzneimittelstudien durchführen, bezüglich der Einflüsse der Auftraggeber in Deutschland gemacht?; (3) Wie beurteilen Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie das Ausmaß und die Art der Einflussnahme?

## **2 Methoden**

### **2.1 Systematische Literaturrecherche**

Die Kriterien für die Auswahl relevanter Studien orientierten sich an der Arbeit von Bekelman et al. (9). Da diese Autoren in der Datenbank PubMed nach Publikationen des Zeitraums Januar 1980 bis Oktober 2002 recherchiert hatten, wurde für die systematische Literaturrecherche ein Publikationsdatum ab dem 01.11.2002 gewählt.

Folgende MeSH-Terms und Suchbegriffe, kombiniert mit Boole'schen Operatoren, wurden verwendet: "Conflict of Interest", "Conflict (Psychology)", "Research Support as Topic", "Clinical Trials as Topic", "Commerce", "Drug Industry", "Schools", "Authorship", "Publication Bias", "Financial Support", "Research Design".

Die Suche schloss Studien jeglicher Sprache mit ein.

Folgende begrenzende Kriterien (Limits) wurden verwendet: Publication Date from 2002/11/01 to 2008/05/23; Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Research Support, N I H, Extramural; Research Support, N I H, Intramural; Research Support, Non U S Gov't; Research Support, U S Gov't, Non P H S. Zwei Mitarbeiter (G. S. und U. L.) sahen die recherchierten Literaturstellen unabhängig voneinander durch und wählten die geeigneten Studien entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1.2) aus. Mit einer Ausnahme bestand Übereinstimmung über den Ein- bzw. Ausschluss der Publikationen. Konsens wurde in diesem Fall durch Diskussion auch mit einem weiteren Autor (K. L.) erreicht.

Außerdem wurde in den Literaturverzeichnissen aller relevanten Artikel recherchiert und es wurden Experten nach Literatur zum Thema befragt.

### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle recherchierten Literaturstellen wurden unter Beachtung folgender Einschlusskriterien analysiert: (1) Die Studie liefert Originaldaten zu der Frage, ob bzw. wie die pharmazeutische Industrie das Design des Prüfplans, den Verlauf, die Ergebnisse, die Schlussfolgerungen oder die Publikation von Arzneimittelstudien beeinflusst; (2) in der Publikation findet sich ein Abschnitt, in dem die Methoden der Studie beschrieben werden; (3) die Publikation erfolgte zwischen dem 01.11.2002 und dem 26.05.2008.

Publikationen als Kommentar, Letter, Editorial oder Abstract wurden nicht berücksichtigt.

Einige Studien untersuchten sowohl klinische Studien zu Arzneimitteln als auch z. B. zu chirurgischen Interventionen oder Medizinprodukten. Nur wenn in der Publikation relevante Ergebnisse separat für Arzneimittel dargestellt waren, wurde die Studie eingeschlossen. Außerdem gab es Untersuchungen, die neben klinischen Arzneimittelstudien auch z. B. präklinische Studien einschlossen. Diese Studien wurden eingeschlossen, wenn die Ergebnisse separat für klinische Studien aufgeführt wurden.

### **2.1.2 Auswertung der Literatur**

Die Literatur wurde nach dem Anteil von durch die Industrie finanzierten bzw. nicht durch die Industrie finanzierten Studien mit der uns interessierenden Zielgröße, z. B. einem für den industriellen Sponsor günstigen Ergebnis, oder einem qualifizierenden Charakteristikum, wie z. B. der Güte der Studienqualität, ausgewertet.

Da in erster Linie die verschiedenen Facetten der Einflussnahme möglichst umfassend dargestellt werden sollten, wurde eine deskriptive Herangehensweise gewählt. Deswegen wurde auch keine Hypothese aufgestellt und keine statistischen Analysen durchgeführt. Wegen der unterschiedlichen Designs der eingeschlossenen Studien, darunter systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und ökonomische Studien, gab es kein validiertes und verlässliches Instrument zur Qualitätsbewertung dieser Studien (wie den Jadad-Score für RCT(10)) und eine systematische Bewertung der Qualität war nicht möglich.

## **2.2 Umfrage**

### **2.2.1 Erhebung der Daten**

Um einen Anhalt für die Situation in Deutschland zu bekommen, wurde ein Fragebogen mit fünf Fragen entwickelt, der an Personen bzw. Institutionen verschickt wurde, die an der Planung und Durchführung von Arzneimittelstudien in Deutschland wesentlich beteiligt sind. Folgende Fragen wurden gestellt: (1) Haben Sie die Erfahrung gemacht, dass sich pharmazeutische Unternehmen das Recht sichern, auf das Studiendesign, den Verlauf, die Auswertung oder die Publikation Einfluss zu nehmen?; (2) Haben Sie bemerkt, dass „Ghostwriter“ zum Einsatz kamen, welche, ohne in der Liste der Autoren genannt zu werden, die statistische Auswertung der Studiendaten durchführten oder das Manuskript verfassten?; (3) Haben Sie erlebt, dass in der Publikation Empfehlungen gegeben wurden, die sich nicht aus den Originaldaten ergeben?; (4) Haben Sie erfahren, dass negative Studienergebnisse zurückgehalten wurden?; (5) Haben Sie andere Erfahrungen gemacht oder Kommentare zum Thema?

Der Fragebogen wurde an leitende Mitarbeiter von drei Verbänden der pharmazeutischen Industrie, des Cochrane Zentrums, eines Dachverbandes pharmakologischer Fachgesellschaften, von vier Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) und von zwei Ethikkommissionen sowie an fünf Sprecher von Arbeitsgruppen der AkdÄ geschickt. Sechs Wochen nach Versendung des ersten Anschreibens wurde ein Erinnerungsschreiben verschickt (Anschreiben s. Anhang 1, S. 36).

### **2.2.2 Auswertung der Daten**

Die Antworten auf die Fragen des Fragebogens waren in Freitext formuliert. Sie wurden nach den Tätigkeitsbereichen der Befragten (z. B. Pharmaindustrie, Ethikkommission, Koordinierungszentren für klinische Studien) gruppiert. Wesentliche Inhalte der Antworten wurden kondensiert und zusammenfassend wiedergegeben.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche**

Die Literatursuche ergab 1295 Literaturstellen. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 42 Publikationen eingeschlossen. Die aktuellsten Studien, die in diesen Veröffentlichungen berücksichtigt wurden, sind im Juli 2007 publiziert worden. Die Ergebnisse der Publikationen basieren auf klinischen Studien, die vornehmlich im anglo-amerikanischen Raum durchgeführt worden waren. Einige der Untersuchungen haben auch Studien aus Deutschland in die Analyse einbezogen.

##### **3.1.1 Einflussnahme auf das Studienprotokoll von Arzneimittelstudien**

Bei der Planung der Studie trägt die Gestaltung des Prüfplans entscheidend dazu bei, ob ein „fairer“ Vergleich der untersuchten Wirkstoffe oder therapeutischen Strategien gegeben ist oder ob einer der Wirkstoffe oder Strategien bevorzugt wird.

So kann z. B. in einer klinischen Studie die Wahl einer am unteren Bereich der Dosierungsspanne liegenden Dosierung eine scheinbare Unterlegenheit des Vergleichspräparates gegenüber dem Präparat des Sponsors suggerieren.

Ein verzerrtes Ergebnis kann weiterhin aus der Auswahl einer Studienpopulation, bei der eine große Wirksamkeit und wenige unerwünschte Wirkungen des Arzneimittels wahrscheinlich sind, aus einer inadäquaten Verblindung sowie aus einer zu kurzen Studiendauer resultieren. Alle diese Strategien führen zu einer Überschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels des Sponsors.

Für einige der angesprochenen Punkte ist bereits früher systematisch untersucht worden, ob sie in Abhängigkeit vom finanziellen Sponsor der Studie gehäuft auftreten. In zwei Studien ergaben sich Hinweise auf einen nicht fairen Vergleich zwischen neuem Arzneimittel und Medikation in der Kontrollgruppe. So wurde eine höhere Dosierung des vom pharmazeutischen Sponsor hergestellten Arzneimittels in RCT zu NSAID (3) verwendet, bzw. in durch die pharmazeutische Industrie finanzierten RCT oral zu verabreichendes Fluconazol mit schlecht resorbierbaren Antimykotika verglichen, was die Überlegenheit von Fluconazol zur Behandlung systemischer Mykosen begünstigte (11).

Durch die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit wurden zwei weitere aktuelle Publikationen identifiziert, welche die Auswahl der Endpunkte bzw. die Behandlung der Vergleichsgruppen in Abhängigkeit von der Finanzierung der Studien systematisch analysierten.

### **Auswahl der Endpunkte**

Für die Qualität einer Arzneimittelstudie ist es von wesentlicher Bedeutung, ob klinisch relevante Endpunkte untersucht werden, sowohl hinsichtlich therapeutischer Wirkungen als auch im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (5).

Eine Untersuchung von Waldinger et al. analysierte die Auswahl der Endpunkte und die Erhebung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit von der Finanzierungsquelle in Studien zur Behandlung der vorzeitigen Ejakulation (12).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass im Unterschied zu unabhängig finanzierten Untersuchungen mit herkömmlichen selektiven Serotoninrückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in den vom pharmazeutischen Hersteller gesponserten Studien mit dem neu entwickelten Wirkstoff Dapoxetin auf die subjektiven Empfindungen der Patienten fokussiert und der relevante objektive Parameter, die „Intravaginal ejaculation latency time (IELT)“, vernachlässigt wurde. Die IELT wurde darüber hinaus nicht adäquat dargestellt, nämlich als arithmetisches und nicht als geometrisches Mittel.

In der Arbeit wird außerdem darauf hingewiesen, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Dapoxetin monatlich retrospektiv mit einem nicht validierten Fragebogen erhoben wurden, statt wissenschaftlich korrekt prospektiv vor und nach dem Koitus mit einem validierten Fragebogen innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels.

### **Definition der Kontrollgruppen**

Um die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels zu beurteilen und über seine Verordnung zu entscheiden, sind sowohl Studien notwendig, die das neue Arzneimittel mit Placebo, als auch mit vorhandenen Therapien vergleichen. Placebo-kontrollierte Studien geben Aufschluss darüber, ob das Arzneimittel überhaupt wirksam ist. Das ist besonders bei Krankheiten notwendig, bei welchen durch die Einbeziehung in eine Studie mit vermehrter Zuwendung regelmäßig ein Placeboeffekt beobachtet wird, wie z. B. bei M. Alzheimer, rheumatoider Arthritis oder Depression. Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien sind für viele Indikationen eine Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels und werden von den Zulassungsbehörden gefordert. Mit den Daten aus diesen Studien kann jedoch keine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das neue Arzneimittel vorhandenen medikamentösen Therapien überlegen ist (5).

Eine Untersuchung analysierte die Verwendung von Placebo-Kontrollgruppen bei randomisierten, kontrollierten Studien zur Psoriasis (n = 135), veröffentlicht in den Jahren 2001 bis 2005 (13). In 85 Studien (61 %) mit 8.171 Patienten wurden aktive Kontrollen

verwendet, in 52 Studien (38,5 %) mit 11.406 Patienten Placebos. Es zeigte sich, dass durch die pharmazeutische Industrie finanzierte Studien signifikant häufiger Placebos verwendeten (OR 2,61; 95 % KI 1,19 bis 5,73;  $p = 0,02$ ; adjustiert für den Ort der Studie und die Finanzierungsquelle).

### **3.1.2 Einflussnahme auf die methodische Qualität von Arzneimittelstudien**

Die Einschätzung der methodischen Qualität von Studien gibt einen Anhalt für die Validität einer Untersuchung. Je nach Studienart werden unterschiedliche Instrumente verwendet. Die Jadad-Skala ist ein validiertes Bewertungsschema zur Beurteilung der methodischen Qualität von randomisierten, kontrollierten Studien (10). Die Antworten zu den folgenden Fragen bestimmen einen Punktwert, der als Anhalt für die Qualität der Studie gilt: (1) Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?; (2) War die Randomisierung sachgerecht?; (3) Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?; (4) War die Verblindung sachgerecht?; (5) Wurden die Ausfälle (Drop-outs) begründet?.

Zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten gibt es ein ähnliches Instrument: den Oxman und Guyatt-Index (14). Folgende Fragen werden hier gestellt: (1) Wurden die Suchstrategien beschrieben?; (2) War die Suche umfassend?; (3) Wurden die Einschlusskriterien beschrieben?; (4) Wurde ein Selektionsbias vermieden?; (5) Wurden die Kriterien beschrieben, die benutzt wurden, um die Validität der Studien zu beurteilen?; (6) Wurde die Validität angemessen eingeschätzt?; (7) Wurden die Methoden beschrieben, die benutzt wurden, um relevante Studien zu kombinieren?; (8) Wurden die Ergebnisse relevanter Studien angemessen kombiniert?; (9) Wurden die Schlussfolgerungen der Autoren durch die Ergebnisse gestützt?; (10) Wie war die wissenschaftliche Qualität der Übersicht insgesamt?

Es wurden vier Untersuchungen identifiziert, welche die methodische Qualität von Arzneimittelstudien bzw. Reviews in Abhängigkeit von ihrer Finanzierung untersuchten (s. Tabelle 1, S. 31).

Die Qualität der Publikationen von mit finanzieller Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie durchgeführten Studien wurde als vergleichbar oder besser beurteilt als die bei Finanzierung durch einen Sponsor ohne kommerzielle Interessen (15;16).

In einer Arbeit wurde die methodische Qualität von Cochrane Reviews mit Metaanalysen, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert worden waren, verglichen (17). Es zeigte sich, dass Cochrane Reviews eine bessere methodische Qualität hatten, gemessen mit dem Oxman und Gyatt-Index ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich wurden z. B. häufiger die Suchstrategien und Methoden zur Randomisierung beschrieben und es wurde umfassender nach Literatur

gesucht. Cochrane Reviews hatten auch im Vergleich zu Reviews, bei denen die Art der Finanzierung nicht angegeben wurde und solchen ohne finanzielle Unterstützung oder Unterstützung durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen eine bessere methodische Qualität.

### **3.1.3 Registrierung von Arzneimittelstudien**

Um den Zugang der Öffentlichkeit zu Daten klinischer Studien zu fördern, legte das „International Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE) im Jahre 2004 fest, dass als Bedingung für eine Publikation in den Zeitschriften der hier vertretenen Herausgeber für neu beginnende Studien ab dem 01.07.2005 und für bereits laufende Studien ab dem 13.09.2005 eine Registrierung der Studie erforderlich ist (18). Inzwischen existieren 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 (19;20) .

In einer Studie wurde untersucht, wie sich die Einführung der Bestimmung des ICMJE auf das wichtige Register ClinicalTrials.gov, in dem klinische Studien jeglicher Art registriert werden können, auswirkte (21). Es zeigte sich, dass im Vergleich zum 20.05.2005 am 11.10.2005 die Anzahl der Registrierungen insgesamt deutlich zugenommen hatten (von 13.153 auf 22.714). Bei den „interventional new drug“-Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen registriert wurden, stieg die Anzahl von 2010 auf 3516 Studien. Jedoch fanden sich auch am 11.10.2005 in dem Feld „Name der Intervention“ noch unspezifische Einträge von pharmazeutischen Unternehmen. Das Feld „Hauptzielkriterium“, bei dem ein Eintrag optional ist, blieb bei den Registrierungen durch die Industrie häufig leer. Bei den 20 pharmazeutischen Unternehmen mit den höchsten Verkaufszahlen in den Vereinigten Staaten fand sich bei nur 76 % der Phase III-Studien in diesem Feld ein Eintrag, der darüber hinaus oft vage blieb.

Lott et al. untersuchten nach In-Kraft-Treten der Bestimmung des ICMJE und der Richtlinien der pharmazeutischen Verbände das Verhalten von 31 pharmazeutischen Unternehmen, die in zwei wichtigen dermatologischen Zeitschriften Anzeigen für Arzneimittel geschaltet hatten, hinsichtlich der Registrierung ihrer klinischen Studien in der Dermatologie (22).

Den Unternehmen wurde im November 2005 ein Fragebogen geschickt, in dem u. a. nach dem Anteil der registrierten Studien gefragt wurde. Im März 2006 wurden zwei wichtige Register unter <http://www.clinicaltrials.gov> und <http://www.isrctn.org> nach registrierten Studien und im Februar 2006 die Websites der Unternehmen nach offiziellen Richtlinien für die Registrierung durchsucht.

Nur 5 der 31 Unternehmen antworteten auf die Anfrage, wobei ein Unternehmen eine Publikation der Antwort ablehnte. Der Anteil der registrierten Studien variierte bei den vier übrigen Firmen zwischen 0 % und 100 %. Eine Firma antwortete, dass die Entscheidung über die Registrierung für jedes Projekt einzeln getroffen werde und keine formale Richtlinie in Kraft sei.

In dem Register unter <http://www.clinicaltrials.gov> hatten 20 von 31 Unternehmen mindestens eine Studie registriert, und in dem Register unter <http://www.isrctn.org> 16 von 31. Insgesamt neun pharmazeutische Hersteller, die alle keine PhRMA-Mitglieder waren, hatten in keinem der beiden Register eine Studie aufgenommen. Bei 23 von 31 Unternehmen (74 %) fanden sich auf der Website keine Informationen über die Registrierung ihrer klinischen Studien.

Die Ergebnisse dieser Studie aus dem Jahre 2006 zeigen, dass die in der Dermatologie tätigen pharmazeutischen Unternehmen nicht alle ihre Studien registrierten. Bei mehreren Unternehmen blieben die jeweils gültigen Richtlinien für die Registrierung von Arzneimittelstudien unklar.

#### **3.1.4 Einflussnahme auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Publikationen zu klinischen Studien mit Arzneimitteln und Metaanalysen**

Es wurden 23 Studien identifiziert, welche die Frage untersuchten, ob die Ergebnisse und/oder Schlussfolgerungen in Publikationen zu Wirksamkeitsstudien von Arzneimitteln von der Art der Finanzierung oder finanziellen Interessenkonflikten der Autoren abhängig sind (s. Tabelle 2, S. 32).

Die Untersuchungen wurden zu unterschiedlichen Themen in zahlreichen Fachdisziplinen der Medizin durchgeführt, z. B. Brustkrebs (23), Herz-Kreislaufsystem (24), Nikotinersatztherapie (25), Blasenfunktionsstörungen (26) sowie Psychiatrie (27) und Dermatologie (16) und hatten unterschiedliche Studiendesigns (z. B. Beobachtungsstudie, Querschnittsstudie, Metaanalyse).

Eine Untersuchung konnte nicht wie geplant durchgeführt werden, da sich zu wenige Studien fanden, die nicht von der pharmazeutischen Industrie finanziert worden waren (28).

Insgesamt kamen 20 der 22 durchgeführten Studien zu dem Resultat, dass eine positive Korrelation zwischen der Finanzierung einer Studie durch die pharmazeutische Industrie

und/oder Interessenkonflikten der Autoren und einem für den Sponsor positiven Ergebnis bzw. positiven Schlussfolgerungen besteht. Bei 18 der 20 Studien wurde eine statistische Auswertung durchgeführt, die für diese Aussage ein signifikantes Ergebnis zeigte. In drei Untersuchungen fiel auf, dass die Ergebnisse der durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien in den Schlussfolgerungen der Publikationen zugunsten des Sponsors interpretiert wurden, unabhängig vom Resultat der Studie (17;29;30).

Eine Studie untersuchte, ob in durch die Industrie finanzierten RCT in der Rheumatologie das „Unsicherheitsprinzip“ (Equipoise) beachtet wird, nach dem ein Patient nur dann in eine Studie eingeschlossen werden sollte, wenn tatsächlich Ungewissheit besteht, welcher der Studienarme dem Patienten nutzt (31). Jede eingeschlossene Studie (45 von 45) ergab ein für den pharmazeutischen Sponsor günstiges Resultat, das allein durch Kenntnis der Finanzierung hätte vorausgesagt werden können ( $p < 0,0001$ ). Die Autoren vermuten einen „Design bias“, bei dem Prüfpläne mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für günstige Resultate entworfen werden, als Hauptursache für dieses Ergebnis.

In zwei Untersuchungen zeigte sich keine Assoziation zwischen Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie und einem für die Industrie günstigen Ergebnis. In der einen Untersuchung (26) wurden relativ wenige Studien analysiert ( $n = 24$ ). Der Autor gibt als Interessenkonflikt eine Tätigkeit für das „Speakers Bureau-Pfizer“ an. In der anderen Untersuchung (32) wurden Studien aus den Jahren 1981 bis 2000 analysiert. Auch in dieser Analyse wurde über die Zeit ein Trend zu einer Zunahme positiver Ergebnisse bei Studien mit Finanzierung durch die Industrie beobachtet, insbesondere bei gemischter Finanzierung (Finanzierung sowohl durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Sponsoren als auch durch die pharmazeutische Industrie). Peppercorn et al. beobachteten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen industrieller Finanzierung und positivem Ergebnis nur bei Berücksichtigung der neuesten Publikationen, die in ihre Untersuchung eingeschlossen worden waren, aus dem Jahr 2003 (23).

Eine Untersuchung konnte nicht wie geplant durchgeführt werden. Die Autoren wollten die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Art der Finanzierung bei Studien zu akutem Schmerz und Migräne prüfen (28). Da jedoch nur 2 von 176 Studien durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen finanziert worden waren (ohne Angaben:  $n = 31$ ), analysierten die Autoren, ob sich die Ergebnisse für ein Arzneimittel (z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol, Rofecoxib) unterschieden, je nachdem, ob es als Vergleichs- oder Testsubstanz eingesetzt worden war. Dies war mit einer Ausnahme (Sumatriptan) nicht der

Fall. Die Autoren folgerten, dass die publizierten Ergebnisse klinischer Studien zu akutem Schmerz und Migräne nicht verzerrt scheinen.

### **3.1.5 Einflussnahme auf Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Bei Zulassung eines Arzneimittels ist seine Wirksamkeit ausreichend belegt. Umfang und Dauer der die Wirksamkeit belegenden Studien reichen jedoch nicht aus, seltene (d. h. mit einer Inzidenz von weniger als 1:500 bis 1:1000 auftretende) UAW zu erkennen. Dies gilt auch für UAW, die mit einer Latenz oder ausschließlich bei einer Risikopopulation, die in den Studien nicht ausreichend vertreten war, auftreten. Daher müssen nach der Markteinführung weitere Untersuchungen zur Pharmakovigilanz durchgeführt werden, wie z. B. pharmakoepidemiologische Studien (33).

Eine Arbeitsgruppe analysierte pharmakoepidemiologische Studien zu UAW der 15 bis zum Jahr 1999 zugelassenen antiretroviralen Arzneimittel, um festzustellen, ob sich deren statistische Aussagekraft je nach Finanzierungsquelle unterscheidet (34). Die Untersuchung konnte jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden, weil zu wenige Studien von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden. Von den 41 eingeschlossenen epidemiologischen Studien, bei denen die Art der Finanzierung ermittelt werden konnte, waren es nur drei (7 %).

### **3.1.6 Zurückhalten von Kenntnissen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach der Zulassung beobachtet worden waren, führten in den Vereinigten Staaten im Zeitraum von 1998 bis Anfang 2007 zur Marktrücknahme von 19 Arzneimitteln (35).

Cerivastatin wurde im August 2001 vom Markt genommen, weil unter seiner Anwendung ein gehäuftes Auftreten von Rhabdomyolysen beobachtet worden war, insbesondere, wenn es kombiniert mit Gemfibrozil oder in hohen Dosen gegeben wurde. Psaty et al. überprüften Informationen zu diesem Arzneimittel aus Veröffentlichungen und aus internen Dokumenten der Firma, die im Rahmen von Gerichtsprozessen zugänglich gemacht worden waren (36). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dem Hersteller schon ungefähr 100 Tage nach der Markteinführung Hinweise auf die Interaktion vorgelegen hatten, es aber 18 Monate dauerte, bis eine entsprechende Kontraindikation in der Fachinformation hinzugefügt wurde. Außerdem wurden Ergebnisse einer klinischen Studie mit hoch dosiertem Cerivastatin (1,6

mg), die ein häufiges Vorkommen ausgeprägter Creatinkinase-Erhöhungen ergab, nicht der Öffentlichkeit mitgeteilt.

Auch bei Rofecoxib waren die kardiovaskulären unerwünschten Arzneimittelwirkungen dem pharmazeutischen Unternehmer bereits einige Jahre vor der Marktrücknahme bekannt (37;38). Details hierzu werden weiter unten dargestellt (s. S. 17).

### **3.1.7 Einflussnahme auf die Publikation von Arzneimittelstudien**

Die sechs Untersuchungen, die zur Korrelation zwischen Art der Finanzierung und Publikationsstatus gefunden wurden, sind in der Tabelle 3 dargestellt (s. S. 35).

Unter einem Publikationsbias versteht man einen systematischen Fehler, der aufgrund einer selektiven Publikationspraxis auftritt, bei der Studien mit positiven und signifikanten Ergebnissen eine größere Chance haben, publiziert zu werden als Studien mit negativen und nicht signifikanten Resultaten. Eine systematische Übersichtsarbeit oder eine Metaanalyse, die sich ausschließlich auf publizierte Studien stützt, läuft somit Gefahr, den Effekt der untersuchten Intervention zu überschätzen.

Dies wird in einer Metaanalyse deutlich, die veröffentlichte und unveröffentlichte Daten randomisierter, kontrollierter Studien analysierte, die SSRI mit Placebo bei Patienten in einem Alter zwischen 5 und 18 Jahren verglichen (39). Es zeigte sich, dass bei einigen SSRI (Paroxetin, Sertralin) die veröffentlichten Daten ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis suggerierten, aber unter Berücksichtigung der unveröffentlichten Daten das Risiko überwog (Ausnahme: Fluoxetin).

Das Ausmaß und die Auswirkungen des Publikationsbias werden auch durch eine Studie von Turner et al. (40) verdeutlicht. Diese Untersuchung zeigte, dass von insgesamt 74 bei der FDA registrierten und von der pharmazeutischen Industrie unterstützten Studien zur Wirksamkeit von zwölf Antidepressiva 37 von 38 Studien mit einem positiven Ergebnis publiziert worden waren. Dagegen erfolgte bis auf drei Ausnahmen keine Publikation der Studien mit negativem Ergebnis (3/36) und bei elf Studien wurde das negative Ergebnis als ein positives vermittelt. Die Effektstärken der Arzneimittel, die sich aus den Publikationen ergaben, waren häufig größer als diejenigen, die sich aus den Daten der FDA ableiteten. 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 %. Sie betrug insgesamt im Mittel 32 %.

Melander et al. (41) untersuchten das Ausmaß von multiplen Publikationen und Nicht-Veröffentlichung bzw. unvollständiger Publikation von Studienergebnissen, indem sie 42 RCT, die für die Marktzulassung von fünf SSRI zur Behandlung der Depression von pharmazeutischen Unternehmen zwischen 1983 und 1999 bei der zuständigen schwedischen Behörde eingereicht worden waren, mit den entsprechenden Veröffentlichungen verglichen. Es zeigte sich, dass 21 Studien zu mindestens zwei Publikationen geführt hatten und Studien mit signifikanten Ergebnissen häufiger publiziert wurden als Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen. Während von 21 Studien mit einem signifikanten Ergebnis 19 veröffentlicht worden waren, waren von den 21 Studien ohne ein signifikantes Ergebnis nur sechs publiziert worden.

In den Veröffentlichungen wurde meist die günstigere Per-protocol-Analyse dargestellt, obwohl in den zur Zulassung eingereichten Unterlagen bis auf eine Ausnahme auch Intention-to-treat-Analysen präsentiert worden waren.

Auch in dieser Untersuchung ergaben sich aus den publizierten Daten – im Vergleich zu den bei der Zulassungsbehörde vorliegenden – Hinweise für eine stärkere Wirksamkeit des untersuchten Arzneimittels.

Drei Untersuchungen analysierten Faktoren, die mit einer Publikation vs. keiner Publikation bzw. mit der Zeit bis zur Publikation assoziiert sind.

Zwei Untersuchungen (15;42) zeigten, dass industrieunabhängige Finanzierung mit einer Publikation assoziiert ist und dass die Zeit bis zur Publikation bei durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien länger war als bei anders finanzierten Untersuchungen (15). Ein dazu widersprüchliches Ergebnis erbrachte eine andere Untersuchung (43), die zeigte, dass Studien, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, schneller publiziert worden waren als Studien, bei denen die Finanzierung nicht angegeben war oder die durch die Arbeitsgruppe finanziert wurden, die zu einem geringen Anteil allerdings auch finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie erhalten hatten (294 von 510 Studien, 58 % mit Finanzierung durch die Arbeitsgruppen, davon 17 Studien auch mit industrieller Unterstützung).

### **3.1.8 Einflussnahme auf Publikationsrechte und Hoheit über Studiendaten**

Vertragliche Klauseln, welche dem pharmazeutischen Unternehmen den Zugriff auf die Studiendaten sichern oder es eine Publikation der Ergebnisse verhindern bzw. beeinflussen lassen, können die plangemäße Durchführung der Studie und die objektive Darstellung der Resultate gefährden.

Durch die systematische Literaturrecherche wurden drei Untersuchungen identifiziert, welche Ausmaß und Art der Beschränkungen in den Publikationsrechten und der Hoheit über die Studiendaten beschreiben.

Durch eine systematische Untersuchung wurden die Publikationsrechte aller 44 von der Industrie initiierten und publizierten randomisierten Studien einer Region in Dänemark der Jahre 1994 bis 1995 analysiert (44). Dafür wurden die Studienprotokolle mit den entsprechenden Publikationen verglichen. Um Änderungen über die Zeit festzustellen, wurden außerdem die 44 im Jahr 2004 zuerst eingereichten Protokolle untersucht. Auf Grund der kurzen Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden diese Protokolle nicht mit Publikationen verglichen.

In 16 der 44 Protokolle aus den Jahren von 1994 bis 1995 war dem Sponsor das Recht auf Zugang zu den Daten während der laufenden Studie eingeräumt worden. In weiteren 16 Protokollen war festgeschrieben worden, dass der Sponsor die Studie zu jedem beliebigen Zeitpunkt und aus jedem beliebigen Grund beenden konnte.

Beschränkungen der Publikationsrechte wurden bei 40 von 44 (91 %) der Protokolle von 1994 bis 1995 beschrieben und 22 (50 %) vermerkten, dass der Sponsor die Rechte über die Daten innehatte, das Manuskript freigeben musste oder beides.

Diese Rechte des Sponsors wurden mit einer Ausnahme nicht in den Publikationen aufgeführt. Ähnliche Rechte für die Studienleiter waren in keinem Protokoll festgehalten. Eine vergleichbare Situation fand sich bei der Analyse der Studienprotokolle aus dem Jahr 2004.

In einer Umfrage zu den Anforderungen, die an ihrer Institution hinsichtlich der vertraglichen Festlegungen zwischen industriellen Sponsoren und Studienleitern von klinischen Studien gelten, wurden die verantwortlichen Mitarbeiter von medizinischen Universitäten in den USA befragt (45).

Von 122 angeschriebenen Institutionen antworteten 102. Mehr als 85 % gaben an, dass sie keine Festlegungen billigten, die dem Sponsor das Recht einräumten, das Manuskript zu überarbeiten oder zu entscheiden, ob die Ergebnisse veröffentlicht werden sollten.

Uneinigkeit zwischen den Institutionen bestand dagegen u. a. darüber, ob es akzeptabel ist, dass der Sponsor eigene statistische Analysen in das Manuskript einfügt (Ja: 24 %, Nein: 47 %, unsicher: 29 %) oder das Manuskript entwirft (Ja: 50 %, Nein: 40 %, unsicher: 11 %).

Streitigkeiten zwischen den pharmazeutischen Sponsoren und klinischen Studienleitern nach Abschluss der Vereinbarungen waren häufig (75 % der Mitarbeiter berichteten von mindestens einem entsprechenden Vorfall im Jahr vor der Umfrage) und betrafen meist die

Bezahlung (75 %), geistiges Eigentum (30 %) und Kontrolle oder Zugang zu den Daten (17 %).

In Australien wurde in den Jahren 2002 und 2003 eine Erhebung durchgeführt, die das Verhältnis zwischen der pharmazeutischen Industrie und Fachärzten genauer charakterisieren sollte (46). An 2120 Fachärzte wurden Fragebögen verschickt, um herauszufinden, wie häufig sie an Studien teilnehmen, welche die pharmazeutische Industrie finanziert, und ob sie dabei negative Erfahrungen gemacht hatten. Es antworteten 823 (39 %) der angeschriebenen Ärzte. Die am häufigsten genannten negativen Erfahrungen betrafen die vorzeitige Beendigung von Studien (114/823, 14 %), auch aus kommerziellen Gründen, und die Erstellung des Manuskriptentwurfs durch das beteiligte pharmazeutische Unternehmen (100/823, 12 %). Daneben wurde berichtet, dass die Studienergebnisse verzögert, verzerrt oder gar nicht publiziert und dass das Protokoll oder die Daten verändert worden waren. Insgesamt berichteten 21 % der Fachärzte, die an Forschungsvorhaben teilgenommen hatten, über ernste Mängel.

### **3.1.9 Autorschaft von Publikationen – Ghostwriter und Gastautoren**

Als *Ghostwriter* werden Personen bezeichnet, die einen wesentlichen Beitrag zur wissenschaftlichen Arbeit oder zur Erstellung des Manuskripts leisten, aber in der Publikation nicht erwähnt werden. Dazu gehört auch die statistische Auswertung der erhobenen Daten, die als essentieller Teil der klinischen Prüfung die Aussage der Publikation grundlegend beeinflusst.

Der Begriff *Gastautor* bezeichnet Personen, die in einer Publikation als Autoren aufgeführt werden, obwohl sie anerkannten Kriterien für eine Autorschaft (beschrieben z. B. in (47)) nicht genügen.

Bei einer Untersuchung aller von der Industrie initiierten und publizierten Studien einer Region in Dänemark der Jahre 1994 bis 1995 ergaben sich Hinweise für die Mitarbeit von Ghostwritern bei 33 von insgesamt 44 Studien (75 %, 95 % KI 60 % bis 87 %).

Bei 31 Publikationen (31/44, 70 %) war die statistische Auswertung von einem bei den Autoren nicht genannten Angestellten des pharmazeutischen Unternehmens durchgeführt worden (48).

In der Literatur finden sich weitere Beispiele für den Einsatz von Ghostwritern und Gastautoren (49), so auch in einer Untersuchung über die Publikationen zu Rofecoxib (Vioxx®) (50), die weiter unten vorgestellt wird (s. S. 17).

### **3.1.10 Einflussnahme auf die Ergebnisse in pharmakoökonomischen Studien**

Kosten-Nutzen-Analysen für Arzneimittel sind notwendig, um bei begrenzten finanziellen Ressourcen die vorhandenen Mittel optimal einzusetzen.

Eine Untersuchung pharmakoökonomischer Studien, die aufgrund ihrer häufigen Verordnung als Beispiel Studien zu Antidepressiva ausgewählt hatte, ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen industrieller Finanzierung einer Studie und einem für den Sponsor günstigen Ergebnis (51). Dies galt sowohl für SSRI im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva als auch für alte vs. neue Antidepressiva.

Zu diesem Ergebnis kamen auch alle fünf Studien zum Thema, die in eine Übersichtsarbeit (15) eingeschlossen worden waren.

### **3.1.11 Beispiel: Vioxx® (Rofecoxib)**

Am Beispiel von Vioxx® (Rofecoxib) wird deutlich, wie vom pharmazeutischen Hersteller verschiedene Strategien genutzt wurden, um durch positive Darstellung der Wirksamkeit und Verschweigen der Risiken einen möglichst günstigen Eindruck vom Nutzen-Risiko-Profil seines Arzneimittels zu erwecken und es erfolgreich zu vermarkten. Der Marktrücknahme von Vioxx® im September 2004 folgten Schadensersatzprozesse gegen die Firma Merck & Co., Inc., in denen den Anwälten der Kläger interne Unterlagen des Herstellers zugänglich gemacht wurden. Auswertungen dieser Dokumente wurden im Journal of the American Medical Association (JAMA) in zwei Artikeln dargestellt und in einem begleitenden Editorial kommentiert (38;50;52).

Ein Artikel fasst zusammen, wie der pharmazeutische Hersteller Daten zur Mortalität unter Rofecoxib aus klinischen Studien bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder kognitiven Störungen präsentierte (38). So war in zwei Publikationen zu den Studien die numerisch erhöhte Mortalität unter Rofecoxib zwar angegeben worden, eine statistische Auswertung und Analyse der Daten zur Sterblichkeit fehlte jedoch. Die Sicherheit wurde zusammenfassend als „well tolerated“ beurteilt. Dabei hatte eine interne Auswertung beider Studien bereits einen signifikanten Anstieg der Mortalität unter Rofecoxib gezeigt (Gesamtmortalität in der Intention-to-treat-Analyse: Relatives Risiko 2,56;  $p = 0,001$ ). Diese Analyse war weder der FDA noch der Öffentlichkeit zeitnah zugänglich gemacht worden. Der FDA wurde hingegen eine Auswertung präsentiert, bei der der Anstieg der Mortalität auf Grund einer kürzeren Nachbeobachtungszeit der Patienten geringer ausfiel. Nachfragen der FDA zur Sicherheit des Arzneimittels wiegelte das Unternehmen mit dem Hinweis ab, dass

es sich um vermutlich zufällig begründete, kleine numerische Unterschiede zwischen den Gruppen handele.

Der andere Artikel stellt dar, dass Manuskripte zu klinischen Studien mit Rofecoxib ebenso wie Übersichtsarbeiten zwar oft von Angestellten der Firma oder ungenannten Autoren von Auftragsunternehmen verfasst worden sind, jedoch als Erst- oder Zweitautor externe Akademiker aufgeführt wurden, die finanzielle Zuwendungen häufig nicht offen legten (50).

## **3.2 Ergebnisse der Umfrage (Stand: 26.09.2008)**

### **3.2.1 Rücklauf**

Insgesamt erhielten wir auf 16 von 17 ausgesendeten Briefen eine Antwort, wobei einer der drei angeschriebenen pharmazeutischen Verbände die Beantwortung des Fragebogens ablehnte. Antworten auf die Fragen des Fragebogens (insgesamt 15 von 17, 88 %) erhielten wir von folgenden Personen bzw. Institutionen: zwei pharmazeutischen Verbänden, einem Dachverband pharmakologischer Fachgesellschaften, vom Cochrane Zentrum, von allen vier angeschriebenen KKS, von beiden angeschriebenen Ethikkommissionen und von vier der fünf angeschriebenen Sprecher von AkdÄ-Arbeitsgruppen. Von einem KKS erhielten wir zwei Antworten.

### **3.2.2 Antworten**

Die Antworten auf die einzelnen Fragen waren vielfältig und unterschieden sich sowohl zwischen den als auch innerhalb der verschiedenen Interessengruppen, ja sogar zwischen Mitarbeitern derselben Institution. Während einzelne Wissenschaftler und Vertreter akademischer Institutionen davon berichteten, eine Einflussnahme durch Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie erfahren zu haben, wiesen deren Vertreter auf die gesetzlichen Regelungen und Selbstverpflichtungen hin, die in jüngster Zeit in Kraft getreten sind, um eine Manipulation von Studienergebnissen zu verhindern.

Bei der Frage 1 (Haben Sie die Erfahrung gemacht, dass sich pharmazeutische Unternehmen das Recht sichern, auf das Studiendesign, den Verlauf, die Auswertung oder die Publikation Einfluss zu nehmen?) wurde mehrfach der Hinweis gegeben, dass zwischen Zulassungsstudien und „Investigator initiated trials (IIT)“ zu unterscheiden sei. Bei Zulassungsstudien entscheide das pharmazeutische Unternehmen als Sponsor über Design, Auswertung und Publikation.

Ein Vertreter der pharmazeutischen Industrie wies darauf hin, dass bei den Publikationen den Interessen des Sponsors an vertraulicher Handhabung der Daten das Publikationsrecht der Wissenschaftler gegenüber stünde.

Akademische Wissenschaftler und Mitarbeiter von KKS berichteten, dass bei der Publikation gelegentlich und möglicherweise firmenabhängig versucht werde, Einfluss zu nehmen. Es komme vor, dass sich die Firmen das Recht vorbehielten, die Publikation vor der Veröffentlichung zu sehen und zu redigieren. Auch sei es noch immer verbreitet, dass sich „der Sponsor die Genehmigung der Publikation vorbehält“.

Das Interesse und damit die Einflussnahme an IIT von Seiten der pharmazeutischen Industrie seien gering.

Ein akademischer Wissenschaftler berichtete von seinen Erfahrungen: Während einer pädiatrischen Studie, die in Kooperation mit einem pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurde, wurden Studienergebnisse ohne sein Wissen publiziert und enthielten keinen Hinweis auf eine relevante UAW, die aufgetreten war.

Ein anderer akademischer Wissenschaftler betonte, dass er in der Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie persönlich sehr gute Erfahrungen gemacht und mit verantwortungsvollen Wissenschaftlern zusammengearbeitet habe.

Zur Frage 2 (Haben Sie bemerkt, dass „Ghostwriter“ zum Einsatz kamen, welche, ohne in der Liste der Autoren genannt zu werden, die statistische Auswertung der Studiendaten durchführten oder das Manuskript verfassten?) wird angegeben, dass die Verfassung eines Manuskriptentwurfs „manchmal“, „gelegentlich“ bzw. „üblicherweise“ an Auftragsunternehmen vergeben wird, insbesondere bei beschränkten eigenen Ressourcen. Dies ist auch die Aussage der pharmazeutischen Verbände.

Die Auswertung der Daten erfolge teils durch universitäre, teils durch unternehmenseigene Abteilungen. Sieben Befragte antworteten, dass sie diese Erfahrung nicht gemacht hätten.

Zur Frage 3 (Haben Sie erlebt, dass in der Publikation Empfehlungen gegeben wurden, die sich nicht aus den Originaldaten ergeben?) wird von Mitarbeitern von KKS angegeben, dass vor der Publikation versucht wird, Einfluss zu nehmen und dass „Möglichkeiten zur Färbung genutzt werden“, aber auch, dass dies „undenkbar“ ist. Ein pharmazeutischer Verband „hat davon keine Kenntnis“, ebenso wie andere akademische Wissenschaftler.

Bei der Frage 4 (Haben Sie erfahren, dass negative Studienergebnisse zurückgehalten wurden?) verweisen die pharmazeutischen Verbände auf die im Arzneimittelgesetz (AMG) festgehaltene Verpflichtung, bei der Zulassung alle Daten vorzulegen. Dies werde bei „Good Clinical Practice (GCP)“-Inspektionen durch Behördenvertreter überprüft. Vor diesem

Hintergrund sei „eine Geheimhaltung von unerwünschten Ereignissen zumindest heute nicht mehr möglich“.

Von einem KKS wird ein Beispiel einer verzögerten Publikation gegeben, was dazu führte, dass eine andere Studie nicht optimal geplant werden konnte.

Mehrfach wird darauf verwiesen, dass auch Studienleiter an der Nicht-Veröffentlichung negativer Studienergebnisse beteiligt sind. Da Studien mit negativem Ergebnis meistens nicht so hochrangig publiziert werden, scheine „sich der Aufwand nicht zu lohnen“. Auch Redaktionen und Herausgeber neigten dazu, die Veröffentlichung negativer Studienergebnisse abzulehnen.

Bei der Frage 5 (Haben Sie andere Erfahrungen gemacht oder Kommentare zum Thema?) wird der Hinweis gegeben, dass „negative Erfahrungen auch mit anderen Sponsoren gemacht werden“ und dass Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie sowohl als Herausgeber von Zeitschriften als auch als Autoren von Leitlinien tätig sind.

Ein akademischer Wissenschaftler beschreibt seine Erfahrung, dass zu Beginn der 80er Jahre die „ethischen Standards in der pharmazeutischen Industrie höher gesetzt waren“ und er auch in einem „wenig attraktiven Marktsegment“ von einem pharmazeutischen Unternehmen unterstützt wurde.

Ein anderer berichtet von Versuchen der Einflussnahme durch Vertreter von zwei pharmazeutischen Unternehmen. Sie wollten ihn dazu bringen, ein Arzneimittel in einer Leitlinie bevorzugt zu erwähnen bzw. tadelten ihn nach einer kritischen Veröffentlichung. Von einer Ethikkommission wird eine Änderung der GCP-Verordnung empfohlen. Der Vertrag zwischen pharmazeutischem Unternehmen und Studienleiter solle der Ethikkommission zur Verfügung gestellt werden, außerdem solle eine Pflicht zur Eintragung der Studie in ein öffentlich zugängliches Register sowie zur Publikation der Ergebnisse eingeführt werden. Außerdem bedürfe es einer Verpflichtung zur Übersendung der Publikation an die Ethikkommission.

#### **4 Diskussion**

Publizierte Arzneimittelstudien, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert werden oder bei denen ein Autor einen finanziellen Interessenkonflikt hat, haben weitaus häufiger ein für das pharmazeutische Unternehmen günstiges Ergebnis als Studien, die aus anderen Quellen finanziert werden. Dieses Resultat unserer systematischen Literaturübersicht trifft auf eine Vielfalt von Indikationen, Krankheiten, Arzneimitteln, Arzneimittelklassen und auf unterschiedliche Studienarten zu. Die vorgelegte Analyse kann wegen des ähnlichen methodischen Ansatzes mit früheren Untersuchungen aus dem Jahre 2003 verglichen

werden, die zu gleichen Ergebnissen kamen (9;15). Eine Veränderung gegenüber 2003 lässt unsere aktuelle Literaturübersicht also nicht erkennen. Eingeschlossen wurden Übersichtsarbeiten, die zwischen dem 01.11.2002 und dem 26.05.2008 publiziert worden waren. Für ihre Erstellung waren aktuelle Studien bis in das Jahr 2007 berücksichtigt worden.

Verschiedene Arten der Einflussnahme sind als Erklärung für dieses Ergebnis möglich, für einige fanden wir Hinweise in systematischen Untersuchungen, während es für andere nur anekdotische Anhaltspunkte in Veröffentlichungen gibt. Verschiedene Arten der Einflussnahme wurden auch von Wissenschaftlern und Vertretern akademischer Institutionen, die an der Durchführung von Arzneimittelstudien in Deutschland wesentlich beteiligt sind, als persönliche Erfahrung beschrieben.

Der Publikationsbias durch selektives Publizieren und Zurückhalten negativer Studienergebnisse (39–41) trägt vermutlich wesentlich zum Überwiegen von positiven Ergebnissen bei, wenn veröffentlichte Studien betrachtet werden, die mit Finanzierung durch einen pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wurden.

Er könnte dadurch begünstigt werden, dass möglicherweise trotz Selbstverpflichtung der pharmazeutischen Industrie (19;20;53) die Registrierung von klinischen Studien bei einigen pharmazeutischen Unternehmen noch immer nicht vollständig ist, worauf die Ergebnisse von zwei Untersuchungen hinwiesen, die aus dem Jahre 2005 bzw. 2006 stammen (21;22). In den letzten Jahren hat die Anzahl der Registrierungen jedoch deutlich zugenommen (54), möglicherweise hat sich auch die Qualität der Einträge verbessert.

Das Zurückhalten negativer Studienergebnisse birgt die Gefahr, dass eine auf veröffentlichten Daten basierende Empfehlung auf verzerrter Evidenz beruht, also auf einer nicht zutreffenden Einschätzung des Behandlungseffektes.

Der Publikationsbias ist allerdings nicht allein durch die pharmazeutische Industrie verschuldet, auch akademische Wissenschaftler und Herausgeber von Zeitschriften sind daran beteiligt. Dies wurde auch in den Antworten auf unsere Befragung beschrieben.

Auch das Problem der Gastautoren und Ghostwriter gibt es nicht nur in Publikationen mit finanziellen Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie. Eine Untersuchung von Cochrane Reviews ergab beispielsweise Hinweise darauf, dass bei einem wesentlichen Anteil der von Cochrane erstellten Reviews ebenfalls Gastautoren und Ghostwriter beteiligt waren (55).

Für die Autorschaft von Publikationen gibt es eine internationale, unbedingt zu beachtende Empfehlung (47), in der entsprechende Kriterien beschrieben werden.

Die methodische Qualität von Arzneimittelstudien, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert wurden, stellte sich insgesamt nicht schlechter dar als die Qualität von Studien mit anderer Finanzierung (15;16). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass wichtige Parameter durch gebräuchliche Instrumente zur Bewertung der Qualität (z. B. den Jadad-Score) nicht erhoben werden, wie beispielsweise die klinische Relevanz von Zielgrößen. So kann, worauf die Ergebnisse einer Studie hinwiesen, durch die Auswahl von ungeeigneten Endpunkten die Überlegenheit des mit dem pharmazeutischen Sponsor assoziierten Arzneimittels begünstigt werden (12). In der Onkologie beispielsweise bestehen derzeit erhebliche Defizite bei der Gestaltung des Prüfplans klinischer Studien, die industriell gesponsert werden, wie z. B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte und der Auswahl geeigneter Vergleichssubstanzen im Kontrollarm von RCT (56–59). Auch werden klinische Studien nach Zwischenanalysen häufig abgebrochen (60). Dadurch sind kurz nach der Zulassung eines Arzneimittels die Beurteilung des Zusatznutzens sowie der Sicherheit neuer Wirkstoffe in der Onkologie und somit auch eine Nutzen-Risiko-Bewertung häufig nicht möglich (61).

Ein systematischer Fehler, der zu verzerrten Ergebnissen führt, kann trotz einer als gut bewerteten Qualität beispielsweise auch durch die Auswahl der Stichprobe in RCT, durch die Art der Fragestellung in Interviews und durch die Auswahl der Literatur in Übersichtsarbeiten entstehen (62). Schließlich kann es bei der Interpretation der Daten in der Diskussion oder bei der Formulierung der Schlussfolgerungen einer Publikation zu einer verzerrten Darstellung der Studienergebnisse kommen, wie drei Studien unserer Untersuchung belegen (17;29;30).

Eine Arbeit stellt dar, dass in von der pharmazeutischen Industrie finanzierten Studien häufiger Placebos in der Kontrollgruppe verwendet wurden als in unabhängig finanzierten Studien (13). Die Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien werden allerdings für die Zulassung von den zuständigen Behörden verlangt.

Pharmakoepidemiologische Studien zu UAW sind dagegen keine Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels. Dies dürfte der Grund für das Ergebnis einer Untersuchung sein, die zeigte, dass nur wenige pharmakoepidemiologische Studien zu UAW von antiretroviralen Arzneimitteln von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden (34). Für einige Aspekte des Einflusses der pharmazeutischen Industrie auf die Ergebnisse und die Publikation von Arzneimittelstudien fanden sich keine systematischen Untersuchungen.

Beispielsweise wies Richard Smith, langjähriger Herausgeber des British Medical Journal, jedoch darauf hin, dass viele medizinische Fachzeitschriften ein erhebliches Einkommen durch pharmazeutische Unternehmen erzielen. Durch das Schalten von Anzeigen, den Kauf von Sonderdrucken und die finanzielle Unterstützung von Ergänzungsheften („Supplements“) durch die pharmazeutische Industrie sieht er die Unabhängigkeit von medizinischen Fachzeitschriften gefährdet und stellt die Frage, ob sie durch die Einnahmen korrumpiert werden (63;64).

## **5 Fazit**

Publizierte Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden oder bei denen ein Autor einen finanziellen Interessenkonflikt hat, haben häufiger ein für das pharmazeutische Unternehmen günstiges Ergebnis als aus anderen Quellen finanzierte Studien. Dies ergab auch unsere systematische Literaturrecherche aktueller Übersichtsarbeiten (Publikationsdatum zwischen dem 01.11.2002 und dem 26.05.2008). Als Ursache zeigte sich Evidenz für einen Publikationsbias bei durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien. Außerdem ergaben sich Hinweise u. a. auf eine Einflussnahme auf das Studienprotokoll, auf den Einsatz von Ghostwritern und auf das Zurückhalten von Kenntnissen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch pharmazeutische Unternehmen. Welch gefährliches Ausmaß das haben kann, zeigt das Zurückhalten der Mortalitätsdaten zu Rofecoxib (Vioxx®).

Zurzeit besteht also die inakzeptable Situation, dass Publikationen von Studienergebnissen, bei denen die pharmazeutische Industrie beteiligt war, den Leser den therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels überschätzen lassen. Diese Fehleinschätzung beschränkt sich nicht auf den einzelnen Arzt, da auch Leitlinien, z. B. von medizinischen Fachgesellschaften, auf der Basis von veröffentlichten Studienergebnissen erarbeitet werden und die verzerrte Wahrnehmung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels zu fehlerhaften Empfehlungen führen kann. Dies wirkt sich auf die Versorgung des einzelnen Patienten und über eine verzerrte Einschätzung von Kosten und Nutzen auf das gesamte Gesundheitswesen aus.

In den letzten Jahren sind einige Initiativen gestartet worden oder gesetzliche Regelungen in Kraft getreten, die versuchen, auf die beschriebenen Probleme zu reagieren. So gibt es weltweit eine Reihe von Aktivitäten, die den Zugang der Öffentlichkeit zu Forschungsergebnissen sicherstellen sollen. In den USA schreibt ein Gesetz vom 27.

September 2008 die Registrierung und Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien in einem über das Internet zugänglichen Register vor (65).

In der Europäischen Union wird in der Richtlinie 2001/20/EC eine Registrierung aller klinischen Studien gefordert (66). 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 (67;68).

Von Verbänden der pharmazeutischen Industrie wurden Richtlinien verabschiedet, die eine umfassende Publikation von Forschungsergebnissen – positiven und negativen Resultaten – gewährleisten sollen (20;53;69). Die Eigeninitiative der pharmazeutischen Unternehmen ist zu begrüßen. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse, dass auch in den letzten Jahren negative Resultate nicht zeitnah publiziert wurden.

Einige der relevanten Gesetze und Richtlinien traten während des Zeitraums in Kraft, der in der vorliegenden Analyse untersucht wurde. Es bleibt abzuwarten, ob der intendierte Effekt eintreten wird.

Für die derzeitige Situation kann nur empfohlen werden, das Wissen um eine möglicherweise verzerrte Evidenz bei der Beurteilung von Arzneimitteln zu berücksichtigen und nach Wegen zu suchen, klinische Studien unabhängig von kommerziellen Interessen zu planen, durchzuführen, auszuwerten und zu publizieren.

## Literatur

1. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR et al.: The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635-638.
2. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL: Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-1457.
3. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL et al.: A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 157-163.
4. Yaphe J, Edman R, Knishkowsky B, Herman J: The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Fam Pract* 2001; 18: 565-568.
5. Bero LA, Rennie D: Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209-37.
6. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD et al.: Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998; 280: 222-224.
7. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Deutscher Bundestag; Drucksache 15/5670. Gutachten 2005.
8. House of Commons, Health Committee: The influence of the pharmaceutical industry. Fourth report of session 2004-05: <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk>. London: The Stationary Office Limited. ordered by The House of Commons to be printed 22 March 2005, published on 5 April 2005.
9. Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-465.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
11. Johansen HK, Gotzsche PC: Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 1752-1759.
12. Waldinger MD, Schweitzer DH: Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* 2008; 5: 966-997.
13. 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: 814-822.
14. Oxman AD, Guyatt GH: Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1271-1278.
15. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.

16. Perlis CS, Harwood M, Perlis RH: Extent and impact of industry sponsorship conflicts of interest in dermatology research. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 967-971.
17. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC: Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 782-785.
18. 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: 1363-1364.
19. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA Clinical Trial Registry Proposal: [http://www.phrma.org/publications/policy\\_papers/phrma\\_clinical\\_trial\\_registry\\_proposal/](http://www.phrma.org/publications/policy_papers/phrma_clinical_trial_registry_proposal/). Zuletzt geprüft: 07. Juli 2008.
20. 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: <http://clinicaltrials.ifpma.org>. Bekannt gegeben: 06. Januar 2005.
21. Zarin DA, Tse T, Ide NC: Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005; 353: 2779-2787.
22. Lott JP, Katz KA: Pharmaceutical companies' policies and practices regarding prospective registration of dermatology-related clinical trials. *Br J Dermatol* 2006; 155: 635-638.
23. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A: Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 2007; 109: 1239-1246.
24. Ridker PM: Incomplete financial disclosure for study of funding and outcomes in major cardiovascular trials. *JAMA* 2006; 295: 2725-2726.
25. Etter JF, Burri M, Stapleton J: The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* 2007; 102: 815-822.
26. Tulikangas PK, Ayers A, O'Sullivan DM: A meta-analysis comparing trials of antimuscarinic medications funded by industry or not. *BJU Int* 2006; 98: 377-380.
27. Tungaraza T, Poole R: Influence of drug company authorship and sponsorship on drug trial outcomes. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 82-83.
28. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA: Bias from industry trial funding? A framework, a suggested approach, and a negative result. *Pain* 2006; 121: 207-218.
29. 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: 921-928.
30. Yank V, Rennie D, Bero LA: Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1202-1205.

31. Fries JF, Krishnan E: Equipoise, design bias, and randomized controlled trials: the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R250-R255.
32. Buchkowsky SS, Jewesson PJ: Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 579-585.
33. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz. AVP-Sonderheft 2005.
34. 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: 155-161.
35. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y: When good drugs go bad. *Nature* 2007; 446: 975-977.
36. 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: 2622-2631.
37. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
38. 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: 1813-1817.
39. 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: 1341-1345.
40. 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: 252-260.
41. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B: Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-1173.
42. 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.
43. 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.
44. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW: Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006; 295: 1645-1646.
45. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM: Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med* 2005; 352: 2202-2210.
46. 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: 557-560.

47. International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication: <http://www.icmje.org>. Updated: Oktober 2007.
48. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW: Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4: e19.
49. Gotzsche PC: Ghost authorship in evidence-based medicine: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/330/7484/163>. *BMJ*, Online letter 1 March 2005. Zuletzt geprüft: 18. Juli 2008.
50. 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: 1800-1812.
51. 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.
52. DeAngelis CD, Fontanarosa PB: Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008; 299: 1833-5.
53. 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: 05. September 2005.
54. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F et al.: Clinical trial registration--looking back and moving ahead. *N Engl J Med* 2007; 356: 2734-2736.
55. Mowatt G, Shirran L, Grimshaw JM, Rennie D, Flanagan A, Yank V et al.: Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. *JAMA* 2002; 287: 2769-2771.
56. Apolone G, Joppi R, Bertele' V, Garattini S: Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer* 2005; 93: 504-509.
57. Bertele' V, Banzi R, Capasso F, Tafuri G, Trotta F, Apolone G et al.: Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval? *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 713-719.
58. Johnson JR, Williams G, Pazdur R: End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1404-1411.
59. van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG: Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 159-162.
60. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G: Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Ann Oncol* 2008; 19: 1347-1353.
61. Ludwig W-D: Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie. *Gesellschaftspolitische Kommentare* 2008; Sonderausgabe 3: 1-6.

62. Krinsky S, Nader R: A question of bias. In: Science in the private interest: Has the lure of profits corrupted biomedical research? Lanham: Rowman & Littlefield Publishers, Inc., 2003; 141-161.
63. Smith R: Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003; 326: 1202-1205.
64. Smith R: Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2: e138.
65. Next stop, don't block the doors: opening up access to clinical trials results. *PLoS Med* 2008; 5: e160.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) (Hrsg.): 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.
70. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F et al.: 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: 598-612.
71. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K: Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007; 4: e184.
72. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S et al.: Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004; 170: 477-480.
73. Finucane TE, Boulton CE: Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med* 2004; 117: 842-845.
74. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S: Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185-194.

75. Kelly RE, Jr., Cohen LJ, Semple RJ, Bialer P, Lau A, Bodenheimer A et al.: Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med* 2006; 36: 1647-1656.
76. Moncrieff J: Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 161-166.
77. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA: Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1957-1960.
78. Procyshyn RM, Chau A, Fortin P, Jenkins W: Prevalence and outcomes of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials involving clozapine, risperidone, or olanzapine. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 601-606.
79. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006; 295: 2270-2274.
80. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT: Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2267-2277.

Tabelle 1: Korrelation zwischen Art der Finanzierung und methodischer Qualität von Arzneimittelstudien

Autor	Instrument zur Bewertung der Qualität	Ergebnis
Jorgensen et al., 2006 (17)	Validiertes Bewertungsschema (Oxman und Gyatt-Index)	Cochrane Reviews hatten eine bessere methodische Qualität als von der pharmazeutischen Industrie finanzierte (Untersuchung von acht Paaren zum gleichen Arzneimittel, $p < 0,01$ ), als solche mit nicht deklarierte Finanzierung und als Reviews mit keiner Unterstützung oder Finanzierung durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen.
Lexchin et al., 2003 (15)	-	Keine von 13 analysierten Studien ergab, dass durch die pharmazeutische Industrie finanzierte Studien eine schlechtere Qualität haben. Von neun Studien mit einer statistischen Analyse zeigten sich bei vier bessere Werte für die Qualität.
Montgomery et al., 2004 (70)	Validiertes Bewertungsschema (Jadad-Score)	Bei durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien nicht signifikanter Trend zu durchschnittlich niedrigeren Jadad-Scores ( $p = 0,07$ ).
Perlis et al., 2005 (16)	Validiertes Bewertungsschema (Jadad-Score)	Bei Studien mit finanzieller Unterstützung durch die Industrie durchschnittlicher Jadad-Score höher als bei Studien ohne (3,65 vs. 2,68; $p = 0,0001$ ).

Tabelle 2: Korrelation zwischen Finanzierungsquelle und Studienergebnissen bzw. -schlussfolgerungen bei klinischen Arzneimittelstudien und Metaanalysen

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Als-Nielsen et al., 2003 (29)	Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung und Ergebnissen auf Grund von Behandlungseffekten oder UAW bei 370 RCT verwendet in Cochrane Reviews; recherchiert in Cochrane Library 2001	Bei durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Empfehlungen für die Versuchsmedikation (OR = 5,3; 95 % KI 2,0 – 14,4) als bei Studien finanziert durch nicht kommerzielle Unternehmen.
Barden et al., 2006 (28)	Zusammenhang zwischen Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie und für den Sponsor positiven Ergebnissen bei 176 Metaanalysen zu akutem Schmerz und Migräne aus drei existierenden Reviews	Untersuchung nicht wie geplant durchführbar, da nur 2/176 Studien durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen finanziert (ohne Angaben: n = 31). Daraufhin Vergleich der Ergebnisse für ein Arzneimittel, je nach Verwendung als Test- oder Vergleichssubstanz. Mit einer Ausnahme keine Unterschiede.
Bero et al., 2007 (71)	Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung, Charakteristika des Studiendesigns u. a. Faktoren, die Ergebnis beeinflussen bei 192 RCT, die Statine untereinander vergleichen publiziert zwischen 1999 und 2005	Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie ist signifikant mit positiven Ergebnissen (OR = 20,16; 95 % KI 4,37 – 92,98; p < 0,001) und Schlussfolgerungen (OR = 34,55; 95 % KI 7,09 – 168,4; p < 0,001) assoziiert.
Bhandari et al., 2004 (72)	Zusammenhang zwischen Finanzierung durch die Industrie und statistisch signifikanten Ergebnissen bei 158 RCT; publiziert in fünf wichtigen Zeitschriften zwischen 1999 und 2001	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch die Industrie und für die Industrie günstigen Ergebnissen (OR = 1,6; 95 % KI 1,1 – 2,8).
Buchkowsky et al., 2004 (32)	Charakterisierung von 500 zufällig ausgewählten klinischen Studien: Finanzierung, Berichterstattung, Quellen; Untersuchung der Verbindungen zwischen Autor und Industrie; Beschreibung der Ergebnistrends über 20 Jahre (1981 – 2000)	Unabhängig von der Finanzierungsquelle Mehrheit der Studien für Studienmedikament positiv: 74 % der Studien mit nicht angegebener Finanzierungsquelle, 67 % der Studien finanziert durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen, 73 % der durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien und 81 % der durch mehrere Sponsoren finanzierten Studien (p = 0,159). Anstieg von für die pharmazeutische Industrie positiven Ergebnissen über die Zeit.
Etter et al., 2004 (25)	Einfluss der Finanzierung auf die Ergebnisse von 105 Studien zur Nikotinersatztherapie	Industrie finanzierte Studien haben häufiger ein statistisch signifikantes Ergebnis (OR = 3,70; 95 % KI 1,46 – 9,35).
Finucane et al., 2004 (73)	Korrelation zwischen Finanzierung und Ergebnissen bei 48 Abstracts zu Arzneimittelstudien einer Jahrestagung	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch die Industrie und für die Industrie positiven Ergebnissen (p = 0,0007).

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Fries et al., 2004 (31)	Häufigkeit, mit der das Unsicherheitsprinzip (Equipoise) eingehalten wird bei 45 Abstracts zu durch die pharmazeutische Industrie finanzierten RCT; präsentiert auf einer rheumatologischen Jahrestagung 2001	Alle Studienergebnisse waren für den pharmazeutischen Sponsor positiv ( $p = 0,0001$ ).
Heres et al., 2006 (74)	Assoziation zwischen Art der Finanzierung und Ergebnis bei 30 head-to-head Studien in der Psychiatrie; publiziert zwischen 1966 und 2003	Bei 90 % der Studien favorisiert Ergebnis Produkt des Sponsors ( $p < 0,001$ ). Je nach Sponsor für einzelne Wirkstoffe widersprüchliche Ergebnisse.
Jorgensen et al., 2006 (17)	Vergleich von Qualität und Schlussfolgerungen von Cochrane Reviews mit durch die Industrie finanzierten Metaanalysen (24 Paare); publiziert 2003	Durch die pharmazeutische Industrie finanzierte Metaanalysen empfehlen das Studienmedikament in den Schlussfolgerungen ohne Einschränkung, Cochrane Reviews nicht ( $p = 0,02$ ).
Kelly et al., 2006 (75)	Korrelation zwischen Finanzierung und Ergebnissen bei 542 Studien in der Psychiatrie; publiziert 1992 und 2002	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch die Industrie und für die Industrie positiven Ergebnissen.
Moncrieff et al., 2003 (76)	Neubewertung der Evidenz zu Clozapin (10 Studien); Identifikation der Ursachen für Heterogenität; publiziert zwischen 1998 und 2003	Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie signifikant assoziiert mit positivem Ergebnis für Clozapin.
Montgomery et al., 2004 (70)	Einfluss der Finanzierungsquelle auf Ergebnisse von 86 RCT in der Psychiatrie; Literatursuche durchgeführt 2002 ohne zeitliche Begrenzung	Ergebnisse durch die Industrie finanzierter Studien favorisieren signifikant Antipsychotika der zweiten vor der ersten Generation.
Lexchin et al., 2003 (15)	Zusammenhang zwischen Finanzierung von Arzneimittelstudien durch die pharmazeutische Industrie und für den Sponsor günstigen Ergebnissen bei 16 Studien zum Thema; publiziert zwischen 1986 und 2002	Durch die pharmazeutische Industrie finanzierte Studien hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit ein für den Sponsor positives Ergebnis (OR 4,05; 95 % KI 2,98 – 5,51; 18 Vergleiche).
Peppercorn et al., 2007 (23)	Korrelation zwischen Finanzierungsquelle, Studiendesign und Ergebnissen bei 140 klinischen Studien zum Brustkrebs; publiziert 2003, 1998, 1993	Bei Analyse aller Studien aus den Jahren 1993, 1998 und 2003 gemeinsam kein signifikanter Unterschied im Anteil positiver Studien bei von der pharmazeutischen Industrie finanzierter Studien vs. nicht durch die pharmazeutische Industrie finanzierter Studien ( $p = 0,14$ ). Bei Studien aus dem Jahre 2003: bei industrieller Finanzierung Ergebnisse häufiger positiv (84 % vs. 54 %; $p = 0,02$ ).
Perlis C. et al., 2005 (16)	Bestimmung von Ausmaß und Auswirkung finanzieller Interessenkonflikte bei 179 klinischen Studien aus der Dermatologie; publiziert zwischen 2000 und 2003	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung einer Studie durch die pharmazeutische Industrie und für die pharmazeutische Industrie positiven Ergebnissen (adjustiertes Odds Ratio 4,5; 95 % KI 1,2 – 17,1).

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Perlis R et al., 2005 (77)	Bestimmung von Ausmaß und Auswirkung industrieller Finanzierung und finanzieller Interessenkonflikte bei 162 RCT in der Psychiatrie; publiziert zwischen 2001 und 2003	Bei finanziellem Interessenkonflikt des Autors 4,9-mal höhere Wahrscheinlichkeit positive Ergebnisse zu berichten. Statistisch signifikant nur bei Studien, die durch die pharmazeutische Industrie finanziert wurden.
Procysbyn et al., 2004 (78)	Prävalenz und Ergebnisse von durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien bei 372 Studien mit Clozapin, Risperidon und Olanzapin; publiziert zwischen 1990 und 2001	Keine negativen Ergebnisse in durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien.
Ridker et al., 2006 (79)	Assoziation zwischen Finanzierungsquelle und Studienergebnissen bei 205 RCT zu kardiovaskulären Fragestellungen; publiziert zwischen 2000 und 2005	Anteil von Studien, die neue Behandlung favorisieren, bei durch die Industrie finanzierten Studien signifikant höher ( $p = 0,002$ ).
Tulikangas et al., 2006 (26)	Abhängigkeit der Ergebnisse von der Art der Finanzierung bei 24 Studien in der Urologie; publiziert zwischen 1966 und 2003	Keine Korrelation.
Tungaraza et al., 2007 (27)	Einfluss der Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie auf die Ergebnisse von 190 Arzneimittelstudien in der Psychiatrie; publiziert zwischen 2000 und 2004	Bei unabhängig finanzierten Studien höhere Wahrscheinlichkeit negative Ergebnisse zu berichten als bei durch die pharmazeutische Industrie finanzierten Studien (16/44 (36 %) vs. 22/146 (15%), $p = 0,004$ ). Korrelation besonders deutlich, wenn ein Angestellter der pharmazeutischen Industrie unter den Autoren ist.
Vlad et al., 2007 (80)	Identifizierung von Faktoren, welche die Heterogenität der Ergebnisse bei 15 Studien mit Glucosaminen erklären; publiziert zwischen 1966 und 2006	Effektgrößen in Studien ohne industrielle Beteiligung geringer als in Studien mit industrieller Beteiligung (0,05 bis 0,16 vs. 0,47 bis 0,55).
Yank et al., 2007 (30)	Assoziation zwischen finanziellen Verbindungen zu einem pharmazeutischen Unternehmen und positiven Ergebnissen oder Schlussfolgerungen bei 124 Metaanalysen antihypertensiver Arzneimittel; publiziert bis 2004	Finanzielle Verbindungen zu einem pharmazeutischen Unternehmen sind nicht mit positiven Ergebnissen, aber signifikant mit positiven Schlussfolgerungen assoziiert (OR = 4,09; 95 % KI 1,30 – 12,83).

Tabelle 3: Korrelation zwischen Art der Finanzierung und Publikationsstatus von Arzneimittelstudien

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Krzyzanowska et al., 2003 (43)	Bestimmung von Faktoren, die die Zeit bis zur Publikation beeinflussen bei 510 Abstracts zu großen RCT ( $\geq 200$ Patienten) in der Onkologie; präsentiert bei einer Jahrestagung einer Fachgesellschaft zwischen 1989 und 1998	Studien mit Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie (74/510; 15 %) wurden schneller publiziert als Studien mit Finanzierung durch die Arbeitsgruppe (294/510, 58 %, davon 17 auch mit Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie) oder ohne Angabe der Finanzierung (142/510; 28 %). Nach fünf Jahren waren 17 % der von der pharmazeutischen Industrie finanzierten Studien, aber 27 % der durch die Arbeitsgruppe finanzierten bzw. 29 % der Studien ohne Angabe eines Sponsor, nicht publiziert ( $p = 0,02$ ).
Lexchin et al., 2003 (15)	Zusammenhang zwischen Finanzierung von Arzneimittelstudien durch die pharmazeutische Industrie und Publikationsstatus bei sechs Studien zu diesem Thema; publiziert in den 1990er Jahren	Ergebnisse von durch die Pharmaindustrie finanzierten Studien hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, publiziert oder vorgestellt zu werden als Studien mit anderer Finanzierung, die Zeit zur Publikation war länger, häufiger wurde in Tagungsbänden von Symposien publiziert.
Melander et al., 2003 (41)	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: Stand alone Publikation bei Studien mit signifikanten Ergebnissen häufiger. Viele Studien gaben günstigere Per-Protocol-Analyse statt ITT-Analyse an.
Turner et al., 2008 (40)	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.
von Elm et al., 2008 (42)	Faktoren, die mit Publikation assoziiert sind bei 451 Studienprotokollen und 233 zugehörigen Artikeln zu RCT; eingereicht bei schweizerischer Ethikkommission zwischen 1988 und 1998	Industrieunabhängige Finanzierung ist mit Publikation assoziiert (OR = 2,42; 95 % KI 1,14 – 5,17).
Whittington et al., 2004 (39)	Vergleich publizierter (fünf RCT) und unpublizierter Daten zu SSRI bei Kindern und Jugendlichen; Literaturrecherche bis 2003	Veröffentlichte Daten suggerieren bei einigen SSRI eine positive Nutzen-Schaden-Relation, bei Berücksichtigung unpublizierter Daten überwiegt Risiko.



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer  
Der Vorsitzende

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Berlin, 16.06.2008

Telefon  
030 400456-551

Telefax  
030 400456-556

E-Mail  
[wolf-dieter.ludwig@akdae.de](mailto:wolf-dieter.ludwig@akdae.de)

Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite  
1 von 2

**Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die Ergebnisse von  
Arzneimittelstudien – Expertisenerstellung für die  
Bundesärztekammer**

Sehr geehrte(r)...

In der Literatur wurde mehrfach darüber berichtet, dass Veröffentlichungen von Arzneimittelstudien sowohl hinsichtlich des Inhalts und dessen Interpretation als auch hinsichtlich der Tatsache der Veröffentlichung oder Nicht-Veröffentlichung durch den Sponsor, in vielen Fällen pharmazeutische Unternehmen, beeinflusst seien. Dies hat zu einem Antrag auf dem vorjährigen Ärztetag geführt, die Bundesärztekammer möge hierzu eine Expertise einholen. Die Bundesärztekammer hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Klaus Lieb, Mainz, mit der Erstellung der Expertise beauftragt. Diese soll zum einen auf einer Auswertung der themenspezifischen Literatur basieren. Da sich die Literatur jedoch oftmals auf Analysen von Studien, die nicht in Deutschland durchgeführt wurden, bezieht, soll in der Expertise besonders auch die Situation in Deutschland beleuchtet werden. Dies soll durch eine Befragung von Kolleginnen und Kollegen geschehen, die an der Planung und Durchführung von klinischen Studien, teilweise in führender Position, mitgewirkt haben.

Sie finden beigelegt einen Fragebogen, dessen Fragen wir Sie bitten zu beantworten. Sie unterstützen damit die Arzneimittelkommission und die Bundesärztekammer in der Beantwortung einer wesentlichen Problematik. Wenn Sie Anregungen und Kommentare für diese Untersuchung haben, die über die gestellten Fragen hinausgehen, sind wir für deren Übermittlung dankbar.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

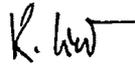
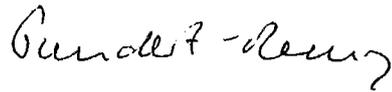
sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

Wir würden uns freuen, wenn Sie uns bis Ende Juli Nachricht geben könnten und danken Ihnen im Voraus für Ihre Mühe. Bei Rückfragen können Sie sich gerne an uns wenden.

Schreiben der AkdA  
vom 26.06.2008

Seite  
2 von 2

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy

Prof. Dr. Klaus Lieb



Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. med. Gisela Schott

Anlagen



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer  
Der Vorsitzende

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Berlin, 30.07.2008

Telefon  
030 400456-551  
Telefax  
030 400456-556

E-Mail  
[wolf-dieter.ludwig@akdae.de](mailto:wolf-dieter.ludwig@akdae.de)  
Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite  
1 von 1

**Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die Ergebnisse von  
Arzneimittelstudien – Expertisenerstellung für die BÄK**

Sehr geehrte(r)...

wir möchten an unser Schreiben vom 16. Juni dieses Jahres erinnern, in dem wir Sie um die Beantwortung einiger Fragen zum möglichen Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf die Ergebnisse von Arzneimittelstudien gebeten hatten.

Wir würden uns freuen, wenn sich durch Ihren Beitrag die Basis für unsere Expertise zum Thema, die wir im Auftrag der Bundesärztekammer erstellen, verbreitern würde.

Anbei senden wir Ihnen den o.g. Brief sowie den kurzen Fragebogen erneut zu. Alle bis zum 25. August eingehenden Antworten werden von uns berücksichtigt.

Wir danken Ihnen im Voraus und verbleiben  
mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy

Prof. Dr. Klaus Lieb

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. med. Gisela Schott

Anlage

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10523 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

[sekretariat@akdae.de](mailto:sekretariat@akdae.de)  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de)