

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin  
- Geschäftsf. Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Bettina Schöne-Seifert -

**Ethik-Antrag und Publikation**

Biomedizinische Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der  
Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster zustimmend begutachtet wurden, die Veröffentlichung  
der Studienergebnisse und ihre Repräsentation in Datenbanken

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor rerum medicinalium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Uebing, Bärbel

aus Düsseldorf

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar Schober

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin  
- Geschäftsf. Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Bettina Schöne-Seifert -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar Schober

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Ethik-Antrag und Publikation**

Biomedizinische Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster zustimmend begutachtet wurden, die Veröffentlichung der Studienergebnisse und ihre Repräsentation in Datenbanken

Uebing, Bärbel

Die 110 biomedizinischen Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster mit einem positiven Erstvotum versehen worden waren, wurden retrospektiv erfasst und hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Publikationsrate ausgewertet.

Die Originalakten der Ethik-Kommission wurden herangezogen und Veröffentlichungen zu den Studien in den biomedizinischen Literatur-Datenbanken PubMed und ISI Web of Science gesucht.

Die Hälfte der Studien war monozentrisch angelegt. Zwei Drittel der Antragsteller waren Universitätsangehörige. Die Hälfte der Studien war Industrie-gefördert, 40 % Industrie-initiiert. 62 % waren Arzneimittelstudien.

Die Publikationsrate betrug nach 8-9 Jahren 49,5 %. Einen positiven Einfluss auf die Publikationsrate hatten die finanzielle Förderung durch nichtkommerzielle Drittmittelgeber und die multizentrische Anlage der Studien. Der in der Literatur beschriebene Publication Bias wurde deutlich.

Eine MS Access-Datenbank wurde in der Geschäftsstelle der Ethik-Kommission aufgebaut, die zur Registrierung und Verwaltung der eingereichten Anträge dient.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2007

**INHALTSVERZEICHNIS**

Inhaltsverzeichnis .....	i
Abkürzungen und Glossar .....	iv
1. Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund und Fragestellung .....	1
1.2 Klinische Prüfungen .....	2
1.3 Entstehung und Aufgaben der Ethik-Kommissionen .....	4
1.3.1 Geschichte der Ethik-Kommissionen .....	5
1.3.2 Gesetzliche Grundlagen.....	6
1.3.3 Arbeitsweise und Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen .....	8
1.4 Ethik-Kommission Münster.....	10
1.4.1 Gründung und Status .....	10
1.4.2 Entwicklung und Verfahrensweise .....	11
1.5 Publikationsproblematik .....	12
1.6 Register .....	16
1.7 Datenbank .....	19
1.7.1 Situation bei der Ethik-Kommission Münster .....	19
1.7.2 Datenbank-Grundbegriffe.....	21
1.7.3 Relationale Datenbanken .....	21
1.7.4 Normalisierung von Daten.....	23
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Datenerhebung .....	25
2.1.1 Daten der Anträge.....	25
2.1.2 Daten der Veröffentlichungen .....	30
2.2 Deskriptive Statistik.....	32
2.3 Anforderungsanalyse für die Datenbank .....	32
3. Ergebnisse.....	37
3.1 Erstanträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997.....	37
3.1.2 Teilnehmer .....	40
3.1.3 Studiendauer, vorzeitiges Studienende .....	41
3.1.4 Herkunft der Antragsteller .....	42
3.1.5 Geschlecht der Antragsteller.....	45

3.1.6	Studieninitiatoren und finanzielle Förderungen .....	45
3.1.7	Benachrichtigung über das Studienende und Abschlussbericht .....	50
3.1.8	Amendments, unerwünschte Ereignisse .....	51
3.2	Publikationen .....	51
3.2.1	Publikationsrate .....	53
3.2.2	Dauer bis zur Publikation .....	54
3.2.3	Art der Publikation .....	56
3.2.4	Autorenschaft.....	56
3.2.5	Quotation Index (Times cited).....	57
3.2.6	Zeitschriften .....	57
3.3	Vergleich mit dem Jahr 1996.....	59
3.4	Mögliche Einflussfaktoren auf die Publikation .....	62
3.4.1	Herkunft der Antragsteller - Publikation .....	62
3.4.2	Initiator oder Förderung - Publikation.....	63
3.4.3	Studienart und -typ - Publikation.....	65
3.5	Access-Datenbank der Ethik-Kommission Münster.....	68
3.5.1	Grundstruktur der Datenbank .....	68
3.5.2	Teilbereiche der Datenbank .....	69
3.5.3	Inhalte der Datenbank.....	74
3.6	Weitere Ergebnisse .....	75
4.	Diskussion.....	77
4.1	Was ist neu an dieser Untersuchung? .....	77
4.2	Anträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997 .....	77
4.2.1	Studienarten und -typen, Antragstellung, Förderung .....	77
4.2.2	Vergleichsdaten aus deutschsprachigen Ethik-Kommissionen .....	79
4.3	Veröffentlichung der Studienergebnisse.....	81
4.4	Vergleich mit dem Jahr 1996.....	83
4.5	Vergleichsdaten zur Publikation von Studienergebnissen.....	84
4.5.1	Untersuchungen auf der Datenbasis von Ethik-Kommissionen .....	85
4.5.2	Untersuchungen auf der Datenbasis von nichtkommerziellen Drittmittelgebern.....	89
4.5.3	Untersuchungen auf der Datenbasis von Behörden.....	91
4.6	Einflussparameter auf die Publikation.....	92

4.7	Datenbank .....	95
4.8	Publication Bias und öffentliche Register .....	99
4.8.1	Publication Bias .....	99
4.8.2	Register .....	101
4.9	Beschränkungen des Projekts .....	106
5.	Fazit und Ausblick .....	109
6.	Literaturverzeichnis .....	112
	Danksagung .....	128
	Lebenslauf .....	129

**ABKÜRZUNGEN UND GLOSSAR**

Abb.	Abbildung
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 24.08.1976, 5. Novelle 09.08.1994, 6. Novelle 20.12.1996, 8. Novelle 07.09.1998, 11. Novelle 21.08.2002, 12. Novelle 30.07.2004, 14. Novelle 01.09.2005
AWB	Anwendungsbeobachtung (nichtinterventionelle Beobachtungsstudie)
Bias	Voreingenommenheit, Tendenz, Verzerrung, systematischer Fehler, systematische Abweichung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BO	Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe vom 23. April 1994 in der Fassung der Bekanntmachung vom 17. Juli 1995 (MBI. NW 1995, S. 938 ff.); aktuelle Fassung beschlossen von der Kammerversammlung am 27. November 2004, genehmigt durch Erlass des Ministeriums für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes Nordrhein-Westfalen vom 18. März 2005 (III 7 - 0810.53)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (etwa)
db	table database (Datenbank) Dateiformat
DBMS	Datenbankmanagementsystem
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
d.h.	das heißt
doc	Microsoft Word Dateiformat (und andere Textverarbeitungsprogramme)
DvH	Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Beschlossen auf der 18. Generalversammlung in Helsinki, Juni 1964, revidiert von der 29. Generalversammlung in Tokio, Oktober 1975, von der 35. Generalversammlung in Venedig, Oktober 1983, von der 41. Generalversammlung in Hongkong, September 1989. 48. Generalversammlung in Somerset West, Oktober 1996: Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind. 52. Generalversammlung in Edinburgh, Oktober 2000: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Zusätze Washington, 2002, Tokio, 2004
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera (und so weiter)

Ethik-Kommission Münster	Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
EU GCP	Directive on Good Clinical Practice der Europäischen Union. Richtlinie 2001/20/EC vom 04.04.2001
EudraCT	European clinical trials database der EMEA
FDA	Food and Drug Agency (Arzneimittel-Zulassungsbehörde der USA)
GCP	Good Clinical Practice: Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Auswertung / Berichterstattung von klinischen Prüfungen.
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004, zuletzt geändert durch Art. 1 V vom 15.03.2006
HR	Hazard Ratio (Gefahrenverhältnis, Schätzung für das relative Risiko in Überlebensanalysen)
i.d.R.	in der Regel
ICH GCP	Note for Guidance on Good Clinical Practice der International Conference on Harmonization. ICH Topic E 6. Step 5, Consolidated Harmonised Tripartite Guideline, 1.5.1996, CPMP/ICH/135/95
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ICTRP	International Clinical Trials Registration Platform der World Health Organisation
IEC	Independent Ethics Committee
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
IMF	Programm "Innovative Medizinische Forschung" der Medizinischen Fakultät der WWU Münster
INN	International Non-proprietary Name (internationaler Freiname pharmazeutischer Grundstoffe)
IRB	Institutional Review Board
ISI Web of Science	Literatur-Datenbank von ISI-Thomson, Web of Science <sup>®</sup> auf der ISI Web of Knowledge <sup>SM</sup> Plattform. Übersicht unter URL: <a href="http://portal.isiknowledge.com/?DestApp=WOS&amp;Func=Frame">http://portal.isiknowledge.com/?DestApp=WOS&amp;Func=Frame</a> (Zugriff 10.10.2005)
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number von WHO und Current Controlled Trials Ltd.
IT	Information Technology (Informationstechnologie, Informatik)

Kap.	Kapitel
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MBO-Ä 1997	Muster-Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach, zuletzt geändert durch die Beschlüsse des 106. Deutschen Ärztetages 2003 in Köln veröffentlicht u.a. durch die Bundesärztekammer im Deutschen Ärzteblatt
MeSH	Medical Subject Headings, kontrolliertes Vokabular biomedizinischer Begriffe der U.S. National Library of Medicine zur Indexierung der Artikel in MEDLINE / PubMed
MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz) vom 02.08.1994, teilweise 1996 in Kraft getreten. Änderungsgesetz vom 06.08.1998. Neufassung 07.08.2002, geändert 25.11.2003
MS	Microsoft®
n	Anzahl
NRW	Nordrhein-Westfalen
OLE	Object Linking and Embedding (MS Windows Betriebssystem-Komponente)
open access	freier Zugang, unbeschränkter Zugriff, offener Anschluss
OR	Odds Ratio (Erfolgschance, Maß für das Relative Risiko in Fall-Kontroll-Studien)
peer reviewed	durch Fachleute überprüft, von Experten begutachtet
PK	Pharmakokinetik, pharmakokinetische Arzneimittelstudie
PubMed	Literaturdatenbank für biomedizinische Literatur, entwickelt durch das National Center for Biotechnology Information (NCBI) bei der U.S. National Library of Medicine (NLM), angesiedelt bei den National Institutes of Health (NIH) in den USA, Retrieval System Entrez. Überblick unter URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/overview.html">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/overview.html</a> (Zugriff 10.10.2005)
REC	Research Ethics Committee
rtf	rich text format (offenes Textdokument-Format)
S.	Seite
SAE	serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SQL	structured query language
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction (Verdachtsfall unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen)
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem, unter anderen

UKM	Universitätsklinikum Münster
URL	uniform resource locator
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
UTRN	Universal Trial Reference Number der Registry Platform der WHO
VBA	Visual Basic for Applications
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WWU	Westfälische Wilhelms-Universität
xls	Microsoft Excel Dateiformat (Tabellenkalkulation)
xml	Extensible Markup Language
z.B.	zum Beispiel
ZKS	Zentrum Klinische Studien, Universität Freiburg

Vorbemerkung:

Im nachfolgenden Text wird zwecks besserer Lesbarkeit durchgehend die männliche Form verwendet. Selbstverständlich sind immer auch Forscherinnen, Ärztinnen, Antragstellerinnen etc. gemeint.

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Hintergrund und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit präsentiert die systematische retrospektive Erfassung und Auswertung der biomedizinischen Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (im Folgenden kurz als Ethik-Kommission Münster bezeichnet) mit einem positiven Votum versehen wurden. Berücksichtigt wurden Studien, die zur Erstberatung, in der Regel auf einer Sitzung der Kommission, vorgelegt wurden.

Die Hauptziele der Untersuchung waren

- die Charakterisierung der Anträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997, z.B. Zusammensetzung nach Studientypen und Herkunft der Antragsteller
- sowie das "Schicksal" der beantragten Studien, insbesondere deren Abschluss und Veröffentlichung.

Die Initiative zu dieser Arbeit ging von der Ethik-Kommission aus, die ihre eigene Arbeit aus dem Blickwinkel des wissenschaftlichen Nutzens für die Heilkunde und die Allgemeinheit evaluieren wollte. Unter anderem sollte untersucht werden, wieweit dem ethischen Postulat der Veröffentlichung aller Studienergebnisse - negativer wie positiver - gemäß § 27 der Deklaration von Helsinki (DvH) entsprochen wird.

Zunehmend herrscht die Ansicht vor, dass Ethik-Kommissionen regelmäßig den Verlauf und die Berichterstattung der von ihnen begutachteten Projekte überprüfen sollten [209, 237, 260]. Der beste Weg, die Überlegungen und Beratungen der Ethik-Kommissionen transparent zu machen, besteht in der Veröffentlichung der Forschung, der sie zugestimmt haben [188].

Das Projekt baut auf einer Arbeit auf, die diese Fragestellung in der Ethik-Kommission Münster für das Jahr 1996 untersucht hat [168]. Die Ergebnisse sollten verglichen werden, und gleichzeitig sollte eine breitere Datenbasis geschaffen werden.

Darüber hinaus wird im zweiten Teil der Arbeit die Struktur einer Datenbank entwickelt bzw. in ihrer inzwischen realisierten Form vorgestellt, mit der in Zukunft bei der Ethik-Kommission Münster Studien registriert und verwaltet werden, um begleitend den Studienverlauf und -abschluss erfassen und die Information über die Studienergebnisse nachverfolgen zu können.

Inhaltliche Details und wissenschaftliche Wesensmerkmale der einzelnen Anträge (z.B. Versuchsaufbau, Techniken, Prüfpräparat) schlagen sich nicht in der Analyse nieder. Die Anträge gingen als rein statistische Größe in die deskriptive Darstellung ein, so dass sich keine datenschutzrechtlichen Bedenken gegen die Veröffentlichung ergeben.

Es fand keine inhaltliche Verwertung der Studieninformationen, sondern vielmehr eine Untersuchung auf der Meta-Ebene statt. Themen und Stichworte aus den Anträgen wurden formal benutzt, um einen gestellten Antrag zu dokumentieren und die zugehörigen Publikationen zu finden.

## **1.2 Klinische Prüfungen**

Eine klinische Prüfung oder Studie im hier gemeinten Sinn ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um die Wirksamkeit oder Sicherheit / Verträglichkeit, die Pharmakodynamik oder -kinetik von neuen Präparaten / Methoden zu erforschen, zu vergleichen oder nachzuweisen.

Die Note for Guidance on Good Clinical Practice der International Conference on Harmonization (ICH GCP) definiert beispielsweise in Kapitel 1.12 Clinical Trial/Study:

"Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product (s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy."

Prüfpräparate können Arzneimittel oder Medizinprodukte sein. Aber ebenso können neue chirurgische, psychologische oder physikalische Therapieformen, Diagnostik (auf der Grundlage von Körperflüssigkeiten, Fragebögen oder Bildgebung), epidemiologische Fragestellungen oder genetische Untersuchungen den Inhalt einer klinischen Prü-

fung ausmachen. So beschreibt es das International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE):

"The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between an medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like." [127: Kap. III.J]

Der Belmont Report von 1979 betont, dass die Anwendung neuer, experimenteller Maßnahmen nicht automatisch Forschung bedeutet, sondern dass es sich bei biomedizinischer oder Verhaltens-Forschung um geplante Aktivitäten handelt, um eine Hypothese zu testen, Schlussfolgerungen zu ziehen und dadurch zum Erkenntnisgewinn beizutragen [179].

Arzneimittelstudien finden in ärztlichen Praxen und Kliniken statt. Hierbei werden vier Phasen unterschieden (vgl. dazu [214: S. 48-50, 164: Section 7 B, 258, 261]).

Phase I: Die Prüfung einer neuen Substanz erfolgt erstmals bei insgesamt ca. 200-300 gesunden freiwilligen Probanden, um eine erste Bewertung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit sowie Daten zur Pharmakokinetik zu gewinnen. Hochtoxische Substanzen wie Zytostatika werden nur an entsprechenden Patienten getestet. Die einzelnen Prüfungen umfassen nur ca. 6 bis 30 Probanden.

Phase II: In der zweiten Phase wird die Prüfsubstanz Patienten mit Symptomen oder Erkrankungen, für deren Behandlung die Substanz bestimmt ist, gegeben. Neben der Erfassung von Wirksamkeit sowie Unbedenklichkeit ist die Dosisfindung wichtig (therapeutisch-explorativ). Pro Studie nehmen ca. 100 Patienten teil, insgesamt einige hundert.

Bei Prüfungen der Phase III handelt es sich um kontrollierte Studien, die oft doppelblind und randomisiert sind und die Überlegenheit der Testsubstanz gegenüber therapeutischen Alternativen oder Placebos bestätigen sollen. Außerdem dienen sie der Abklärung klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen und Untersuchungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis. In diese therapeutisch-konfirmatorischen Studien werden mehrere tausend Patienten eingeschlossen. Aufgrund dieser klinischen Prüfungen erfolgt die Zulassung eines Medikaments.

Die Phase IV schließlich folgt nach der Zulassung und dem Inverkehrbringen des Medikaments. Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen können nun aufgrund der hohen Anwenderzahlen erkannt werden. Ferner gibt es sogenannte Anwendungsbeobachtungen (AWB), nicht-interventionelle Beobachtungsstudien mit zugelassenen Präparaten. Therapieoptimierungsstudien werden insbesondere in der Onkologie mit zugelassenen Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation oder Dosierung durchgeführt; ihre Definition und Zuordnung zu einer Phase ist nicht einheitlich.

Studien mit Medizinprodukten werden analog in vier Phasen eingeteilt [214: S. 87-88]. Medizinprodukte sind gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) § 3: "Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe [...] zum Zwecke der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, [...] von Verletzungen oder Behinderungen, der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder der Empfängnisregelung [...] und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird".

Medizinprodukte umfassen ein breites Spektrum von aktiven implantierbaren Medizinprodukten, z.B. Herzschrittmacher, über aktive nichtimplantierbare Medizinprodukte, z.B. Ultraschallgeräte, bis zu nichtaktiven Medizinprodukten, z.B. Verbandmittel.

Sie werden gemäß MPG § 13 entsprechend ihrem Gefährdungspotential in die Klassen I (geringes Risiko), II a (mittleres Risiko, vorübergehende oder kurzzeitige Anwendung), II b (mittleres Risiko, langfristige Anwendung) und III (hohes Risiko) eingeteilt.

### **1.3 Entstehung und Aufgaben der Ethik-Kommissionen**

(Näheres bei [37: Kap. 8, 22, 70, 78, 130, 155, 180, 214, 217, 268])

Die Darstellung erfolgt entsprechend der Gesetzeslage Mitte / Ende der 1990er Jahre in Deutschland; im Wesentlichen unberücksichtigt bleiben die aktuellen Änderungen seit 2004 hinsichtlich der Stellung und der Aufgaben der Ethik-Kommissionen in Arzneimittelprüfungen.

### 1.3.1 Geschichte der Ethik-Kommissionen

Medizinische Humanexperimente werfen regelmäßig ethische Fragen auf, da der Arzt sich in einem Spannungsfeld zwischen ärztlicher Sorgfaltspflicht (bestmöglicher, wissenschaftlich gesicherter und begründeter, sicherer Patientenversorgung) und Freiheit der Forschung (zur notwendigen Erweiterung des Wissens für die Heilkunde, aber mit dem Risiko der Schädigung der Patienten) bewegt.

Diese Probleme der Ethik in der Medizin und in der Forschung am Menschen wurden zuerst im ärztlichen Standesrecht aufgegriffen und später auch gesetzlich verankert. Die Begutachtung durch die Ethik-Kommission wägt zwischen den Interessen der Forscher, der Gesellschaft und des menschlichen Individuums ab [189].

Lange Zeit hat man weltweit versucht, die Erfüllung der ethischen Voraussetzungen für Forschungsvorhaben am Menschen, nämlich die Prinzipien der biomedizinischen Ethik wie Autonomie, Patientenwohl, Schadensvermeidung und Gerechtigkeit [179] durch die Selbstkontrolle der Wissenschaft sicherzustellen. Dies erwies sich aber immer wieder als unzureichend. Daher gingen die Überlegungen dahin, die Mechanismen der Selbstkontrolle durch die Einschaltung von unabhängigen, sachverständigen Beratungsgremien vor Versuchsbeginn zu ergänzen (Fremdkontrolle) [88].

Dabei sind heute Aufgaben, Funktion, Zusammensetzung und Zuständigkeiten der Ethik-Kommissionen international weitgehend angeglichen [249].

In den späten 1960er Jahren entstanden in den USA die ersten Ethik-Kommissionen [189].

In der Bundesrepublik Deutschland wurde die Einrichtung von Ethik-Kommissionen seit den frühen 1970er Jahren zunächst durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) vorangetrieben. Die DFG machte ab 1972 die Förderung von Projekten von der Prüfung durch eine Ethik-Kommission abhängig. [141]

Im Jahre 1979 sprach die Bundesärztekammer eine Empfehlung aus, nach der bei allen Landesärztekammern Ethik-Kommissionen einzurichten sind. Diese haben den forschenden Arzt in ethischen und juristischen Fragen zu beraten (Empfehlung zur Einrichtung von Ethik-Kommissionen bei den Ärztekammern: Beschluß des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 12-1-79 (Zitiert in [150])).

Entsprechend sind viele der deutschen Ethik-Kommissionen in den späten 1970er und frühen 1980er Jahren gegründet worden [212].

Am 07.05.1983 wurde in Münster der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland unter Beteiligung der Vertreter von 18 medizinischen Fakultäten und sieben Landesärztekammern gegründet, mit dem Leitgedanken: „Der Arbeitskreis soll ein Zusammenschluss der medizinischen Ethik-Kommissionen ohne weitergehende Reglementierung sein und vor allem durch seine wissenschaftliche Reputation, auch in der Öffentlichkeit, wirken“ [78: S. 12].

Sein Ziel ist die Vereinheitlichung der Aufgaben, Strukturen und Verfahrensweisen der verschiedenen Ethik-Kommissionen. Beschlüsse des Arbeitskreises sind lediglich als Empfehlungen an die Mitglieder zu werten; die Autonomie der Mitgliedskommissionen wird respektiert.

Die Bundesärztekammer und die Hans-Neuffer-Stiftung gewähren finanzielle und organisatorische Hilfe, u.a. für die Jahresversammlungen und Publikationen. Der Arbeitskreis wirkt auf europäischer Ebene als Äquivalent einer nationalen Ethik-Kommission mit (Näheres in [69, 78, 150, 152]).

### 1.3.2 Gesetzliche Grundlagen

In den letzten Jahren hat der Einfluss des Rechts auf die Ethik-Kommissionen erheblich zugenommen.

Beispiele für Richtlinien und Gesetze, in denen die Beratung durch eine Ethik-Kommission vorgesehen ist, sind:

- die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (DvH) (1964, revidiert 1975)
- Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis oder Good Clinical Practice, kurz GCP: Seit 1997 gilt die sogenannte ICH GCP (Harmonisierung in Japan, USA, Europa) als allgemein akzeptierter Standard.

Die daraus entwickelte EU GCP wurde mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes in nationales Recht implementiert und ab August 2004 angewandt. Dazu wurde eine entsprechende Rechtsvorschrift erlassen, die GCP-Verordnung (vgl. auch Abkürzungen und Glossar).

In Deutschland waren Mitte / Ende der 1990er Jahre die wichtigsten Regelungen:

- das Arzneimittelgesetz (AMG) in der 5. Novelle von 1994 und der 8. Novelle von 1998; § 40 (1) Satz 2: “Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen vorbehaltlich des Satzes 3 nur begonnen werden, wenn diese zuvor von einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist; Voraussetzung einer zustimmenden Bewertung ist die Einhaltung der Bedingungen in Satz 1.“
- das Medizinproduktegesetz (MPG) von 1992/1994, wobei Änderungen teilweise 1996 / 1998 in Kraft traten; § 17 (6): „Mit der klinischen Prüfung darf erst [...] begonnen werden, nachdem sie der zuständigen Behörde oder [...] beauftragten Stelle angezeigt worden ist und eine zustimmende Stellungnahme einer Ethikkommission zu dem Prüfplan vorliegt. Bei multizentrischen Studien genügt ein Votum.“; § 17 (7): „Eine im Geltungsbereich dieses Gesetzes tätige Ethikkommission muß unabhängig, interdisziplinär besetzt und bei der zuständigen Bundesoberbehörde registriert sein. Ihre Aufgabe ist es, den Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten mit mindestens 5 Mitgliedern mündlich zu beraten. [...]“
- Röntgenverordnung, Strahlenschutzverordnung
- Bundes- und Landesdatenschutzgesetze
- die Musterberufsordnung für die deutschen Ärzte (MBO-Ä) in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach, § 1 (4): „Der Arzt muß sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.“
- Heilberufsgesetze der Länder
- Berufsordnungen der Ärztekammern, basierend auf der Musterberufsordnung. So galten von 1994 bis 1999 die Formulierungen in § 1 (Berufsausübung) der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe: "(4) Ärztinnen und Ärzte müssen vor Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten eine bei der Ärztekammer oder bei einer me-

dizinischen Fakultät gebildete Ethikkommission anrufen, um sich über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten zu lassen."

Ein weiterer Aspekt ist die Entnahme von Gewebe- oder Blutproben zur wissenschaftlichen Verwendung in Forschungsprojekten. Auch für solche Vorhaben, insbesondere mit gleichzeitiger Erhebung personenbezogener Daten, ist nach der Berufsordnung eine Beratung durch die Ethik-Kommission erforderlich. Diese wird insbesondere die Aufklärung und das Einwilligungensformular für die Patienten / Probanden eingehend prüfen.

### 1.3.3 Arbeitsweise und Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Typen von Ethik-Kommissionen:

- Ethik-Kommissionen im weiteren Sinne befassen sich mit Grundsatzfragen, z.B. hinsichtlich innovativer Therapien. Sie beraten häufig die politischen Entscheidungsträger. Beispiele sind in Deutschland der Nationale Ethikrat und die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer.
- Ethik-Kommissionen im engeren Sinne sind praxisbezogene Ethik-Kommissionen, zu denen die auf medizinische Forschung bezogenen Kommissionen (Institutional Review Boards, IRB oder Independent Ethics Committees, IEC oder Research Ethics Committees, REC) und die auf die medizinische Tätigkeit selbst bezogenen Kommissionen (z.B. Ethik-Komitees), angesiedelt in den Kliniken, gehören.

Praxisbezogene Ethik-Kommissionen haben als IRBs oder IECs nicht die Aufgabe, Grundfragen der Ethik zu klären. Sie greifen nur den begrenzten Bereich der medizinischen Forschung am Menschen heraus. (Näheres in [142, 145, 244])

Sie sind in Deutschland nach Landesrecht bei Ärztekammern und Universitäten eingerichtet, für Arzneimittel-Studien seit neuestem auch bei Landesbehörden direkt.

Sie arbeiten unabhängig von Beteiligten und Auftraggebern eines Forschungsvorhabens gemäß einer Satzung, Gebührenordnung, eventuell Geschäftsordnung und Standardarbeitsanweisungen.

Die Kommissionen sind interdisziplinär besetzt mit unabhängigen Fachleuten: mit Ärzten, Juristen (einer obligatorisch nach AMG), Theologen / Philosophen, Pharmazeuten

(einer obligatorisch nach AMG) / Vor-Klinikern, Medizintechnikern, Biometrikern / Statistikern, Medizin-Ethikern, Studenten, Pflegepersonal, medizinischen Laien, Nicht-Wissenschaftlern.

Die zu Vertraulichkeit und Verschwiegenheit verpflichteten Mitglieder (i.d.R. 6-12) nehmen immer eine Einzelfallprüfung vor. Sie werden unterstützt durch eine Geschäftsstelle / ein Sekretariat, Sachverständige und Gutachter.

Die Kernaufgabe besteht in der Beratung des antragstellenden Forschers nach ethischen und juristischen Kriterien. Gegen die Zulässigkeit eines Forschungsvorhabens dürfen keine Bedenken bestehen, die in ethischer, juristischer, ärztlicher und wissenschaftlicher Hinsicht begründet wären. Das bedeutet, dass die Entscheidungen sich oft an rechtlich nicht festgelegten ethischen Normen orientieren.

Die deutschen Ethik-Kommissionen sind zur Zeit nur für Arzneimittelstudien gemäß 12. AMG-Novelle ein Genehmigungsorgan. Sie geben auf schriftliche Antragstellung eine Stellungnahme, ein Votum ab. Ein ablehnendes Votum bedeutet deshalb für alle anderen Studienarten kein Forschungsverbot im strengen juristischen Sinn.

Aber da heute keine wissenschaftliche Publikation einer Studie ohne vorheriges Votum einer Ethik-Kommission möglich ist, stellen die Ethik-Kommissionen ein wirksames Kontrollinstrument dar [241].

Unter „Kontrolle“ stehen somit der Proband, der vor Integritätsverletzungen geschützt werden muss, der Forscher, der durch sachkundige Hilfestellung unterstützt werden muss, und die Forschungsstelle, die vor den nachteiligen Folgen ethisch und rechtlich bedenklicher Forschung geschützt werden muss [141].

Die Hauptaufgabe der Ethik-Kommissionen wird grundsätzlich im Schutz der Rechte und des Wohlergehens der Studienteilnehmer gesehen (vgl. z.B. [99, 249]).

In der Praxis haben die Forschungsethik-Kommissionen im Wesentlichen fünf Aspekte zu prüfen:

- den wissenschaftlichen und therapeutischen Sinn des Forschungsvorhabens anhand von Prüfplan / Studienprotokoll und Investigator's Brochure: Fragestellung, Versuchsdesign, Statistik. Die Methodik muss den anerkannten wissenschaftlichen Standards entsprechen.

- die Nutzen-Risiko-Abwägung: Die Belastungen für den Probanden müssen vertretbar sein im Verhältnis zum erwarteten Nutzen für Forschung und Heilkunde.
- die rechtzeitige, vollständige, korrekte, verständliche Aufklärung durch den Arzt und die freiwillige Zustimmung des Probanden (i.d.R. schriftlich)
- die Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht, des Datenschutzes und anderer gesetzlicher Vorschriften
- den ausreichenden Versicherungsschutz über eine gesetzlich vorgeschriebene oder aber aufgrund der Risiken empfehlenswerte Probandenversicherung.

Es werden nicht nur therapeutische und diagnostische Studien nach MPG oder AMG sowie Änderungen im Design der Studie (Amendments) begutachtet, sondern ebenfalls Beobachtungsstudien / Anwendungsbeobachtungen, Fragebogen-Untersuchungen, epidemiologische Studien, Dissertationen, der Aufbau von Registern und zentralen Datenbanken, Grundlagenforschung an menschlichem Material (Körperflüssigkeiten, Gewebeproben), Studien nach Röntgen- und Strahlenschutzverordnung, die Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs), die Teilnahme weiterer geeigneter Prüfer / Prüfstellen oder Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln, Diätetika und Hautpflegemitteln. Die Beratung erfolgt also vor, aber auch während und nach der Studie [99].

Dies erfolgt in den gesetzlich nicht vorgeschriebenen Fällen vielfach auf Wunsch des Antragstellers oder als Voraussetzung für eine finanzielle Förderung.

Dabei werden i.d.R. auch Forscher aus benachbarten Disziplinen auf Wunsch beraten, z.B. aus Psychologie, Biologie, Ökotrophologie, Pharmazie, Logopädie, Musiktherapie.

## **1.4 Ethik-Kommission Münster**

### 1.4.1 Gründung und Status

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (im Folgenden kurz Ethik-Kommission Münster) wurde am 17.07.1978 als eine der ersten Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland gegründet. Sie fungierte von Beginn an als gemein-

same Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster und ist nach Landesrecht gebildet [155]. Die Kommission nimmt auf der Basis des Heilberufsgesetzes NRW die einer Ethik-Kommission von Rechts wegen zugewiesenen Aufgaben wahr, insbesondere die nach dem Arzneimittelgesetz, dem Medizinproduktegesetz, dem Transfusionsgesetz, der Strahlenschutz- und der Röntgenverordnung sowie der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe [263].

Die Ethik-Kommission hat die Aufgabe, auf Antrag biomedizinische Forschung am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten ethisch und rechtlich zu beurteilen. In diesem Rahmen berät sie kammerangehörige Ärzte und Fakultätsmitglieder in berufsethischen und berufsrechtlichen Fragestellungen. Sie kann auch nichtärztliche Forscher aus Westfalen-Lippe in ethischen Fragen der Forschung am Menschen beraten.

Sie legt ihrer Arbeit die gesetzlichen Bestimmungen und berufsrechtlichen Regelungen sowie die Deklaration von Helsinki in der jeweils geltenden Fassung und die internationalen Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) zugrunde.

Die Kommission ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn und beim Bundesamt für Strahlenschutz in Salzgitter registriert. Ferner ist sie in den USA beim Office for Human Research Protections (OHRP) akkreditiert.

Neben der gemeinsamen Ethik-Kommission von Ärztekammer und Medizinischer Fakultät der Universität Münster sind im Kammerbezirk Westfalen-Lippe die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum (mit einer zweiten Kommission am Herz- und Diabetes-Zentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen) sowie die Ethik-Kommission der Universität Witten/Herdecke tätig und für den jeweiligen Hochschulbereich zuständig [15].

#### 1.4.2 Entwicklung und Verfahrensweise

Die Tätigkeit der Mitglieder erfolgt auf rein ehrenamtlicher Basis. In den ersten Jahren der Kommissionsarbeit waren jährlich nur 8-10 Anträge auf Erstvoten, also Anträge für Vorhaben, deren Projektleiter im Zuständigkeitsbereich der Ärztekammer Westfalen-Lippe tätig war, zuzüglich einer vergleichbaren Anzahl sogenannter Zweitvoten zu be-

arbeiten. Für letztere gilt, dass für multizentrische Studien mit Beteiligung von Prüfärzten aus Westfalen-Lippe bereits ein Erstvotum vorliegt, das von der Ethik-Kommission ausgestellt worden ist, die für den Leiter des Forschungsvorhabens zuständig ist. Die im Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen zusammengeschlossenen Ethik-Kommissionen haben sich darauf geeinigt, ihre Erstvoten gegenseitig anzuerkennen, sofern keine gravierenden Bedenken neu bzw. durch besondere lokale Gegebenheiten auftreten.

Die Geschäfte der Kommission wurden vom Vorsitzenden mithilfe seines Sekretariats geführt. Dieser Umfang hatte sich bis 1994 bereits beträchtlich erhöht, wobei insbesondere die Zweitvoten überproportional zugenommen hatten. Daher übernahm in der Funktion eines Geschäftsführers ein stellvertretendes Mitglied der Kommission die Bearbeitung der Zweitvoten.

Alle Anträge für Erstvoten wurden mündlich unter Anhörung des Antragstellers beraten. Die Kommission trat dazu einmal monatlich zusammen und besprach mit den Antragstellern deren Vorhaben. Die Anträge waren zu diesem Zweck mit den zugehörigen Unterlagen vorher an die Kommissionsmitglieder versandt worden. Die Gesamtzahl der 1994 ausgesprochenen Erstvoten betrug 87.

Insbesondere die Zahl der Zweitvoten erhöhte sich in den folgenden Jahren auf ein Mehrfaches, aber auch die Zahl der Erstanträge (insbesondere für multizentrische Forschungsvorhaben) nahm zu (1996: 102 [168]). Daher wurde schließlich Ende 1996 eine Geschäftsstelle mit inzwischen mehreren Mitarbeitern eingerichtet [124].

Bei Erteilung des Votums wurde seit 1996 um eine Unterrichtung über die Ergebnisse des Forschungsvorhabens nach dessen Abschluss gebeten. Allerdings wurden Verlauf und Studienende nicht systematisch erfasst, d.h. der Eingang eines Abschlussberichtes in Form einer Synopsis oder einer Publikation wurde nicht nachverfolgt. Die Beratung erfolgte vorwiegend in der Planungsphase, weniger studienbegleitend. Dieses wird erst von der EU-Richtlinie und dem Arzneimittelgesetz seit der 12. Novelle 2004 gefordert.

## **1.5 Publikationsproblematik**

Bereits in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich die ersten Autoren mit dem Problem des sogenannten Publication oder Reporting Bias, der verzerrten Be-

richterstattung von Studienergebnissen (z.B. [63, 71, 81, 107, 116, 118, 181]). Darunter werden verstanden:

- Selektive oder Spät- (time lag) oder Nicht-Veröffentlichung negativer (nicht die Hypothese bestätigender) oder nicht signifikanter Studienergebnisse
- Doppel- und Mehrfach-Veröffentlichung positiver (im Sinne der Hypothese statistisch signifikanter) Studienergebnisse (Datenduplikation) [85, 139]
- häufigere und schnellere Veröffentlichung positiver (die Hypothese bestätigender) Ergebnisse (Positive Outcome Bias)
- und auch Outcome-reporting Bias (selektive Ergebnisdarstellung, Datenselektion, verzerrte Ergebnisinterpretation) [104, 139, 164].

Diese Verzerrung ist in Zeiten der systematischen Reviews besonders beunruhigend, da die unveröffentlichten Arbeiten systematisch andere Ergebnisse haben können als die publizierten. Somit werden unter Umständen falsche Therapieempfehlungen entwickelt [46]. Seit der zweiten Hälfte der 1990er Jahre gab es eine Fülle von Untersuchungen zu diesem Thema. Publication Bias war zuerst in den Erziehungswissenschaften und der Psychologie (z.B. [226]) Gegenstand der Aufmerksamkeit, bevor er auch in der medizinischen Forschung bekannt und untersucht wurde. Chalmers bezeichnete das selektive Berichten von Forschungsergebnissen 1990 als wissenschaftliches Fehlverhalten und warf Ethik-Kommissionen Versagen vor, wenn sie nicht nachverfolgten, ob die Projekte angemessen veröffentlicht wurden [44] bzw. nicht ein öffentlich zugängliches Register unterhielten [46].

Ein Grund für Publication Bias wurde häufig in der Unterdrückung von ungünstigen Ergebnissen durch die die Studien finanzierende Pharmaindustrie gesehen (z.B. [123, 198, 202]).

Auch die Ethik-Kommission Münster hat sich mit problematischen Klauseln zur Publikationspraxis in Verträgen zwischen Prüfern und industriellen Auftraggebern oder in Prüfplänen, die ihr in den Antragsunterlagen häufig begegnen, beschäftigt. Sie fordert bis heute, dass ein Manuskript durch den Forscher auch ohne die Erlaubnis des Sponsors veröffentlicht werden darf, und steht damit nicht allein (vgl. [31, 62, 80, 86, 115, 156, 174, 178, 195, 197, 230, 231, 249]).

So hielten Mitglieder der Ethik-Kommission Münster fest:

„Ein weiteres Problem [...] ist die Tatsache, dass insbesondere ausländische Pharmafirmen die Publikationsfreiheit der Forscher einzuschränken versuchen. Hier muss die Ethikkommission darauf dringen, dass auch für die jeweilige pharmazeutische Firma ungünstige Studienergebnisse publiziert werden dürfen.“ [155: S. 7]

„[...] bei den Veröffentlichungsrechten muss die Forschungsfreiheit gewahrt werden, aber zugleich Schaden für die Unternehmen im Wettbewerb mit Konkurrenten vermieden werden.“ [217: S. 128]

„(3) Der Arzt, der als Mitglied einer wissenschaftlichen Einrichtung Forschungen durchführt, muss die Freiheit haben, seine Ergebnisse der wissenschaftlichen Öffentlichkeit mitzuteilen. Das gehört zum Grundrecht der Forschungsfreiheit. Auf der anderen Seite hat das forschende Unternehmen, das gewaltige Summen in die Entwicklung eines neuen Arzneimittels investiert, ein Interesse an einem Informationsvorsprung vor den Konkurrenten. Aus diesem Grunde versuchen viele Unternehmen, die Publikationen der Resultate unter Genehmigungsvorbehalte zu stellen. In die gleiche Richtung zielt der Versuch, sich Eigentumsrechte an den untersuchten Materialien oder den Daten zu sichern. [...] Es ist daher legitim, dass Ärzte und Unternehmen sich über die Veröffentlichungen der Resultate verständigen. Daraus darf aber kein Recht des Unternehmens resultieren, die Publikation wissenschaftlicher Untersuchungsergebnisse zu verhindern. Das widerspricht nicht nur der Forschungsfreiheit, sondern führt auch zur Schädigung von Patienten, wenn etwa ein Versuch noch einmal durchgeführt wird, obgleich dessen negatives Ergebnis schon bekannt sein könnte.“ [217: S. 129]

Die Deklaration von Helsinki schreibt seit der Fassung von 2000 in Artikel 27 fest, dass sowohl negative als auch positive Ergebnisse publiziert werden sollen, und in Artikel 22, dass jeder Studienteilnehmer über die Finanzierung der Studien, Interessenskonflikte und institutionelle Verbindungen des Forschers informiert werden muss. Die Frage, wer das Recht und die Pflicht zur Veröffentlichung hat, bleibt offen [236]. Byk sieht es als Aufgabe der Ethik-Kommissionen an, diese Regeln zu kontrollieren und die Einhaltung zu gewährleisten [41] (ebenso [164: Section 7 E, 209]). Auch Mann meint, dass den Ethik-Kommissionen eine hervorragende Rolle bei der Sicherstellung der Veröffentlichungen zukommt [158].

In einer Untersuchung über 159 publizierte randomisierte klinische Studien wurde eine Assoziation zwischen erklärten finanziellen Interessen und Schlussfolgerungen der Autoren nachgewiesen [137]. Persönliche, akademische und politische konkurrierende Interessen waren hingegen nicht mit den Schlussfolgerungen assoziiert.

Soweit aus den publizierten Studien ableitbar, hatten randomisierte kontrollierte Studien, die von der Industrie bezahlt wurden, häufiger ein positives Ergebnis als Studien mit anderer Finanzierung [6, 190, 233]. Sie favorisierten häufiger das eigene Produkt gegenüber dem Vergleichspräparat [205, 242]. Auch wurde von zeitlichen Verzögerungen der Publikation durch die Industrie berichtet [20, 28].

In weiteren Untersuchungen wurden die Vorwürfe jedoch häufig relativiert, da auch bei gegebener Publikationsfreiheit die beteiligten Wissenschaftler kein Interesse an der Publikation nicht-signifikanter Resultate zeigten [75].

Bereits in der Planung und Durchführung einer Studie kann durch die unterschiedliche Motivation der Wissenschaftler ein sogenannter Prepublication Bias entstehen [49, 167]. Es wurde dargelegt, dass die Planung des Studiendesigns einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse haben kann - und die Industrie-Studien hierin häufig qualitativ überlegen oder aber zielgerichtet angelegt sind [6, 31, 154, 119, 174]. So fanden Ridker et al. bei einer Evaluation veröffentlichter Studien, dass von kommerziellen Auftraggebern finanzierte Studien eher größere Fallzahlen, weniger Surrogatparameter und mehr Prüfstellen aufwiesen [205]. Die Pharmaindustrie beschäftigt auch erfahrene Statistiker und Ärzte, um das Design komplizierter Studien zu planen und auszuwerten [215]. Große multizentrische Studien können mehrfach publiziert werden, teilweise in Beilagen zu Zeitschriften [85, 223].

Als Publication Bias im engeren Sinne wird manchmal die Abneigung der Herausgeber insbesondere hochrangiger Zeitschriften, Manuskripte zur Veröffentlichung anzunehmen, bezeichnet [49, 167, 182, 103]. Diese Auffassungen wurden allerdings nicht in allen Untersuchungen bestätigt [75, 81, 167]. Das Committee on Publication Ethics führt in seinen Richtlinien für die Herausgeber auf, dass Studien, die negative Resultate berichten, nicht ausgeschlossen werden dürfen [57].

Der Postpublication Bias wird nach Menger und Vollmar durch die "unterschiedliche Berücksichtigung, Gewichtung und Bewertung der Publikationen verursacht. Mit der Tatsache, dass Studien mit negativen Ergebnissen häufig in weniger hochrangigen Zeitschriften oder gar unbekanntem (nicht englischsprachigen) Journalen publiziert sind, bleiben sie in meinungsbildenden Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen oft unberücksichtigt." [167: S. 1129] (ähnlich: [49, 103, 109])

Als weiterer Begriff dafür wurde Citation Bias (Referenzierungsbias) [139] geprägt.

Die Cochrane Collaboration versucht mit ihrer CENTRAL Datenbank zumindest auch Kongressbeiträge, nicht-englischsprachige Artikel und nicht in bibliografischen Datenbanken enthaltene Studien mit zu erfassen [72].

Der Publication Bias im weiteren Sinne, einschließlich Time-lag Bias und Outcome-reporting Bias, kann also eine Überschätzung von Effekten neuer Behandlungen oder die Unterschätzung von Nebenwirkungen in Reviews, Meta-Analysen und Richtlinien zur Folge haben [104, 120]. Studien werden unter Umständen unwissentlich wiederholt, und damit Probanden nochmals unnötigen Risiken ausgesetzt. Das Ausmaß und die Auswirkungen des Publication Bias in Meta-Analysen werden erst in den letzten Jahren analysiert (z.B. [185, 235]). Allerdings hat die Qualität der eingegangenen Studien einen größeren Einfluss auf eine Meta-Analyse als der Publication Bias [82, 83, 181].

## 1.6 Register

Eine Lösung des Problems des Publication Bias wird in der Registrierung aller Studien einschließlich der Ergebnisse in einem öffentlich zugänglichen Register gesehen. Die ersten Vorschläge stammen aus den 1970er Jahren [232]. Simes forderte 1986 die Studienregistrierung als Voraussetzung für die Publikation in einer Zeitschrift [220].

In letzter Zeit haben insbesondere die Herausgeber medizinischer Zeitschriften die Registrierung aller kontrollierten klinischen Studien vor ihrem Beginn zur Voraussetzung für eine spätere Veröffentlichung gemacht, da der wiederholte Aufruf zur freiwilligen Registrierung [61, 224] ohne Erfolg [208] und die Präsentation von Studieninformationen auf eigenen Websites der Pharmafirmen (z.B. [101, 143]) ebenfalls unbefriedigend blieb [2, 77, 98, 122, 200]. Manheimer und Anderson wiesen nach, dass die Informatio-

nen über laufende Phase III Studien in bestehenden Registern unvollständig sind. Die vielen bestehenden Online Register bieten sich überschneidende, aber keine standardisierten Inhalte an [157].

Das International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) veröffentlichte im September 2004 ein entsprechendes Statement [65]. Ein internationales Register, das freien Zugang zu validierten Informationen bei geringen Gebühren bietet, erfüllt die Kriterien des ICMJE [1, 126].

Bestehende Studienregister existieren entweder als nationale, häufig behördeninterne, oder als indikationsbezogene Register, z.B. von Fachgesellschaften [9, 169, 231, 232, 253]. Beispiele sind die Datenbank klinischer Studien aus Hämato-Onkologie der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (URL: <http://medsun1.zbmed.uni-koeln.de/webOPAC/chmgDe.html>, Zugriff 29.03.2005) und das National Register of Cancer Trials des englischen Medical Research Council (URL: <http://212.219.75.236/ukcccr>, Zugriff 29.03.2005). Beschränkungen liegen in der Regel im Zugang und im Umfang. In Deutschland gibt es im Gegensatz zu einigen anderen Ländern kein nationales öffentliches Register [253, 254.] Auch auf europäischer Ebene gibt es kein Zentralregister [111].

Register sollten öffentlich zugänglich sein und laufende und abgeschlossene Studien jeder Art, möglichst ohne inhaltliche Beschränkung auf z.B. Arzneimittel oder randomisierte kontrollierte Studien, in standardisierter Form enthalten. Jede Studie muss einen eindeutigen Code zur Identifizierung erhalten. Die Register müssen verlässliche und aktuelle Daten enthalten [77, 148, 200, 254].

In Registern kann recherchiert werden, ob die zu untersuchende Fragestellung bereits bearbeitet wurde, und mit welchen Ergebnissen. Umstritten ist allerdings der Umfang der Daten, der für die Studien hinterlegt werden soll. Auch stimmen Struktur und Formate der bestehenden Register nicht überein.

Die World Health Organisation (WHO) baut daher ein Meta-Register auf, über das alle interventionellen klinischen Prüfungen registriert und damit öffentlich identifizierbar, und Ergebniszusammenfassungen verfügbar werden. (URL: <http://www.who.int/ictrp/about/details/en/print.html>, Zugriff 26.09.2006)

Die Ethik-Kommissionen sind die einzigen Stellen, bei denen Studien ohne Beschränkung auf Typen oder Designs nahezu vollständig erfasst werden [157]. Die Einschränkung liegt hier in der regionalen oder nationalen Zuständigkeit.

Daher wird häufig von Ethik-Kommissionen erwartet, dass sie zwar Register nicht selber pflegen, ihr Votum aber von der Registrierung der Studie abhängig machen und vom Antragsteller eine schriftliche Selbstverpflichtung zur Veröffentlichung der Ergebnisse verlangen [4, 12, 29, 77, 83]. Für wirksam wird auch eine obligatorische Aufklärung der Studienteilnehmer über Registrierung und Veröffentlichung durch den Forscher gehalten [108, 115, 203].

Die für eine spätere Auswertung benötigten Informationen müssen bereits bei der Erfassung der Anträge aus den vorliegenden Unterlagen abgeleitet werden.

Eine Erfassung und Bereitstellung der Ergebnisse früherer Anträge ergänzt in der Vorbereitung auf die Antragsberatung die publizierten Daten.

Das vom Zentrum Klinische Studien (ZKS) koordinierte Register Klinischer Studien des Universitätsklinikums Freiburg beispielsweise enthält folgende Daten:

- Studiennummer
- Stand der Studiendaten
- Titel (deutsch und englisch)
- Datum des positiven Ethikvotums
- Studientyp (z.B. Phase)
- Indikationsgebiet (analog zu ICD 10)
- Mono- / Multizentrisch, national / international
- Randomisiert, Verblindung
- Parallelgruppen / Crossover
- Laienverständliche Kurzbeschreibung (deutsch und englisch)
- Wissenschaftliche Kurzbeschreibung (deutsch und englisch)
- Ein- und Ausschlusskriterien (deutsch und englisch)
- Geplante Patientenzahl
- Finanzierung, Sponsoren
- Leiter der klinischen Prüfung (LKP) und lokaler Hauptprüfer, beteiligte Abteilungen
- Status der Patientenrekrutierung, Status der Studie

- Publikaton zur Studie
- Registrierungsnummern (EudraCT und ISRCTN)

(URL: <http://www.uniklinik-freiburg.de/zks/live/uklregister/Oeffentlich.html>, Zugriff 04.10.2006)

Der Eintrag in das Studienregister des Universitätsklinikums Freiburg ist für Klinikumsmitarbeiter verpflichtend. Es erfüllt die ICMJE-Kriterien.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat im Dezember 2005 eine Förderung für die Einrichtung eines nationalen Studienregisters ausgeschrieben, das den WHO-Vorgaben entspricht. Es bevorzugt eine kommerzielle Software, fordert einen möglichst geringen zusätzlichen Aufwand für die Antragsteller der Studien und erwähnt ausdrücklich die Einbeziehung der Ethik-Kommissionen als Kooperationspartner [39].

## **1.7 Datenbank**

### 1.7.1 Situation bei der Ethik-Kommission Münster

In den ersten 20 Jahren seit Bestehen der Ethik-Kommission wurden die Anträge nicht elektronisch so erfasst, dass ein Wiederauffinden über Suchkriterien wie Titel, Studien-code, Sponsor oder Prüfarztname nur durch manuelle Suche in Findbüchern möglich war.

Seit 2002 wurden die Anträge mit den wichtigsten Parametern in Microsoft (MS) Word-Tabellen jahrgangsweise erfasst. Statistiken wurden in MS Excel angelegt. Eine Recherche konnte nur in Word oder über den Windows Explorer erfolgen. Auch dieses System genügte den Anforderungen an ein modernes Datenmanagement nicht.

Im Jahr 2004 traten mit der 12. Novelle des AMG so tiefgreifende Änderungen betreffend die Stellung, Aufgabe und Verfahrensweise der Ethik-Kommissionen in Kraft, dass eine leistungsfähige moderne Datenbank erforderlich wurde, um formale Fehler wie gesetzliche Fristen und Fehler in der Entscheidungsfindung zu verhindern, Transparenz und Auskunftssicherheit zu bieten, Statistiken zu erstellen. Ein qualifizierter Mitarbeiter (1/2 Stelle) wurde eingestellt, um ein solches Datenbankmanagementsystem aufzubauen. Langfristig gewünscht war auch die retrospektive Einbindung zurückliegender Jahrgänge sowie eine Schnittstelle zur elektronischen Einreichung, Bearbeitung

und Archivierung von Studienunterlagen. Dabei ist die Vertraulichkeit und Sicherheit der Daten sicherzustellen, während alle Mitarbeiter der Geschäftsstelle und eventuell auch die Mitglieder der Ethik-Kommission jederzeit Zugriff auf die Daten haben sollen. Möglichkeiten des Datenaustausches sollen bestehen, z.B. mit anderen Ethik-Kommissionen. Standard-Schriftstücke sollen automatisch generiert und mit den Angaben aus der Datenbank gefüllt werden. Andererseits kann aufgrund eingeschränkter Personal- und Zeitkapazitäten besonders bei der Datenerfassung nicht die Maximallösung implementiert werden, sondern muss nach Studientyp (Arzneimittel, Medizinprodukte, Sonstige) und Verantwortungsbereich (multizentrische, monozentrische Studie) bzw. Funktion der Ethik-Kommission (erstvotierend, federführend, lokal beteiligt, zweitvotierend) differenziert werden. Komplexe Vorgänge, bei denen zwischen

- Studien nach MPG: Ethik-Kommission für den Leiter der klinischen Prüfung (LKP) oder nur berufsrechtliche Beratung
- Studien nach AMG: federführende oder beteiligte Ethik-Kommission
- Sonstigen Studien: für den LKP zuständige oder beteiligte Prüfer berufsrechtlich beratende Ethik-Kommission

unterschieden wird, sollen abgebildet und unterstützt werden.

Die Verwendungszwecke der Datenbank umfassen

- primär die interne Verwaltung der Anträge an die Ethik-Kommission Münster. Mit Hilfe des Verwaltungstools sollen der Studienstatus jederzeit überprüft, Fristen nachgehalten, Briefe geschrieben, Gebührenmeldungen erstellt und Berichte und Veröffentlichungen angemahnt werden können.
- statistische Auswertungen hinsichtlich verschiedener Fragestellungen, wie sie von mehreren Seiten an die Geschäftsstelle herangetragen werden, und mit möglichst geringem Aufwand vorgenommen werden sollen, z.B. für Jahresberichte, Finanzierung (Gebühren), Vergleiche des Arbeitskreises (Statistik zu Studientypen, Prüfungsphasen, Indikationsgebieten) und des Bundestages (Beurteilung der Arbeit der Ethik-Kommissionen).
- ein Studienregister mit einem definierten Datensatz, das kompatibel zu anderen Registern ist. Die Recherche der Ethik-Kommission hinsichtlich ähnlicher Studienvorhaben soll erleichtert werden und damit zur Vorbereitung der Diskussion über neue

Anträge dienen. Hilfreich ist dabei insbesondere, bereits erfolgte Publikationen oder Zwischen- / Endberichte zu kennen. Zur Beurteilung der Eignung von Prüfzentren ist u.a. die Kenntnis über die Teilnahme einzelner Prüfer an laufenden oder abgeschlossenen Studien erforderlich.

### 1.7.2 Datenbank-Grundbegriffe

Die Speicherung und Verarbeitung großer Mengen an Daten erfolgt heute in der Regel EDV-unterstützt in Datenbanken. Ein Datenbankprogramm verwaltet diese Daten. Übliche Funktionen sind Löschen, Kopieren, Einfügen, Suchen, Ersetzen, Sortieren, Filtern, Abfragen und Gruppieren [92].

#### Datenbank-Typen

Eine Datenbank enthält in organisierter Form eine Sammlung von Informationen [159]. Es gibt verschiedene Typen von Datenbanken, von denen der relationale Datenbanaufbau der bekannteste und zur Zeit gängigste ist. Weitere Typen sind hierarchische Datenbanken, Netzwerkdatenbanken, verteilte und objektorientierte Datenbanken, auf die hier nicht näher eingegangen wird [3, 35].

#### Datenbankmanagementsysteme

Zur Verwaltung von Daten wird eine Software benötigt, die als Datenbankmanagementsystem (DBMS) bezeichnet wird. Hauptaufgabe dieses Systems ist es, Benutzeranfragen zu verarbeiten und die gewünschten Daten zurück zu liefern.

Beispiele für relationale DBMS sind MS Access, dBase oder Paradox [3]. Ein DBMS stellt Werkzeuge zur Sortierung, Filterung, Auswertung, Analyse, Bearbeitung und Präsentation von Daten bereit.

### 1.7.3 Relationale Datenbanken

In relationalen Datenbanken werden die Daten als Tabellen gespeichert, zwischen denen Beziehungen definiert werden. Für die Auswertung der Daten hat sich die Abfragesprache structured query language (SQL) durchgesetzt [34, 206].

Das relationale Datenmodell wurde 1970 von dem Mathematiker Dr. Edgar Frank Codd entwickelt [56].

Integritätsregeln sind direkt in den Tabellen hinterlegt und überprüfen die Daten bei Änderungen, Lösch- und Einfügevorgängen.

Der Normalisierungsprozess ist eine Methode zur redundanzfreien Speicherung von Daten und zur Vermeidung fehlerhafter Datenerfassung beim Löschen, Ändern und Hinzufügen von Daten.

Eine Relation ist eine Tabelle, bestehend aus Spalten und Zeilen [34, 125].

In einer Tabelle werden die Daten gespeichert. Die Spalten werden Felder oder Attribute genannt, die Zeilen als Datensätze oder Tupel bezeichnet [134: Kap. 3].

Eine Relation ist gekennzeichnet durch einen eindeutigen Namen, mehrere Attribute, keine bis beliebig viele Tupel, einen einzigen Wert pro Feld und einen Primärschlüssel. Jede Tabelle besitzt einen Primärschlüssel, durch den die Datensätze eindeutig identifiziert werden, z.B. eine Identifikationsnummer. Der Primärschlüssel kann ein Attribut oder eine Attributkombination sein. Alle Felder, deren Werte eindeutig sind, werden als Schlüsselkandidaten bezeichnet [58, 159, 238].

Um den Zugriff auf die Daten zu beschleunigen, können zusätzlich zum Primärschlüssel weitere Indizes angelegt werden, die auch als Sekundärindizes (Sekundärschlüssel) bezeichnet werden [117].

Ein Fremdschlüssel ist ein Feld in einer Tabelle, das eine Beziehung zu einem Schlüsselfeld einer anderen Tabelle herstellt. Mit Hilfe von Fremdschlüsseln werden bei Änderung der Datensätze die Daten der in Beziehung stehenden Tabellen überwacht (referenzielle Integrität).

Die Beziehungen zwischen den Datensätzen können folgendermaßen aussehen:

- 1:1-Beziehung: Einem Datensatz der Tabelle x lässt sich genau ein Datensatz der Tabelle y zuordnen.
- 1:n-Beziehung: Hierbei können für einen Datensatz der Master-Tabelle x n Datensätze der Detail-Tabelle y vorliegen.
- n:m-Beziehung: Hier existieren 1:n Beziehungen in beiden Richtungen. Eine solche n:m-Beziehung lässt sich in zwei 1:n-Beziehungen auflösen.

Eigenschaften (Attribute) charakterisieren eine Entität (einen Datensatz), eine Entitätsmenge (eine Tabelle), eine Beziehung bzw. eine Beziehungsmenge. Durch Datenfeldnamen einer Tabelle werden die Eigenschaften festgelegt. Eine Domäne beschreibt den zulässigen Wertebereich einer Eigenschaft [243].

Der Primärschlüssel ermöglicht die eindeutige Identifizierung einer Entität dadurch, dass sein Wert in einer Entitätsmenge nur ein einziges Mal vorkommt. Er setzt sich aus einer oder mehreren Eigenschaften zusammen.

In MS Access müssen n:m-Beziehungen in zwei 1:n-Beziehungen aufgeteilt werden. Aus der m:n-Beziehung entsteht eine neue Tabelle, die sich aus den Primärschlüsseln der beiden Tabellen zusammensetzt. [94, 206]

#### 1.7.4 Normalisierung von Daten

Mögliche Probleme beim Einsatz einer Datenbank sind:

- Datenredundanz: Datensätze oder Datenfeldinhalte, die in verschiedenen Tabellen benötigt werden, werden mehrfach gespeichert. Das kostet Speicherplatz und gefährdet die Datenkonsistenz.
- Datenintegrität / -konsistenz: Bei einer Mehrfachspeicherung der gleichen Daten muss eine Änderung in allen Tabellen durchgeführt werden. Erfolgt dies nicht, entstehen uneinheitliche Informationen.
- Synchronisation: Wird auf die Daten von zwei oder mehreren Nutzern gleichzeitig zugegriffen, kann es zu Kollisionen kommen. Für das Arbeiten mit mehreren Nutzern werden Transaktionsmechanismen eingesetzt. Die Synchronisation steuert den Zugriff mehrerer Nutzer auf die Daten, die Recovery repariert das System bei einem Absturz.
- Anomalien: Das Ändern, Einfügen und Löschen von Daten kann Fehler verursachen, die zu Datenredundanz und -inkonsistenz führen.

Um die oben genannten Probleme zu lösen, hilft unter anderem der Normalisierungsprozess. Dabei müssen die Daten in den Tabellen bestimmte Regeln einhalten. Das Resultat der Anwendung dieser Regeln wird als Normalform der Tabellen bezeichnet [94, 262].

Beim Normalisierungsprozess werden die Daten auf mehrere Tabellen verteilt. Die einzelnen Schritte werden als 1. bis 5. Normalform bezeichnet. Oft ist es in der Praxis sinnvoll und ausreichend, die Daten nur bis zur 3. Normalform zu strukturieren [125, 134: Kap. 4, 135, 238].

Die Datenstruktur wird als nicht-normalisiert bezeichnet, wenn in Feldern eines Datensatzes jeweils mehrere Informationen gespeichert werden.

Die 1. Normalform bedeutet, dass jeder Eintrag in einem Feld unteilbar (atomar) sein muss. Jedem Datenfeld eines Datensatzes darf höchstens ein Wert zugewiesen sein.

Nach Überführung in die 2. Normalform ist jedes Nicht-Schlüsselfeld vom gesamten Primärschlüssel (der aus mehreren Feldern besteht) abhängig.

Eine Tabelle befindet sich in der 3. Normalform, wenn alle Datenfelder nur vom gesamten Schlüssel abhängig sind und untereinander keine Abhängigkeiten auftreten. Sobald ein Nicht-Schlüsselfeld nur über ein anderes Nicht-Schlüsselfeld identifizierbar ist, wird von transitiver Abhängigkeit gesprochen.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Datenerhebung**

#### 2.1.1 Daten der Anträge

Gestützt auf die in der Geschäftsstelle der Ethik-Kommission Münster vorliegenden Originalvorgänge wurden die Studien, die im Jahr 1997 ein positives Votum erhielten, im Hinblick auf Studiendesign und -typ, Finanzierung und Dauer, Publikationen und Benachrichtigungen an die Ethik-Kommission analysiert. Die Struktur der erfassten Daten entspricht denen aus der Vorarbeit von Menzel [168], mit einigen Erweiterungen. Dabei fand eine Beschränkung auf die Anträge statt, die auf einer Sitzung der Ethik-Kommission behandelt wurden, also in der Regel Neuanträge von Mitgliedern der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe als Leiter des Forschungsvorhabens, für die noch kein anderes Votum einer öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission vorlag. D.h. nur Anträge für sogenannte Erstvoten, nicht für Zweitvoten, wurden berücksichtigt.

Die Ethik-Kommission entschied sich auf ihrer Sitzung am 14.11.2003 für die Durchführung der geplanten Untersuchungen bezüglich der Jahre 1996 bis 1998 und erteilte auf der Grundlage des Sitzungsprotokolls am 26.06.2006 bzw. 09.08.2006 ein Votum ohne Einschränkungen für drei Dissertationen.

Die Einholung des Einverständnisses aller Antragsteller hielt die Ethik-Kommission aufgrund der weitgehenden und frühestmöglichen Anonymisierung nicht für erforderlich. Mit der Antragstellung geben die Forscher konkludent ihre Einwilligung in die Akteneinsicht durch Mitglieder und Mitarbeiter der Ethik-Kommission. Nach der Feststellung einer Verbindung zwischen Antrag und Publikation wurden personenbezogene Daten (Name des Forschers, Name und Ausgabe der Publikation, Titel des Forschungsvorhabens) aus der Auswertung entfernt. Eine ausreichende Anonymisierung der Daten ist durch die Zusammenfassung der Antragsteller nach Zentren gegeben, so dass eine Identifizierung der Antragsteller oder Anträge nahezu ausgeschlossen ist.

Schon angesichts der seit dem Untersuchungszeitraum verstrichenen Zeit und der Personalfluktuation in den Kliniken könnte auch von einem Leser mit Hintergrundkenntnissen der betroffene Forscher nicht identifiziert werden. Im Übrigen wäre eine nach-

trägliche Einwilligung nach der inzwischen vergangenen Zeit mit den verfügbaren Ressourcen nicht einholbar gewesen.

Die Originalakten waren im Archiv der Ethik-Kommission zugänglich. Als weitere Informationsquellen dienten die Tagesordnungen und Protokolle der Sitzungen der Ethik-Kommission, die normalerweise einmal pro Monat stattfanden. Aufgrund der Ablagesystematik, die Anträge unter Umständen mit Vor- und Erweiterungsanträgen zusammenführte, musste zum Teil in mehreren Jahrgängen gesucht werden. Ferner wurden im Jahr 1997 sogenannte Registrierungs-Nummern (entsprechend Aktenzeichen) eingeführt, die vorerst für Anträge in Zweitbegutachtung und nur teilweise auch für Erstbegutachtungen vergeben wurden, was das Auffinden ebenfalls erschwerte. Die Erfassung in einer Datenbank erfolgte zum damaligen Zeitpunkt noch nicht. Letzlich konnten aber alle Vorgänge gefunden werden.

Um die Ergebnisse mit denen für das Jahr 1996 vergleichen zu können, wurde möglichst weitgehend die gleiche Einteilung in Studientypen / -design, Teilnehmergruppen etc. vorgenommen.

Die Anträge wurden fortlaufend durchnummeriert.

Folgende Informationen wurden in einer Excel-Tabelle erfasst:

- Sitzungsdatum der Ethik-Kommission
- Namen und Geschlecht der Haupt- und weiteren Antragsteller, auch Beteiligte des Sponsors oder Kooperationspartner, die als Autoren fungieren könnten
- Institution: Klinik, Institut, Praxis
- Inhalt der Studie: Methodik, Stich- und Schlagwörter, Studiencodes und -kürzel
- Fachgebiet, Zentrum
- Art der Studie: monozentrisch, multizentrisch
- Teilnehmer: Anzahl Patienten, gesunde Kontrollprobanden, Minderjährige
- Studiendesign: offen / einfachblind / doppelblind, placebokontrolliert / aktiv kontrolliert, randomisiert / nicht randomisiert, prospektiv / retrospektiv, Parallelgruppen / intraindividueller Vergleich / cross-over
- Studientyp: Arzneimittelstudie Phase I / II / III / IV, Therapieoptimierungsstudie, Medizinproduktstudie, Anwendungsbeobachtung, pharmakokinetische, rein wis-

senschaftliche (z.B. in vitro, Familienuntersuchung), invasiv diagnostische, nicht-invasiv diagnostische, operativ / chirurgisch-therapeutische, sonstige therapeutische (z.B. Licht-, Strahlen-, Psychotherapie, Magnetstimulation), epidemiologische Studie, sonstige Studie (z.B. Ernährung)

- Hauptzielkriterium: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Diagnostik, Dosisfindung etc.
- geplante / voraussichtliche Dauer (in Monaten)
- Meldungen von serious adverse events (SAE) / schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Meldung über einen Studienabbruch (evtl. Begründung)
- Meldung über das reguläre Studienende (falls kein Datum angegeben: Druckdatum der Benachrichtigung durch den Absender)
- Abschlussbericht an die Ethik-Kommission (Druckdatum des Berichts)
- Datum des abschließenden Votums
- Voten für Amendments
- Datum der Publikation: Monat und Jahr
- Art der Publikation: Original, Letter, Review, Abstract, Editorial
- Zeitschriftenname
- Impact Factor der Zeitschrift im Erscheinungsjahr des Artikels
- Autorenschaft: Antragsteller als Erst-, Letzt-, oder Mitautor, Gruppenautor
- Quotation Index (Anzahl der Zitationen)
- Anzahl der Publikationen
- Initiator: Investigator (Forscher), Sponsor (Firma)
- Förderung: Industrie, sonstige Drittmittel (beantragt). Hier wurde die vom Antragsteller angegebene Förderung durch eine Arzneimittel- oder Medizinprodukte-Firma oder durch die Innovative Medizinische Forschung (IMF), DFG, BMBF, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Vereine, Fördergesellschaften, Stiftungen, Selbsthilfegruppen, Krankenkassen und ähnliche nichtkommerzielle Drittmittelgeber erfasst. Dabei konnte nur die Beantragung berücksichtigt werden, da in der Regel die Ethik-Kommission nicht über die Bewilligung der Mittel benachrichtigt wurde. Die Förderung konnte aus der vollständigen oder teilweisen Finanzierung, aus dem Zur-Verfügung-Stellen des Präparats oder auch aus der Übernahme der Probandenversicherung bestehen.

Die Einteilung der Studientypen erfolgte nach heutigen Kriterien, in der Regel den Angaben der Antragsteller im Antragsformular folgend, aber in Einzelfällen im Schwerpunkt des Studientyps abweichend. So hatte sich z.B. der Begriff des Medizinprodukts noch nicht durchgehend etabliert. Hatte das Ergebnis einer klinisch-diagnostischen Studie für den teilnehmenden Patienten direkte diagnostische, therapeutische oder prophylaktische Auswirkungen, lag der Schwerpunkt auf der Diagnostik, ansonsten auf der Wissenschaft, so dass letztere Studie als rein wissenschaftliche angesehen wurde. In wenigen Einzelfällen wurde eine Studie zwei Typen zugeordnet, wenn nämlich nach Ansicht und im damaligen Bewusstsein des Antragstellers es sich um eine klinisch-wissenschaftliche oder klinisch-diagnostische Studie handelte, andererseits aber ein Arzneimittel oder Medizinprodukt so eingesetzt wurde, dass es sich aus heutiger Sicht auch im damaligen gesetzlichen Rahmen eindeutig um eine Arzneimittel- bzw. Medizinproduktstudie handelte. Die Beratungsverfahren selbst unterschieden sich nicht.

Bei Arzneimittelstudien, die mehrere Phasen umfassten, wurde die früheste Phase berücksichtigt.

Falls eine Studie aus einem nicht-invasiven und einem invasiven Teil bestand, wurde sie der invasiven Diagnostik zugeordnet.

Als nicht-invasive Techniken galten z.B. Blutentnahme, Speichelprobe, Abstrich; Pricktest; Elektrokardiographie (EKG), Elektroenzephalographie (EEG); Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie (PET), Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT).

Als invasive Maßnahmen wurden z.B. Endoskopie, Biopsie, Koronarangiographie, Intubation gewertet.

Die Institute und Kliniken bzw. medizinischen Fachgebiete, aus denen die Anträge stammten, wurden dokumentiert. Um die Anträge nach Fachgebieten zu systematisieren, wurden sie als zugehörig zu den am Universitätsklinikum Münster (UKM) eingeführten Zentren zusammengefasst. Gleichzeitig wurde damit eine stärkere Anonymisierung erreicht. Anträge von außerhalb des Universitätsklinikums Münster wurden inhaltlich-fachlich entsprechend zugeordnet. Die folgenden Zentren existieren:

- Zentrum für Anästhesiologie und Laboratoriumsmedizin

- (Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Transfusionsmedizin)
- Zentrum für Augenheilkunde und Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
(Augenheilkunde, Hals-, Nase- und Ohrenheilkunde, Biomagnetismus und Biosignalanalyse, Phoniatrie und Pädaudiologie)
  - Zentrum für Chirurgie  
(Allgemeine Chirurgie, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Urologie)
  - Zentrum für Dermatologie  
(Allgemeine Dermatologie und Venerologie, Experimentelle Dermatologie)
  - Zentrum für Frauenheilkunde und Reproduktionsmedizin  
(Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin)
  - Zentrum für Innere Medizin  
(Hämatologie und Onkologie, Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten, Kardiologie und Angiologie, Nieren- und Hochdruckkrankheiten)
  - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
(Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Hämatologie / Onkologie)
  - Zentrum für Klinisch-Theoretische Medizin I  
(Arbeitsmedizin, Humangenetik, Medizinische Mikrobiologie, Hygiene, Medizinische Informatik und Biomathematik, Sportmedizin, Epidemiologie und Sozialmedizin)
  - Zentrum für Klinisch-Theoretische Medizin II  
(Neuropathologie, Pathologie, Pharmakologie und Toxikologie, Rechtsmedizin)
  - Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung  
(Infektiologie, Experimentelle Pathologie, Zellbiologie, Medizinische Biochemie)
  - Zentrum für Nervenheilkunde  
(Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Psychologie, Experimentelle Epilepsieforschung)
  - Zentrum für Orthopädie  
(Allgemeine Orthopädie, Technische Orthopädie und Rehabilitation)

- Zentrum für Strahlenmedizin  
(Klinische Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Strahlenbiologie)
- Zentrum für Theoretische Medizin  
(Medizinische Physik und Biophysik, Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin)
- Zentrum für Vorklinische Medizin  
(Anatomie, Neuro- und Vegetative Physiologie)
- Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
(Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie, Kieferorthopädie, Parodontologie, Zahnerhaltung, Zahnärztliche Prothetik).

### 2.1.2 Daten der Veröffentlichungen

Die Veröffentlichungen wurden erstmals orientierend zwischen Juli und Oktober 2005 durch Internetrecherche bei den beiden großen und meistgenutzten biomedizinischen Literatur-Datenbanken Pubmed (Medline) des National Center for Biotechnology Information (NCBI) sowie ISI Web of Science® Version 7.2 der Thomson Corporation auf der ISI Web of Knowledge Plattform (ISI Web of Science, umfasst u.a. Suchmöglichkeiten in Science Citation Index Expanded™, Social Sciences Citation Index®, Arts & Humanities Citation Index®, Biological Abstracts®, Biosis Previews®, CAB Abstracts®, FSTA-Food Science & Technology Abstracts®, Inspec®, MEDLINE®, PsycINFO®, Zoological Record™) ermittelt. Diese waren über Campus-Lizenzen frei zugänglich, im Gegensatz zu EMBASE und BIOSIS in denen nur kostenpflichtig über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, URL: <http://www.dimdi.de>) hätte recherchiert werden können. Da in der Vorarbeit von Menzel [168] nicht in der Cochrane Library gesucht wurde und auch kaum zusätzliche Ergebnisse zu erwarten waren, wurde diese nicht in die Recherche einbezogen. Insgesamt sind in PubMed bibliographische Angaben und Abstracts aus über 4800 Zeitschriften aus den USA und 70 anderen Ländern, insgesamt über 12 Millionen Einträge, enthalten (Stand: August 2005, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>). Der Inhalt von ISI Web of Knowledge umfasst 22.000 internationale Zeitschriften, 5500 Webseiten, 5000 Bücher und 12.000 Tagungsberichte (Stand: April 2006, URL: <http://scientific.thomson.com/webofknowledge/aboutwok.html>).

Die Recherche wurde zwischen dem 18. Februar und dem 31. März 2006 wiederholt.

Gesucht wurde primär über die Namen der Antragsteller sowie über deutsche und englische Stichwörter aus dem Titel, mit sonstigen Begriffen aus dem Antrag / Prüfplan und kontrollierten Schlagwörtern / Medical Subject Headings (MeSH), eingeschränkt auf den Zeitraum 1997 bis 2006. Die üblichen Suchhilfen wie Truncation und Boolesche Operatoren wurden eingesetzt.

Die bibliographischen Angaben und Abstracts wurden gespeichert und ausgedruckt.

In wenigen Fällen wurden die damaligen Antragsteller direkt angesprochen. Auf den Versand eines Fragebogens wurde verzichtet, da aufgrund der Erfahrungen anderer Forschergruppen nur ein geringer Rücklauf zu erwarten war (52-78 %, vgl. Kap. 4.6).

Über PubMed bzw. die Zentralbibliothek Medizin der Westfälischen Wilhelms-Universität konnte in den meisten Fällen direkt auf die Volltexte zugegriffen werden. In ISI Web of Knowledge wurden die Quotations angezeigt. Hierüber wurden auch die Impact Factors für die Zeitschriftentitel ermittelt, und zwar jeweils für das Jahr der Veröffentlichung der Artikel (URL: <http://www.uni-muenster.de/ZBMed/zeitschriften/impact> bzw. <http://thomsonscientific.com/products/jcr>).

Die Charakterisierung der Zeitschrift diente neben den Quotations (Zitierungen) dazu, die Bedeutung der Publikation zu erfassen. Die Parameter waren:

- Titel: Titel der Zeitschrift
- Impact Factor: Zitierungen in 2004 auf Artikel in 2002 u. 2003 geteilt durch die Zahl der Artikel in 2002 u. 2003 (Beispielberechnung)
- Cited Half Life: Halbwertszeit der Zitierungen in Jahren (0,99.90 bedeutet >10)

Aus Gründen der vollständigeren Anonymisierung werden im Ergebnisteil nicht Einzelwerte, sondern lediglich Summen, Mittelwerte und Spannen angegeben.

Ferner wurde bei negativem Suchergebnis die Internet-Suche auf Google Scholar (<http://scholar.google.com>) ausgeweitet (insbesondere, wenn Dissertationen oder Habilitationen hinter dem Forschungsvorhaben stehen konnten) sowie für Studien mit Beteiligung der Pharmaindustrie auf das Register der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA, URL: <http://www.ifpma.org/clinicaltrials>). Google Scholar ermöglicht die Internet-Suche wissenschaftlicher Literatur in peer-reviewed Zeitschriften, Dissertationen, Büchern, Abstracts und Artikeln, von akademi-

schen Herausgebern, Fachgesellschaften, Universitäten und anderen wissenschaftlichen Organisationen.

Über das im September 2005 eröffnete Portal für klinische Studien der IFPMA können Ergebnisse abgeschlossener Studien für zugelassene Produkte sowie Basisinformationen über laufende Studien in Registern gesucht werden, mit Verknüfungen zu den Webseiten der Mitgliedsfirmen und anderer kommerzieller oder staatlicher Sponsoren.

Bei negativem Ergebnis wurde außerdem - soweit vorhanden - den Literaturangaben in Übersichtsartikeln oder anderen Veröffentlichungen des Antragstellers nachgegangen.

Das Intervall vom Votum bis zur Publikation wurde in Monaten berechnet.

Prinzipiell wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Art der Veröffentlichung gemacht. Jedoch ist eine Beschränkung durch die Auswahl in PubMed und ISI Web of Knowledge vorgegeben, die überwiegend englisch-sprachige Quellen erfassen. [239]

## **2.2 Deskriptive Statistik**

Das Design der Untersuchung entspricht einer retrospektiven Kohorten-Studie. Allerdings wurde keine zufällige Stichprobe gezogen, sondern die Grundgesamtheit der Erstvoten der Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997 genutzt. Häufigkeiten wurden ausgezählt und in Prozentwerten (absolute Zahlen in Klammern) angegeben. Assoziationen zwischen Parametern wurden durch Auszählen ermittelt und als Häufigkeiten (in Prozent) ausgedrückt, beispielsweise der Zusammenhang zwischen Studieninitiator und erfolgter Publikation. Aufgrund der kleinen absoluten Zahlen und multiplen Variablen kamen keine statistischen Tests auf mögliche signifikante Unterschiede in der Verteilung der qualitativen Merkmale zur Anwendung (vgl. Kap. 5).

## **2.3 Anforderungsanalyse für die Datenbank**

Anforderungen an die Softwarelösung für die Ethik-Kommission Münster mit der Datenbank als zentralem Element sind:

- zentrale Datenerfassung aller relevanten Antragsdaten (vgl. weiter unten in diesem Kapitel), bei Ersteinreichung, im Verlauf und am Ende der Studie
- Fristenkontrolle, Erinnerungsfunktion
- Erstellen von Statistiken, z.B. zu folgenden Fragestellungen: An welchen Studien ist / war ein Prüfer beteiligt? Wie viele Studien eines Studientyps oder -designs (mehrere Parameter: Art, multizentrisch, Verblindung etc.) wurden in einem bestimmten Zeitraum begutachtet? Wie viele Studien mit einem bestimmten Produkt (Handelsname und Internationaler Freiname (INN) und vorläufige Codes) laufen? Wie viel Zeit verging vom Antragseingang bis zum abschließenden Votum? Wie viele Studien mit Minderjährigen oder Nicht-Einwilligungsfähigen wurden positiv votiert? Wie viele Studien mit Placebokontrolle wurden nicht mit einer zustimmenden Bewertung versehen? Von welcher Institution wurden wie viele Anträge welcher Art mit welchem Ergebnis behandelt?
- Bearbeitungsstadium / Statusabfragen, z.B.: Von welcher Studie steht der Abschlussbericht aus?, Votum positiv / negativ / bedingt positiv?
- Verwalten von Gebühren, Rechnungen, Ermäßigungen
- Wiederauffinden der Anträge über verschiedene Suchkriterien
- Nachvollziehbarkeit der Entscheidungswege und der Änderungen im System (sogeannter Audit-Trail)
- Anpassbarkeit an Veränderungen in den Abläufen
- Einbindung in die bestehende IT-Infrastruktur (Hardware, Software)
- Schnittstellen zu anderen Systemen, Datenaustausch und Kommunikation mit Registern, Antragstellern, Behörden und anderen Ethik-Kommissionen; Konvertierung aus Excel, Exchange Markup Language (xml) usw.
- automatisierte Generierung von Schriftstücken
- Sicherheit: Datensicherung (regelmäßige Backups, Wiederherstellung), Zugriffssicherheit (Autorisierung, Firewall, ), Zuverlässigkeit und ständige Verfügbarkeit des Systems müssen gewährleistet sein.
- langfristig Unterstützung der elektronischen Archivierung
- langfristig Unterstützung der elektronischen Volltext-Einreichung
- langfristig Bearbeitung der Daten durch die Ethik-Kommissionsmitglieder auf einem zentralen Server (über das Web, mit einer Kennung)

- langfristig Reduzierung von Papier-Dokumentation aus Platzgründen; formale und inhaltliche Kontrolle der Unterlagen weitgehend papierlos
- Vor- und Nachbereitung der Ethik-Kommissionssitzungen (Kurzzusammenfassungen der Anträge, Einladungen, Tagesordnung, Versand der Unterlagen, Sitzungsprotokoll, Teilnehmerliste, Gutachterliche Stellungnahmen, Mängelschreiben, Votum, Wiedervorlagen)
- Mitglieder-Verwaltung (einschließlich Etikettendruck- und Serienbrief-Funktion)
- Adress-Datenbank für andere Kontakte
- Lebensläufe der (Haupt-)Prüfer, Qualifikationsnachweise der Prüfstellen

Das Vorgangsmanagement während einer Studie umfasst:

- Neuvergabe oder Zuordnung von Aktenzeichen / Bearbeitungsnummern
- Eingangsdaten, Ausgangsdaten, Rechnungsdaten, Sitzungsdatum, Votumsdatum
- Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) / Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen (SUSAR), Jahresberichte, Amendments, Investigator's Brochure
- beteiligte Prüfzentren und Prüfer (auch abgelehnte oder nie begonnene, aus eigenem und anderen Zuständigkeitsbereichen)
- Studienende, Abschlussbericht

Da ein Merkmal von relationalen Datenbanken die feste Feldlänge ist, und jeder Feld-eintrag als Ganzes indexiert wird, sind sie am besten geeignet zur Verarbeitung formalisierter Daten [125].

Zur standardisierten Eingabe sind Formatvorschriften erforderlich, die sich zum Teil über Nachschlage- und Auswahllisten realisieren lassen, aber auch als Arbeitsanweisung für alle Mitarbeiter zur Verfügung stehen müssen.

Die Struktur der Datenbank muss festgelegt und genauestens dokumentiert werden. Dazu gehören: Tabellen, Verknüpfungen, Primärschlüssel, Kommentierung, Felder, Felddatentypen (Text, Memo, Zahl, Datum / Uhrzeit, Währung, AutoWert, Ja / Nein, OLE-Objekt, Hyperlink, Nachschlageliste), Feldeigenschaften (Größe, Beschriftung, Dezimalstellen, Eingabe erforderlich, Eingabeformat, Anzeigeformat, Genauigkeit,

Gültigkeitsmeldung, Gültigkeitsregel, Indextyp, leere Zeichenfolge, neue Werte in Auto-Wertfeldern, Standardwert, Unicode-Kompression), Pull-Down / Pop-Up Menues.

Die Eingabe erfolgt:

- über Umwandlung / Einlesung elektronisch vorliegender Daten
- manuell über Masken (Formulare) oder Tabellen mit Nachschlagelisten (Ein Datenfeld des Datentyps Text, Zahl und Ja / Nein kann mit Werten aus einer anderen Tabelle oder Abfrage sowie aus einer selbst definierten Liste verknüpft werden. Die Werte werden z.B. in einem Kombinations- oder Listenfeld hinterlegt. Während der Bearbeitung der Tabelle können die Werte einzeln ausgewählt werden.).

Plausibilitäts-Prüfungen sind einzubauen.

Die Ausgabe erfolgt als:

- Berichte
- Ausdrücke
- Grafiken
- Dateitransfers in andere Systeme.

Folgende Funktionen werden bereitgestellt:

- Suchen
- Sortieren
- Abfragen
- Filtern.

Der Zugriff ist kontrolliert, Datenschutz und Datensicherheit gegeben.

Aufgrund von wechselnden Anforderungen ist Flexibilität nötig; Änderungen / Ergänzungen in der Struktur sind möglich und werden von dem autorisierten Systemmanager eingepflegt.

Relevante Antragsdaten für die oben genannten Einsatzzwecke der Datenbank sind:

- laufende Nummer
- Eingangsdatum
- Fristberechnung
- Aktenzeichen
- EudraCT-Nummer

- erstvotierende / federführende oder zweitvotierende / lokal beteiligte Ethik-Kommission
- Name / Institution Antragsteller, Sponsor, Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Kontaktperson
- Namen beteiligte Prüfer, Adressen der Prüfstellen (LKP, Hauptprüfer, Prüfer)
- Namen und Adressen der beteiligten Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden
- Sitzungsdatum, Votumsdatum
- Sponsor, Ansprechpartner in Deutschland, z.B. Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
- Rechnungsempfänger
- Studientitel: deutsch, englisch
- Studien- / Prüfplancode, Kurztitel
- Antragsunterlagen mit Versionsnummer / Datum (ursprünglich und später eingereicht)
- Indikation, Arzneimittelnamen, Methoden, Fachgebiet (unkontrollierte Stichwörter oder Thesaurus)
- Studienart und -design
- Studientyp
- besondere Probanden- / Patientengruppen
- Studienbeginn, geplantes Studienende / Studiendauer
- Initiator der Studie
- Datum Studienende, Meldung Studienende an Ethik-Kommission
- Bericht an die Ethik-Kommission: Datum, Sonderdruck der Publikation, Abschlussbericht (Synopsis), Zwischenbericht
- SUSAR- / SAE-Meldungen, Investigator's Brochure, Nutzen / Risiko-Abschätzung

Die Kompatibilität mit bestehenden oder zukünftigen Registern soll gegeben sein. Allerdings waren die Definitionen der in Frage kommenden Register zur Zeit der Datenbank-Planung unklar, so dass keine Rücksicht auf spezielle Anforderungen genommen werden konnte.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Erstanträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997

Im Jahr 1997 wurden 113 Anträge auf insgesamt 13 Sitzungen der Ethik-Kommission Münster beraten.

Davon wurden drei nicht als wissenschaftliche Studien betrachtet und daher nicht mit einem positiven Votum versehen. Negative Voten wurden nicht erteilt, jedoch wurde in vielen Studien das abschließende Votum erst nach Nachbesserungen (z.B. Änderungen im Design, Überarbeitung der Patientenaufklärung oder Abschluss einer Probandenversicherung) erteilt. Informationen über nicht begonnene Studien lagen nicht vor. Ein Antrag, der bereits 1996 begutachtet worden war, wurde jedoch 1997 in überarbeiteter Form nochmals beraten, d.h. die Studie hatte bis dahin nicht begonnen. Das Schicksal dieses Antrags hinsichtlich einer Publikation wurde bereits in die Untersuchung von Menzel für das 1996 einbezogen [168] (vgl. Abb. 3.1-1).

Bei sechs der 110 berücksichtigten Anträge handelte es sich um Erweiterungs- / Fortsetzungsanträge / Amendments bereits früher begutachteter Vorhaben.

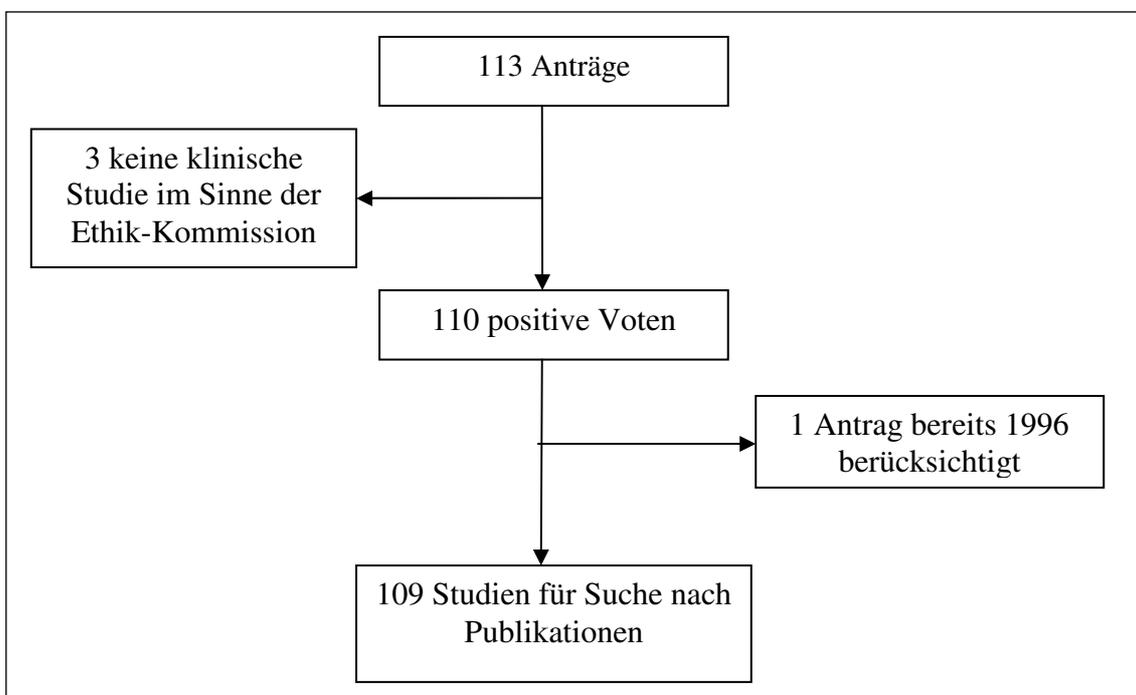


Abb. 3.1-1: Übersicht der Anträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997

### 3.1.1 Studientyp und -design

Die Zuordnung zu Studientypen orientiert sich an den durch die Antragsteller gemachten Angaben, unter Berücksichtigung heutiger Kriterien. Diese wurden korrigiert, sofern die Zuordnung eindeutig nicht korrekt war.

In sieben Fällen wurde ein Vorhaben sowohl als Arzneimittelstudie als auch als andere Studie erfasst, wenn nämlich die Zielsetzungen gleichbedeutend waren bzw. nach heutigen strengeren Kriterien Arzneimittel geprüft wurden (Antrag Nr. 12, 14, 17, 30, 41, 42, 100; vgl. Kap. 2.1.1).

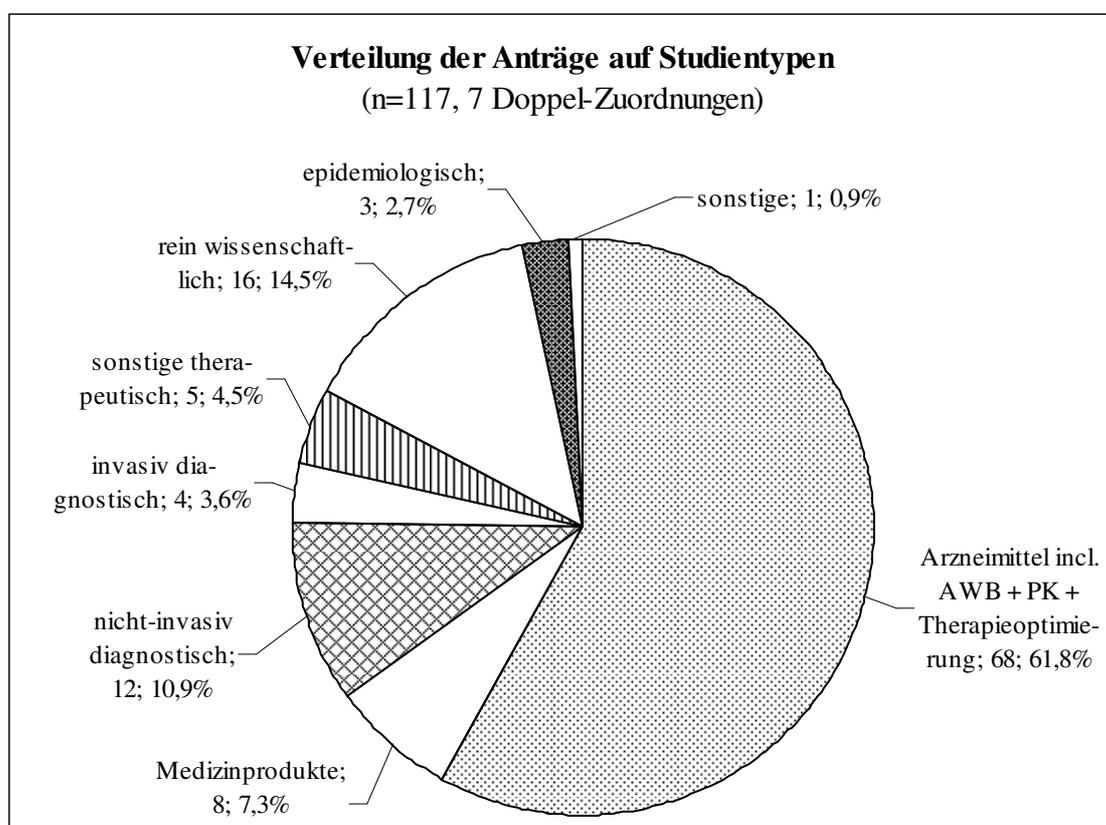


Abb. 3.1.1-1: Zusammensetzung der Anträge nach Studientypen im Jahr 1997

(Prozentwerte bezogen auf 110 Studien; 7 Doppel-Zuordnungen, daher n=117; AWB = Anwendungsbeobachtung, PK = Pharmakokinetik)

Bei 61,8 % (68) der Studien handelte es sich um Arzneimittelstudien einschließlich Anwendungsbeobachtungen (AWB), Therapieoptimierungs- und pharmakokinetischen (PK) Studien. 7,3 % (8) waren Medizinproduktstudien, 10,9 % (12) nicht-invasive klinisch-diagnostische Studien, 3,6 % (4) invasiv-diagnostische Studien, 4,5 % (5) son-

stige therapeutische Studien, 14,5 % (16) rein wissenschaftliche Studien, 2,7 % (3) epidemiologische Studien und 0,9 % (1) sonstige Studien (hier: zur Ernährung). Anträge für operativ-therapeutische Studien gab es 1997 nicht (vgl. Abb. 3.1.1-1).

Bis auf zwei rein wissenschaftliche und eine epidemiologische Studie, die retrospektiv erfolgten, waren alle beantragten Studien prospektiv angelegt.

50,9 % (56) der Studien waren monozentrisch und 49,1 % (54) multizentrisch angelegt. Von den 68 Arzneimittelstudien waren 41,2 % (28) monozentrisch und 58,8 % (40) multizentrisch geplant (vgl. Abb. 3.1.1-2).

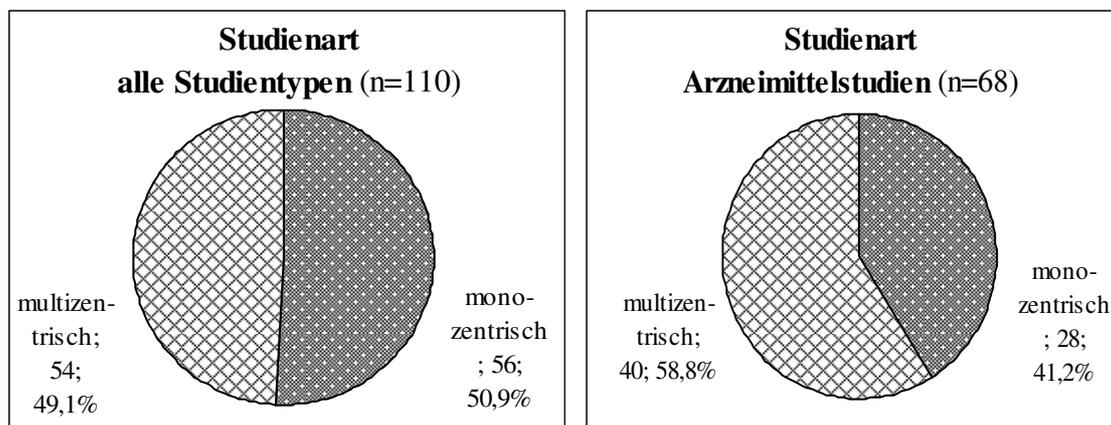


Abb. 3.1.1-2: mono- / multizentrische Studienart und Studientyp

Von den 68 Arzneimittelstudien entfielen 4,4 % (3) auf die Phase I (ohne Pharmakokinetik), 25 % (17) auf die Phase II, 33,8 % (23) auf die Phase III (ohne Therapieoptimierung) und 30,9 % (21) auf die Phase IV (ohne Anwendungsbeobachtungen) (vgl. Abb. 3.1.1-3).

41,2 % (28) der Arzneimittelstudien wurden randomisiert, kontrolliert und verblindet durchgeführt.

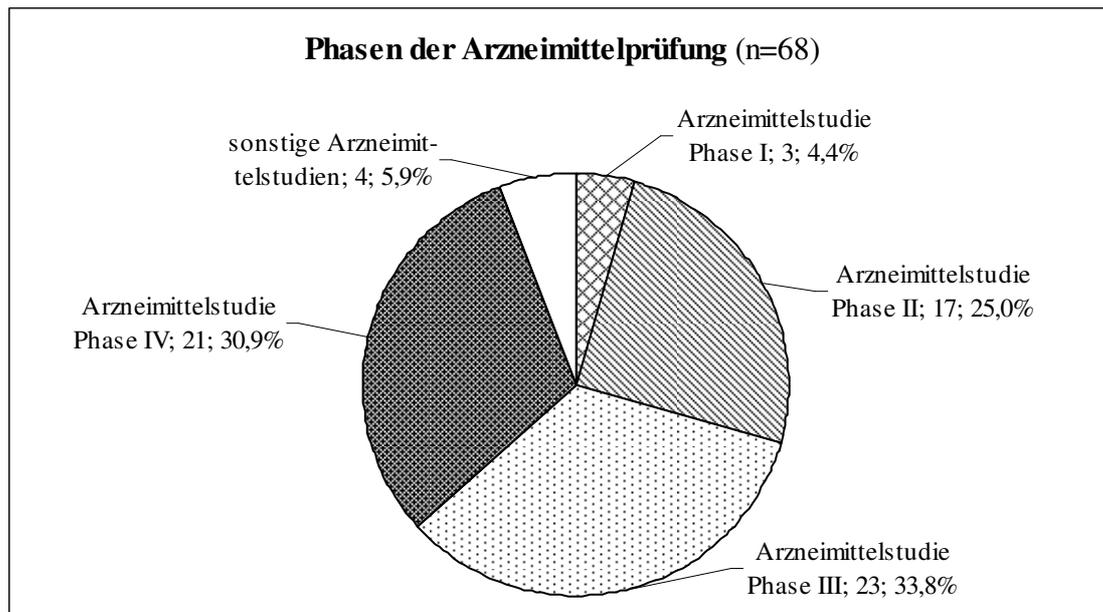


Abb. 3.1.1-3: Arzneimittelstudien, Zuordnung zu Phasen der Prüfung

(Zu sonstigen Arzneimittelstudien zusammengefasst sind Pharmakokinetik-Studien, Therapieoptimierungsstudien und Anwendungsbeobachtungen.)

### 3.1.2 Teilnehmer

Die Mindestteilnehmerzahl (Patienten und Probanden) betrug sieben, die höchste geplante Anzahl 5000 (arithmetisches Mittel: 287, Median: 100). Bei unklaren Angaben über die Teilnehmerzahl wurde die geringere Anzahl angenommen.

In 15,5 % (17) der Studien war (auch) der Einschluss gesunder Kontrollprobanden geplant.

In 19,1 % (21) der Studien wurden auch oder ausschließlich Minderjährige (hier definiert als Kinder und Jugendliche bis 21 Jahren) eingeschlossen. Dabei handelte es sich bei 42,9 % (9) der Fälle um Arzneimittelstudien einschließlich Therapieoptimierungsstudien, bei 28,6 % (6) um nicht-invasiv diagnostische Studien und bei 19,0 % (4) um rein wissenschaftliche Studien. 9,5 % (2) waren Medizinproduktteststudien und 4,8 % (1) epidemiologische Studien. Hierbei ist eine Doppelzuordnung zu einer Arzneimittel- und gleichzeitig nicht-invasiv diagnostischen Studie zu berücksichtigen. Bei den vier rein wissenschaftlichen Studien handelte es sich um zwei retrospektiv angelegte und um zwei diagnostische Familien-Studien (vgl. Abb. 3.1.2-1).

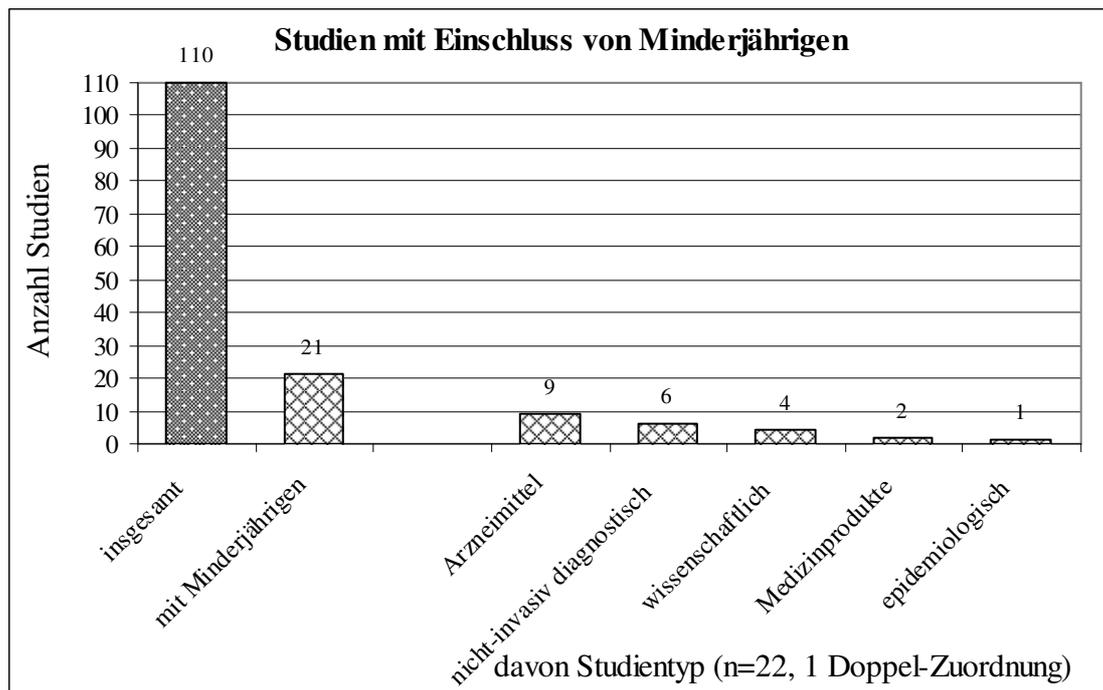


Abb. 3.1.2-1: Studien mit Minderjährigen

(1 Doppel-Zuordnung zu Arzneimittel- und nicht-invasiv diagnostischem Studientyp, daher n=22)

### 3.1.3 Studiendauer, vorzeitiges Studienende

Bei unklaren Angaben über die Studiendauer wurde zugunsten der Antragsteller die längere Dauer angenommen.

Bei 8,2 % (9) Studien war die geplante Studiendauer unbekannt oder unbestimmt. Die minimale Studiendauer lag bei einem Monat, die maximale bei 180 Monaten (arithmetisches Mittel: 21, Median: 12). Eine Studiendauer von mehr als 5 Jahren wurde für vier Studien angegeben (6-15 Jahre).

Für 3,6 % (4) der Studien wurde der Abbruch bekanntgegeben und begründet. Die angegebenen Gründe waren:

- keine weitere Finanzierung durch den Sponsor (nach zu langer Rekrutierungsphase)
- bei Zwischenauswertung bereits signifikante Unterschiede erkennbar
- geplante Patientenzahl aufgrund der Interimanalyse zu gering, um signifikanten Unterschied zu finden (nach einer Unterbrechung aufgrund vorübergehender Sicherheitsbedenken)

- Fortführung als Beobachtungsstudie ohne Randomisierung (wegen mangelnder Akzeptanz eines Behandlungsarms).

Eine Studie begann erst 1999 nach einem Wechsel des Projektleiters. Für nahezu alle übrigen Studien ist der tatsächliche Startzeitpunkt nicht bekannt.

Da aus den Unterlagen nur ersichtlich war, ob eine Förderung durch sonstige Drittmittelgeber beantragt war, kann nicht gesagt werden ob einige Vorhaben wegen abgelehnter Förderung / mangelnder Finanzierung gar nicht begonnen wurden. Informationen seitens der Antragsteller gingen bei der Ethik-Kommission dazu nicht ein.

#### 3.1.4 Herkunft der Antragsteller

Aus dem Universitätsklinikum Münster (UKM) bzw. der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) stammten 68,2 % (75) der Hauptantragsteller.

Aus Kliniken im Kammerbezirk Westfalen-Lippe außerhalb des UKM oder aus sonstigen Instituten stammten 27,3 % (30) und aus Arztpraxen 4,5 % (5) der Hauptantragsteller (vgl. Abb. 3.1.4-1).

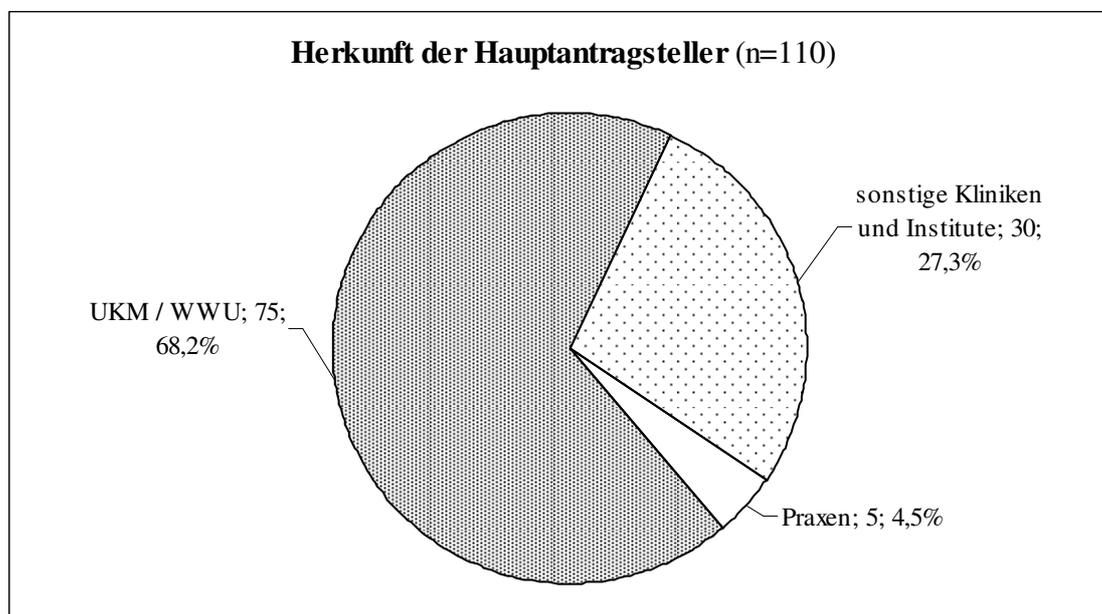


Abb. 3.1.4-1: Herkunft der Hauptantragsteller

38,7 % (29) der von UKM oder WWU beantragten Studien waren durch die Industrie, 36,0 % (27) durch sonstige Drittmittelgeber und 2,7 % (2) durch beide Quellen gefördert. 22,7 % (17) der UKM / WWU-Studien erhielten keine finanzielle Förderung. 77,1 % (27) der von anderen Kliniken / Instituten / Praxen durchgeführten Studien waren Industrie-, 17,1 % (6) von sonstigen Drittmittelgebern und 2,9 % (1) durch beide gefördert. 2,9 % (1) dieser Studien wurden ohne finanzielle Unterstützung durchgeführt.

Die Kliniken und Institute des UKM sind in Zentren zusammengefasst. Die anderen Kliniken und Praxen wurden rein formal einem Zentrum zugeordnet, um eine einheitliche Fachgebiets-Zuordnung zu erreichen. Gleichzeitig wurde dadurch eine weitgehende Anonymisierung der Antragsteller erreicht.

Die meisten Anträge stammten aus dem Zentrum für Innere Medizin: 25,5 % (28).

Dann folgten das Zentrum für Anästhesiologie und Labormedizin mit 14,5 % der Anträge (16), das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin mit 10 % der Anträge (11), das Zentrum für Augenheilkunde und Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit 9,1 % der Anträge (10) und das Zentrum für Nervenheilkunde mit 8,2 % (9) der Anträge (vgl. Abb. 3.1.4-2).

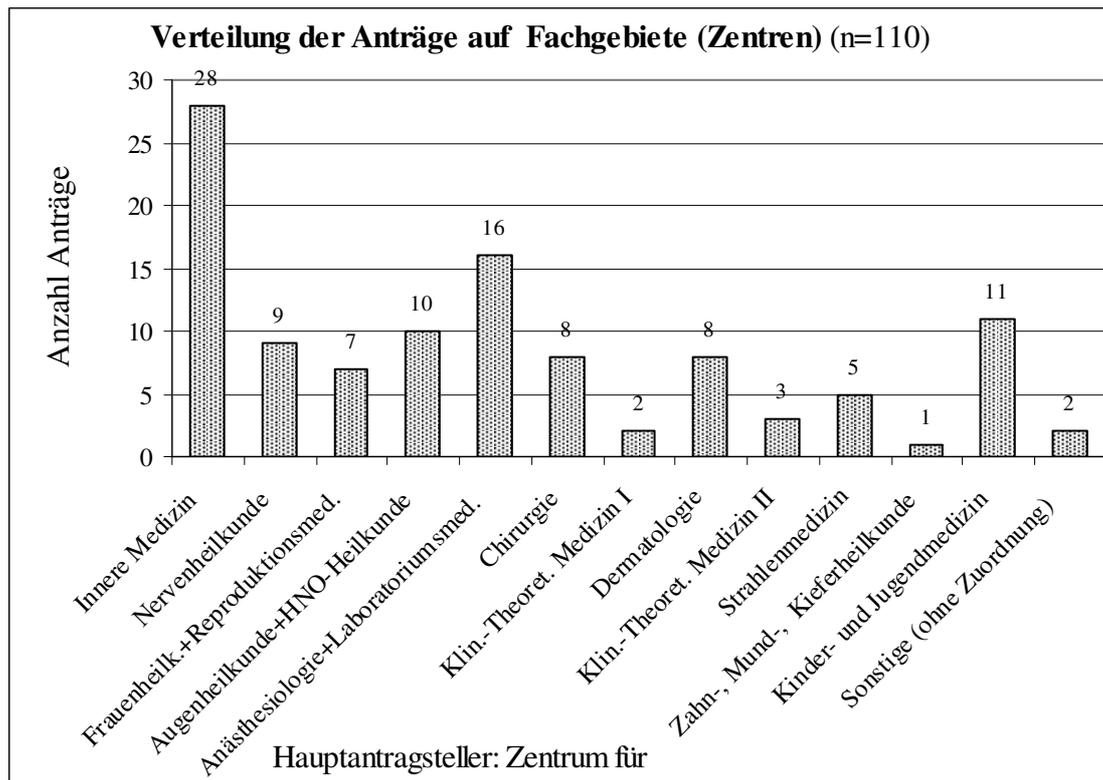


Abb. 3.1.4-2: Zuordnung der Anträge zu Fachgebieten

(Zentren des UKM, übrige analog, vgl. Kap. 2.1.1)

Nach Studientypen differenziert stammten die Antragsteller für Arzneimittelstudien zu 57,4 % (39) aus dem UKM / der WWU, für Medizinproduktteststudien zu 87,5 % (7). Alle vier invasiv-diagnostischen und alle drei epidemiologischen Studien wurden von Forschern aus dem UKM / der WWU beantragt, ebenso 83,3 % (10) der nicht-invasiv diagnostischen, 80,0 % (4) der sonstigen therapeutischen und 81,3 % (13) der rein wissenschaftlichen Studien (vgl. Abb. 3.1.4-3).

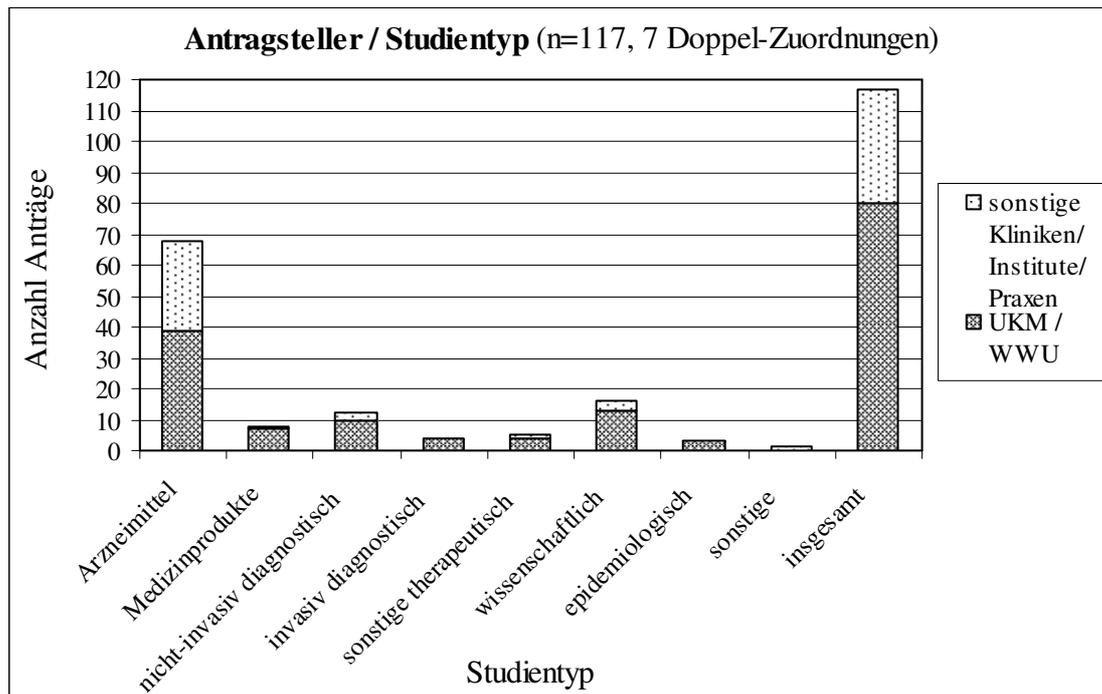


Abb. 3.1.4-3: Verteilung der Studientypen auf die Hauptantragsteller  
(7 Doppel-Zuordnungen zu Studientypen, daher n=117)

### 3.1.5 Geschlecht der Antragsteller

7,3 % (8) der Hauptantragsteller und 23,6 % (26) der Mit Antragsteller waren weiblich. Aufgrund der geringen absoluten Zahlen wurden keine Assoziationen zu den übrigen Parametern untersucht.

### 3.1.6 Studieninitiatoren und finanzielle Förderungen

Eine Förderung durch die Industrie (i.d.R. pharmazeutische oder Medizinprodukte-Unternehmen) wurde für 50,9 % (56) der Studien angegeben. Eine Förderung durch sonstige (nichtkommerzielle) Drittmittelgeber, wie z.B. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Stiftungen, Deutsche Krebshilfe, EORTC, Weltgesundheitsorganisation (WHO), Fachgesellschaft, Innovative Medizinische Forschung (IMF), Förderverein, Selbsthilfegruppe, Krankenkasse, wurde für 30,0% (33) der Anträge beantragt. Eine (Teil-)Förderung sowohl durch Industrie als auch durch sonstige Institutionen erfolgte in 2,7 % (3) der Studien. Keinerlei Drittmittelförderung erhielten nach Angaben der Antragsteller 16,4 % (18) der Studien (vgl. Abb. 3.1.6-1).

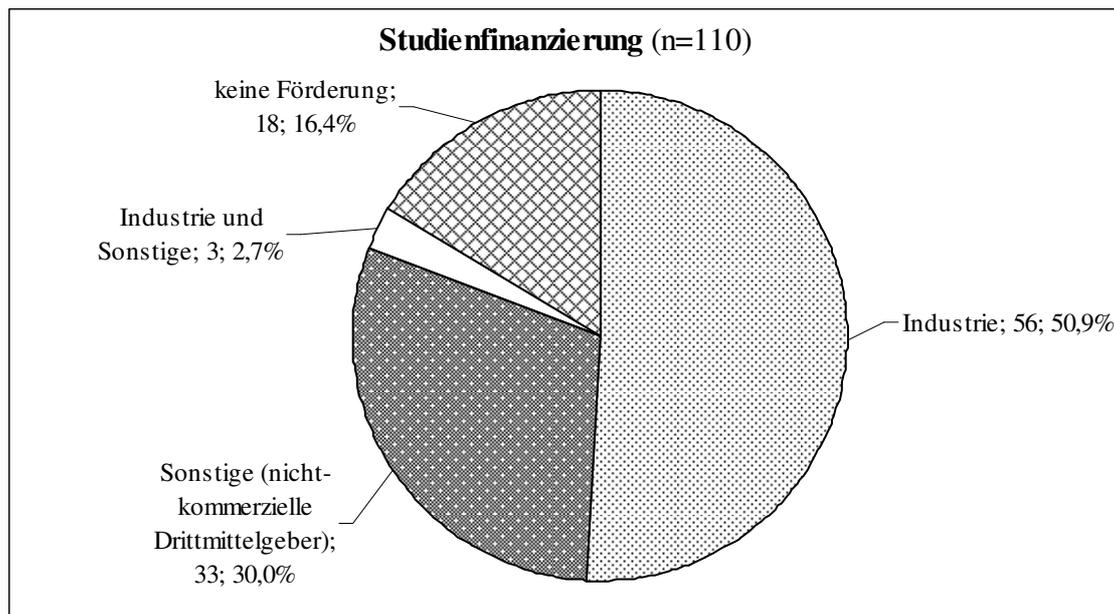


Abb. 3.1.6-1: Finanzierung der beantragten Studien

Initiator des Forschungsvorhabens waren in 40 % (44) der Fälle der Sponsor (definiert als Auftraggeber und Finanzierer, i.d.R. eine Firma), in 59,1 % (65) der Prüfer und in 0,9 % (1) Sponsor und Prüfer gemeinsam (vgl. Abb. 3.1.6-2).

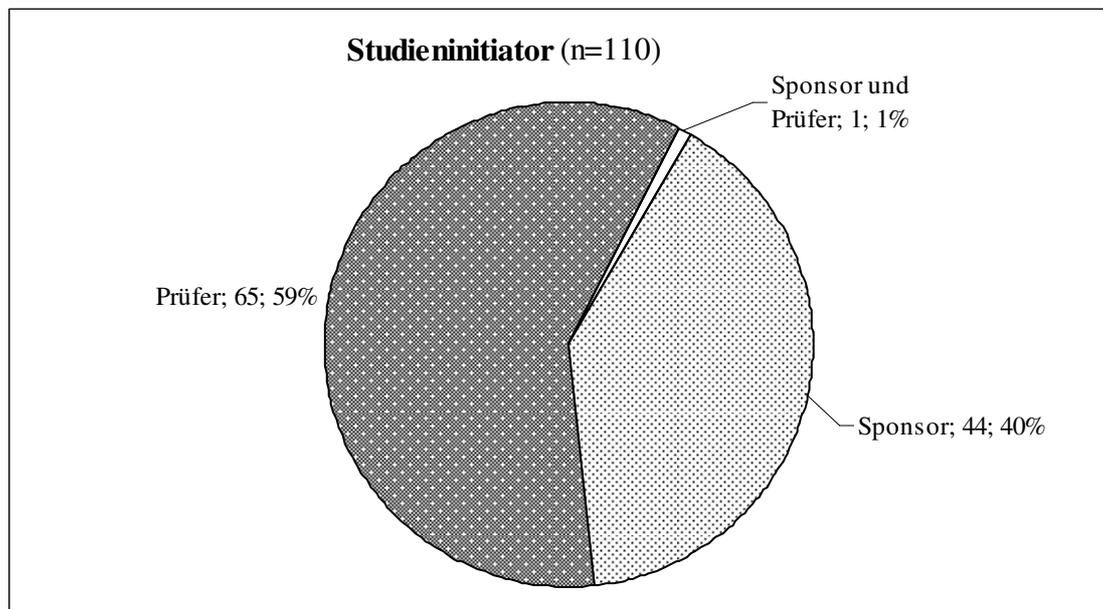


Abb. 3.1.6-2: Initiierung der beantragten Studien

Betrachtet man UKM / WWU und sonstige Kliniken / Institute / Praxen getrennt, wurden je etwa die Hälfte der Industrie-finanzierten Studien am UKM / an der WWU (29) bzw. außerhalb (27) durchgeführt. 81,8 % (27) der anderweitig geförderten Studien wurden am UKM / an der WWU, 18,2 % (6) in anderen Kliniken / Instituten / Praxen durchgeführt. Von den Studien ohne Förderung entfielen 94,4 % (17) auf UKM / WWU, 5,6 % (1) auf sonstige Kliniken / Institute / Praxen.

Auch die Sponsor-initiierten Studien entfielen je zur Hälfte auf das UKM / die WWU (22) bzw. auf sonstige Kliniken / Institute / Praxen (22). 80,0 % (52) der Prüfer-initiierten Studien wurden vom UKM / der WWU beantragt, 20,0 % (13) von anderen Institutionen.

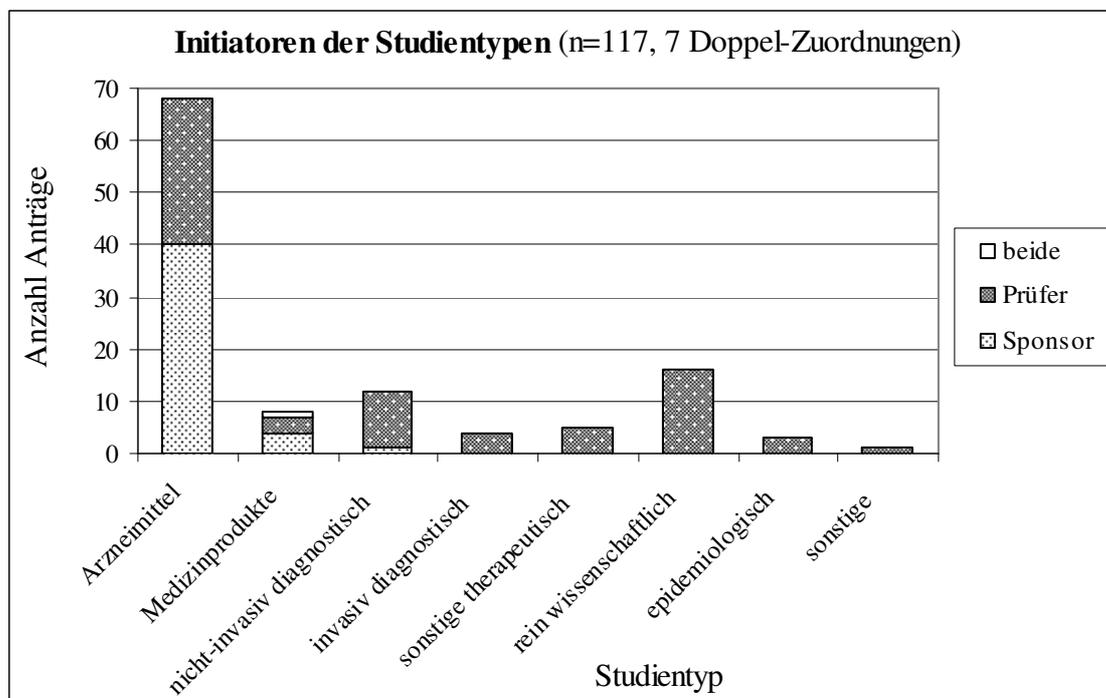


Abb. 3.1.6-3: Initiierung der verschiedenen Studientypen

(7 Doppel-Zuordnungen zu Studientypen, daher n=117)

Wiederum nach Studientypen getrennt untersucht ergab sich folgendes Bild:

58,8 % (40) der Arzneimittelstudien waren Sponsor-initiiert, 41,2 % (28) Prüfer-initiiert. Von den randomisierten, kontrollierten, verblindeten Arzneimittelstudien waren drei Viertel (21 von 28) Sponsor-initiiert.

Bei den Medizinproduktstudien waren 50 % (4) Sponsor-initiiert, 37,5 % (3) Prüfer-initiiert und 12,5 % (1) gemeinsam von Sponsor und Prüfer initiiert.

91,7 % (11) der nicht-invasiv diagnostischen Studien waren Prüfer-initiiert, ferner 100 % aller übrigen Studientypen (vgl. Abb. 3.1.6-3).

Bezüglich der finanziellen Förderung der einzelnen Studientypen fanden sich folgende Verteilungen:

72,1 % (49) der Arzneimittelstudien wurden durch die Industrie, 14,7 % (10) durch sonstige Drittmittelgeber und 2,9 % (2) durch beide (teil-)finanziert. Bei den randomisierten, kontrollierten, verblindeten Arzneimittelstudien waren es 85,7 % (24), 10,7 % (3) und 3,6 % (1).

62,5 % (5) der Medizinproduktstudien wurden durch die Industrie, keine allein durch sonstige Drittmittelgeber, aber 12,5 % (1) durch beide gefördert.

33,3 % (1) der epidemiologischen Studien wurden durch die Industrie, 66,7 % (2) durch sonstige Drittmittelgeber gefördert.

8,3 % (1) der nicht-invasiv diagnostischen Studien wurden durch die Industrie, 58,3 % (7) durch sonstige Drittmittelgeber und 8,3 % (1) durch beide gefördert.

Sonstige Drittmittelgeber finanzierten 60 % (3) der sonstigen therapeutischen und 81,3 % (13) der rein wissenschaftlichen Studien.

10,3 % (7) der Arzneimittelstudien, 25,0 % (2) der Medizinproduktstudien, 25,0 % (3) der nicht-invasiv diagnostischen Studien, 75,0 % (3) der invasiv-diagnostischen Studien, 40,0 % (2) der sonstigen therapeutischen Studien und 18,8 % (3) der rein wissenschaftlichen Studien erhielten keine finanzielle Förderung (vgl. Abb. 3.1.6-4).

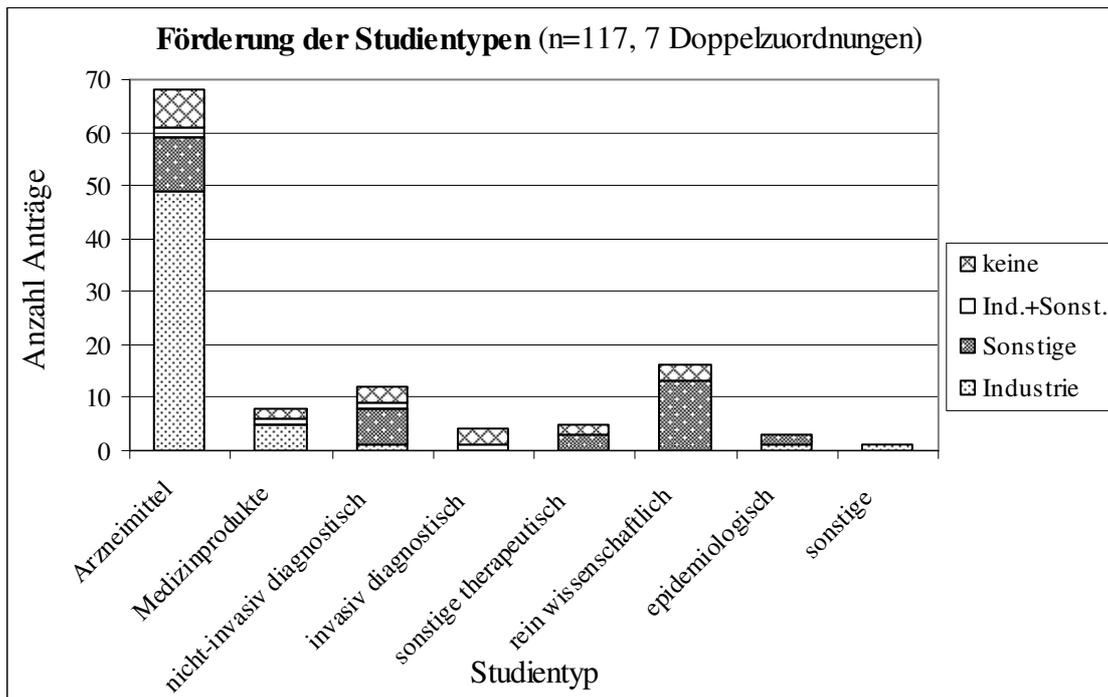


Abb. 3.1.6-4: Finanzielle Förderung der verschiedenen Studientypen  
(7 Doppel-Zuordnungen zu Studientypen, daher n=117)

Multizentrisch durchgeführt wurden 79,5 % (35) der Sponsor-initiierten Studien, hingegen 29,2 % (19) der Prüfer-initiierten Studien (vgl. Abb. 3.1.6-5).

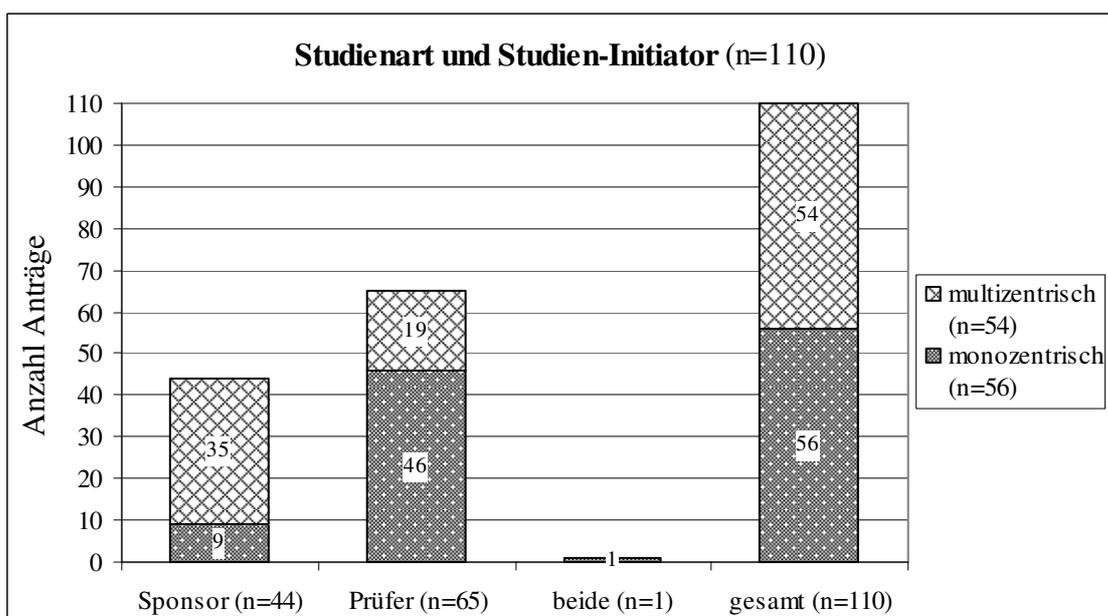


Abb. 3.1.6-5: mono- bzw. multizentrisch angelegte Studien und deren Initiatoren

62,5 % (35) der Industrie-geförderten Studien, 39,4 % der durch sonstige Drittmittel geförderten Studien und 22,2 % der Studien ohne finanzielle Förderung wurden multizentrisch durchgeführt (vgl. Abb. 3.1.6-6).

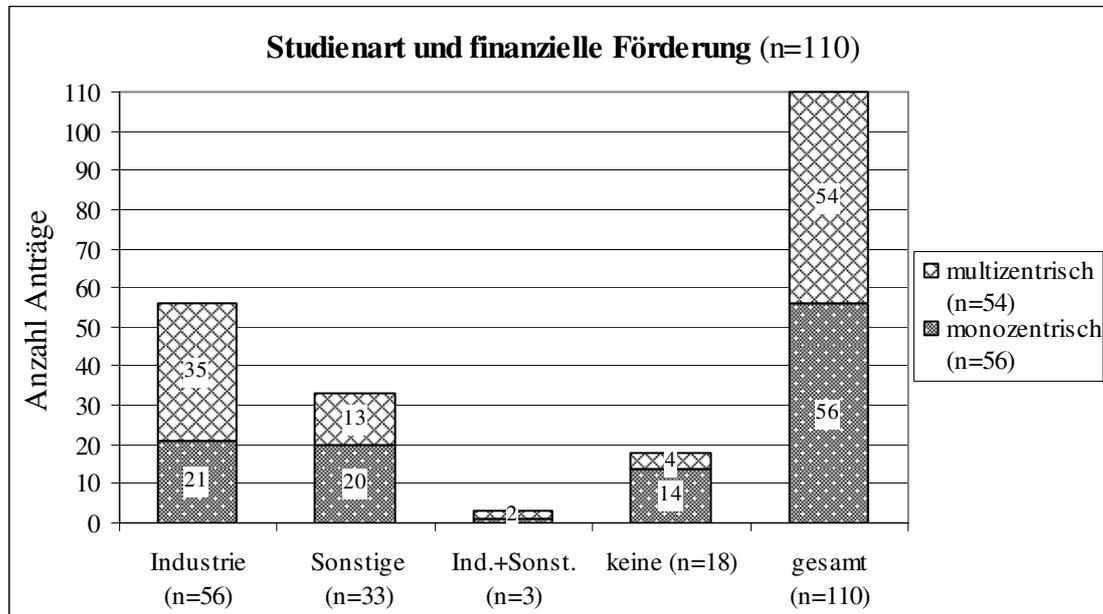


Abb. 3.1.6-6: mono- bzw. multizentrisch angelegte Studien und finanzielle Förderung

### 3.1.7 Benachrichtigung über das Studienende und Abschlussbericht

Mit dem positiven Votum war immer die Bitte um Zusendung eines Berichtes über die Ergebnisse der Studie nach deren Beendigung verbunden.

Dieser Bitte kamen die Antragsteller lediglich in 5,5 % (6) der Fälle nach. Fünf der Studien waren Prüfer-initiiert, eine Sponsor-initiiert. Eine Industrie-Förderung erhielten drei, eine sonstige Förderung ebenfalls drei dieser Studien. Allerdings wurden einige Zwischen- oder Statusberichte abgeliefert. Prüfer reichten meistens im Rahmen von Fortsetzungsanträgen, z.B. für DFG-Projekte, Zwischenberichte ein.

Über das Studienende benachrichtigt wurde die Ethik-Kommission in 16,4 % (18) der Fälle. Fünf der Studien waren Prüfer-initiiert, 13 Sponsor-initiiert. Fünfzehn dieser Studien erhielten eine Industrieförderung, drei eine sonstige Förderung.

### 3.1.8 Amendments, unerwünschte Ereignisse

Amendments, also substanzielle Änderungen des Studienplans, wurden für 31,8 % (35) der Studien eingereicht, dabei gab es für einige Studien auch mehrere Amendments.

Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder serious adverse events (SAEs) gingen zu 9,1 % (10) der Studien ein. Die Meldung des Amendments erfolgte häufig mit großer zeitlicher Verzögerung, d.h. die zeitliche Differenz zwischen Datum des Amendments und der Nachricht an die Ethik-Kommission konnte mehrere Monate betragen.

## 3.2 Publikationen

Bei der Analyse der Veröffentlichungen wurde eine Studie nicht berücksichtigt, die bereits von Menzel für das Jahr 1996 erfasst worden war [168]. Über die Studie wurde zweimal beraten, da nach dem ursprünglichen Votum 1996 die Studie verschoben, der Prüfplan geändert und ein überarbeiteter Antrag eingereicht wurde.

Die Suche in Google Scholar und IFPMA erbrachte keine zusätzlichen Erkenntnisse. Über Google Scholar wurden etwa die gleichen Ergebnisse gefunden wie über PubMed und ISI Web of Science. Das Portal der IFPMA ist noch im Aufbau, so dass 1997 begonnene Studien nicht enthalten waren. Über das Screening von Literaturverzeichnissen oder aus Angaben der Antragsteller konnte in fünf Fällen (Antrag Nr. 11, 25, 35, 82, 86) eine mögliche Publikation ermittelt werden. Drei dieser Veröffentlichungen waren deutschsprachig.

Dabei fiel auf, dass in ISI Web of Science häufig Angaben nicht korrekt enthalten waren, z.B. Schreibfehler in den Autorennamen, falsche Monatsangaben für die Publikationen. Obwohl nach verschiedenen Suchkriterien recherchiert wurde, könnte gerade durch falsche Autorennamen in Einzelfällen eine Publikation nicht gefunden worden sein, d.h. der Recall niedriger sein.

Da in den Veröffentlichungen selten die Prüfplan-Codes oder der Zeitraum der Studien-durchführung (Jahre) angegeben werden, ist eine Identifizierung der Studien schwierig.

Bei multizentrischen, von der Industrie initiierten Studien werden die Publikationen manchmal unter einem Gruppen-Autor oder dem Namen des international koordinierenden Prüfers gefunden. Dieser sowie wichtige Mitarbeiter des Sponsors wurden daher, soweit bekannt, miterfasst. Andererseits sind solche Studien in ihrem Design und Ziel konkreter umschrieben als langjährige Grundlagenforschung, wie sie z.B. von der DFG gefördert wird.

Schnell wurde deutlich, dass die Publikationen nicht rein quantitativ erfassbar waren, sondern auch qualitative Aspekte berücksichtigt werden mussten. Um die Ergebnisse trotzdem in Zahlen zu fassen, wurde eine Einteilung in vier Kategorien nach folgendem Algorithmus versucht. Die Kriterien wurden anhand des Vergleichs von Zusammenfassung bzw. Volltext der Publikation mit dem Antragsformular und dem Studienplan abgeprüft:

1. antragsidentische Publikation (+):

Hier wurden grundsätzlich nur Originalartikel berücksichtigt. Wenn diese in Design, Methodik, Fragestellung, Prüfungsteilnehmern, Antragstellern / Autoren im Wesentlichen mit dem Ethik-Antrag überein stimmten, wurden sie als sicher / antragsidentisch erfasst. Dabei wurden formal-inhaltliche Aspekte der Planung und Durchführung untersucht, nicht die Ergebnisse.

2. teilweise antragsidentische Publikationen:

Die Originalartikel, die die Kriterien für antragsidentische Publikationen nicht erfüllten, sowie Reviews (einschließlich Therapieempfehlungen und Guidelines), Letters, Abstracts und Editorials wurden grundsätzlich der 2. Kategorie zugeordnet. Sie wurden weiter unterteilt in a) +? und b) -?: Diese Kategorisierung wurde im Einzelfall nach eher subjektiven Kriterien getroffen, da nicht die Erfüllung eines festen Kriterienkatalogs abgefragt werden konnte, sondern graduelle Abstufungen der inhaltlichen Übereinstimmung von Publikation und Antrag vorlagen. Als Kriterien wurden herangezogen: Teilnehmerzahl deutlich abweichend, Design unklar, präparatbezogener Review oder indikationsbezogene Guideline, Methoden oder Untersuchungen teilweise beschrieben, Kontroll- / Teilnehmergruppen, Antragsteller nicht Autor bzw. unklar, ob Antragsteller bei Gruppenautorenschaft berücksichtigt, teilweise andere Prüfzentren beteiligt, aufgrund mangelnder Informationen

nicht zu entscheiden, Publikation im Vergleich zur geplanten Studiendauer zu früh, vorläufige Daten (meist Abstract), nicht wie geplant mono- oder multizentrisch.

a) teilweise übereinstimmend (+?):

in der Regel Studie identifizierbar, aber inhaltliche Aspekte oder geplante Methoden nur teilweise beschrieben, anderer Beobachtungszeitraum, abweichende Teilnehmerzahl, mehrere Publikationen mit Teilergebnissen, Antragsteller / Gruppenautor, nicht in ISI Web of Science oder PubMed enthalten. Bei mehreren etwa gleichwertigen Publikationen wurde die früheste genommen.

b) sehr unsicher, kaum Übereinstimmung (-?):

Artikel, die im thematischen Umfeld des Antrags angesiedelt sind (bei gleicher Arbeitsgruppe), Antragsteller nicht Autor, ohne ausreichende Angaben, Teilnehmerzahl in der Größenordnung deutlich abweichend, Zweifel, ob es sich tatsächlich um beantragte Studie handelt, Kontrollgruppe nicht im Antrag.

3. keine Publikation (-):

wenn in PubMed, ISI Web of Science, Google Scholar, IFPMA und sonstigen Quellen wie Literaturverzeichnissen keine in die Kategorien +, +? oder -? fallende Veröffentlichungen recherchierbar waren.

### 3.2.1 Publikationsrate

Für insgesamt 109 untersuchte Anträge wurden 24,8 % (27) antragsidentische (Kategorie +) und ebenso viele teilidentische Publikationen, also insgesamt für 49,5 % (54) der Studien Publikationen (Kategorien + und +?) gefunden.

Als sehr unsicher einzustufen bzw. im Umfeld des Antrages anzusiedeln waren Publikationen für 13,8 % (15) der Studien.

Für 36,7 % (40) der Studien konnte keine Publikation ermittelt werden (vgl. Abb. 3.2.1-1).

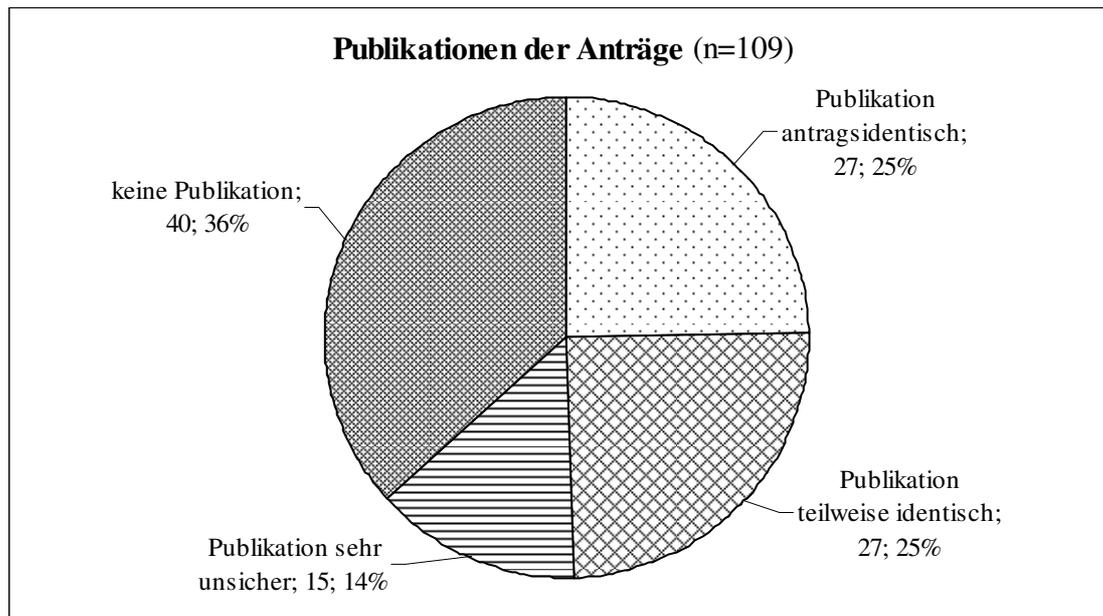


Abb. 3.2.1-1: Publikationshäufigkeit der Anträge aus dem Jahr 1997

### Doppel-Veröffentlichungen

Eine mehrfache Veröffentlichung der gleichen Ergebnisse in verschiedenen Zeitschriften fiel nicht auf. Jedoch gab es Veröffentlichungen als Abstracts, die später auch als Originalartikel erschienen. In mehreren Fällen wurden gerade bei langfristigen DFG-Anträgen oder wissenschaftlichen Grundlagenstudien mehrere Publikationen gefunden, die jeweils einen Teilaspekt des Antrags berücksichtigten. Grundsätzlich gab es alle Konstellationen, z.B. ein Abstract und ein Review, oder zwei Originale (teilweise) und ein Editorial.

Im Folgenden werden die Verhältnisse für die Gesamt-Publikationszahl (antragsidentische / Kategorie + und teilweise identische / Kategorie +?) und gegebenenfalls separat für die antragsidentischen Publikationen (Kategorie +) beschrieben. Die Publikationen der Kategorie -? wurden für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt.

### 3.2.2 Dauer bis zur Publikation

Die Dauer von der Erteilung des Votums bis zur erfolgten Publikation betrug im Median 48 Monate (n=54, arithmetisches Mittel 52,5 Monate, Minimum 9 Monate, Maxi-

mum 98 Monate); dabei war ein Zeitintervall geschätzt, da der Erscheinungsmonat einer Publikation nicht genau eruierbar war.

Bei fünf Studien war die Studiendauer unbekannt, aus dem Studiendesign ließ sich entnehmen, dass sie wohl nicht länger als 5 Jahre dauern sollten.

Vier Studien waren auf eine Dauer von mehr als 5 Jahren angelegt (7-15 Jahre). Bei zwei Studien war das geplante Studienende zum Zeitpunkt der Recherche noch nicht erreicht. Die eine Studie war auf 10-15 Jahre angelegt. Hierzu gab es aber bereits mehrere Teilveröffentlichungen. Die zweite Studie war auf 84-108 Monate angelegt, der Zeitraum vom Votum bis zur Recherche betrug 109 Monate. Daher war noch nicht mit einer abschließenden Veröffentlichung zu rechnen. Jedoch bestand die Studie aus zwei unabhängigen, chronologisch aufeinander folgenden Teilen. Ferner waren Interimsanalysen geplant. Daher könnte zumindest ein Kongressbeitrag erwartet werden, so dass die Studie für die Evaluierung der Publikationen mit berücksichtigt wurde.

Wie der Abb. 3.2.2-1 zu entnehmen ist, waren nach 5 Jahren (60 Monaten) etwa 34 % (37) der Studien und nach gut 8 Jahren (98 Monaten) etwa 50 % (54) der Studien publiziert.

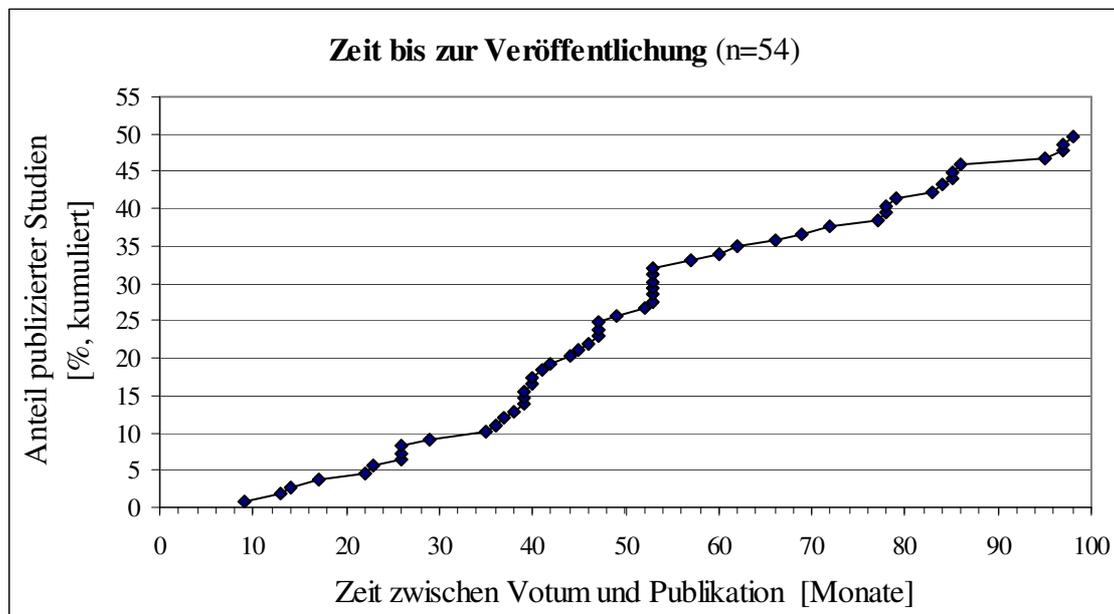


Abb. 3.2.2-1: Zeit vom Ethik-Votum bis zur Veröffentlichung  
(antragsidentische und teilweise identische Publikationen)

### 3.2.3 Art der Publikation

81,5 % (44) aller 54 Publikationen der Kategorien + und +? waren Originalarbeiten, 9,3 % (5) Meeting Abstracts, 7,4 % (4) Reviews und 1,9 % (1) Editorials. Ein Letter war nicht darunter (vgl. Abb. 3.2.3-1).

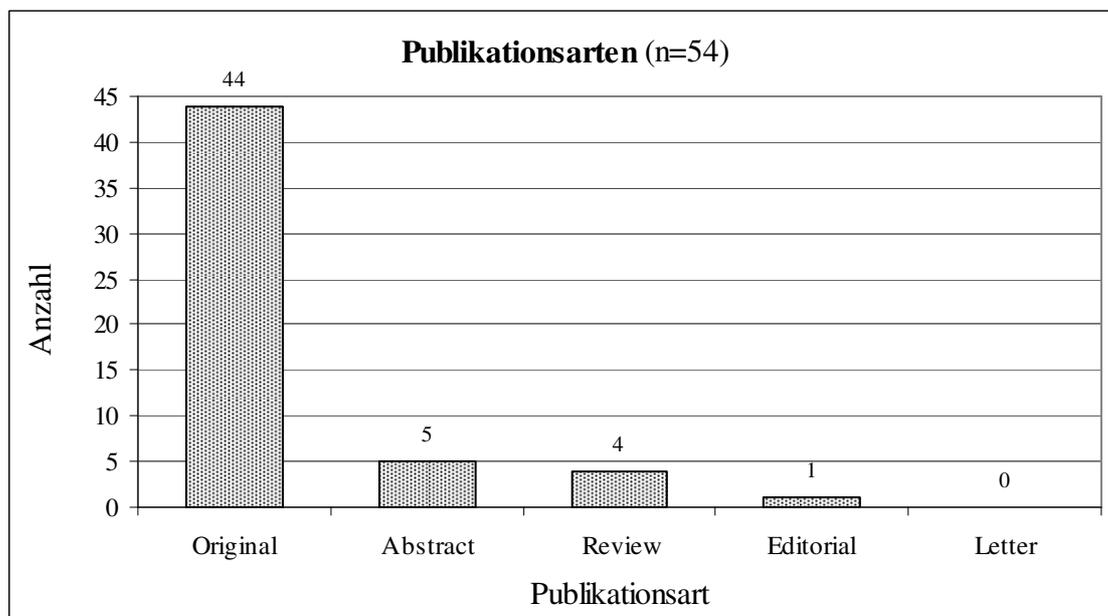


Abb. 3.2.3-1: Verteilung der Publikationsarten

(antragsidentische und teilweise identische Publikationen)

Definitionsgemäß waren alle antragsidentischen Veröffentlichungen Originalarbeiten. Bei den teilweise antragsidentischen Publikationen fanden sich überwiegend Originalarbeiten (17 von 27, 63 %), aber auch Meeting Abstracts, Reviews und ein Editorial.

Die Mehrzahl der Reviews (7 von 11, 64 %) wurde als lediglich im thematischen Umfeld publiziert betrachtet (Kategorie -?).

### 3.2.4 Autorenschaft

Bezogen auf identische und teildentische Publikationen trat einer der Antragsteller bei 46,3 % (25) der Publikationen als Erstautor, in 61,1 % (33) als Mitautor und in 40,7 % (22) als Letztautor in Erscheinung. Pro Studie sind Mehrfachmeldungen möglich, also Antragsteller als Erst-, Co- und Letztautor.

Bei 14,8 % (8) der Publikationen tauchte keiner der Antragsteller als Autor auf. Es handelte sich um multizentrische, meist multinationale Studien. Bei der Hälfte (4) wurde ein Gruppenautor benannt.

### 3.2.5 Quotation Index (Times cited)

Der Mittelwert für die identischen und teilweise identischen (Kategorien + und +?) Veröffentlichungen betrug 11,4 Zitierungen (Quotations) pro Publikation (n = 53, da eine Publikation nicht in ISI Web of Science enthalten war), bei einer Spanne von 0 bis 86 Zitierungen (Median = 5).

Achtundzwanzig Artikel wurden null- bis fünfmal zitiert, sechs häufiger als 25-mal (vgl. Abb. 3.2.5-1).

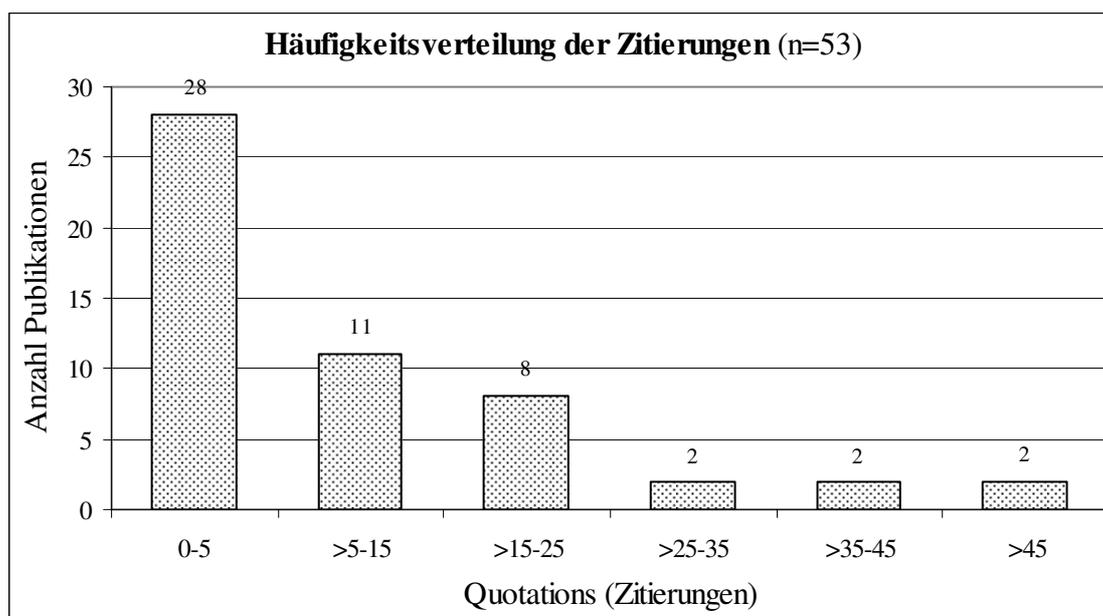


Abb. 3.2.5-1: Häufigkeitsverteilung der Zitierungen der erschienenen Artikel

### 3.2.6 Zeitschriften

Unter Berücksichtigung der identischen (Publ +) und teilidentischen (Publ +?) Publikationen verteilen sich die insgesamt 54 Veröffentlichungen auf neun deutsch- und 39 englischsprachige Zeitschriften. In sechs Zeitschriften erschienen jeweils zwei Artikel, in den übrigen Zeitschriften jeweils ein Artikel.

Fast alle Zeitschriften waren auf Fachgebiete spezialisiert, lediglich bei dreien handelte es sich um eher allgemeine biomedizinische Zeitschriften:

- Clinical Therapeutics (ISI Web of Science Kategorie: Pharmacology and Pharmacy) mit einem Artikel
- Lancet (ISI Web of Science Kategorie: General and Internal Medicine) mit zwei Artikeln
- Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental (ISI Web of Science Kategorien: Research and Experimental Medicine, Pharmacology and Pharmacy) mit einem Artikel.

Die Zeitschriftentitel mit ihrem Impact Factor und Cited Half Life in den jeweiligen Erscheinungsjahren werden aus Gründen der Anonymisierung in Tab. 3.2.6-1 nicht im Einzelnen dargestellt.

Zeitschriften (n=50)	Erscheinungs- jahr	Cited Half Life [Jahre]	Impact Factor	Anzahl der Artikel	
				Publ +	Publ +?
Summe				27	27
Mittelwert		5,68	3,012		
Median		5,48	1,851		
Minimum	1998	3,40	0,363		
Maximum	2005	99,90	17,482		

Tab. 3.2.6-1: Charakterisierung der Zeitschriften

Erläuterungen zu Tab. 3.2.6-1:

- Für vier Zeitschriften waren in den betreffenden Erscheinungsjahren weder Impact Factor noch Cited Half Life ermittelbar.
- Für zwei Artikel in einer Zeitschrift wurde das arithmetische Mittel aus den beiden Erscheinungsjahren eingesetzt.
- Ein Cited Half Life von 99,90 bedeutet, dass die Halbwertszeit des Zitierens über 10 Jahre beträgt. Diese Werte (2) wurden in die Berechnung von Median und arithmetischem Mittel nicht einbezogen.

Für die Cited Half Lives (bereinigt um die Werte >10) betrug der Mittelwert 5,7 Jahre, der Median 5,5 Jahre (Minimum 3,4 Jahre, Maximum > 10 Jahre).

Für die Impact Factors betrug der Mittelwert 3,0, der Median 1,9 (Minimum 0,4, Maximum 17,5). Am aussagefähigsten erscheint auch hierbei die Häufigkeitsverteilung: Für die überwiegende Zahl der Zeitschriften (39 von 44) war der Impact Factor kleiner oder gleich fünf (vgl. Abb. 3.2.6-1).

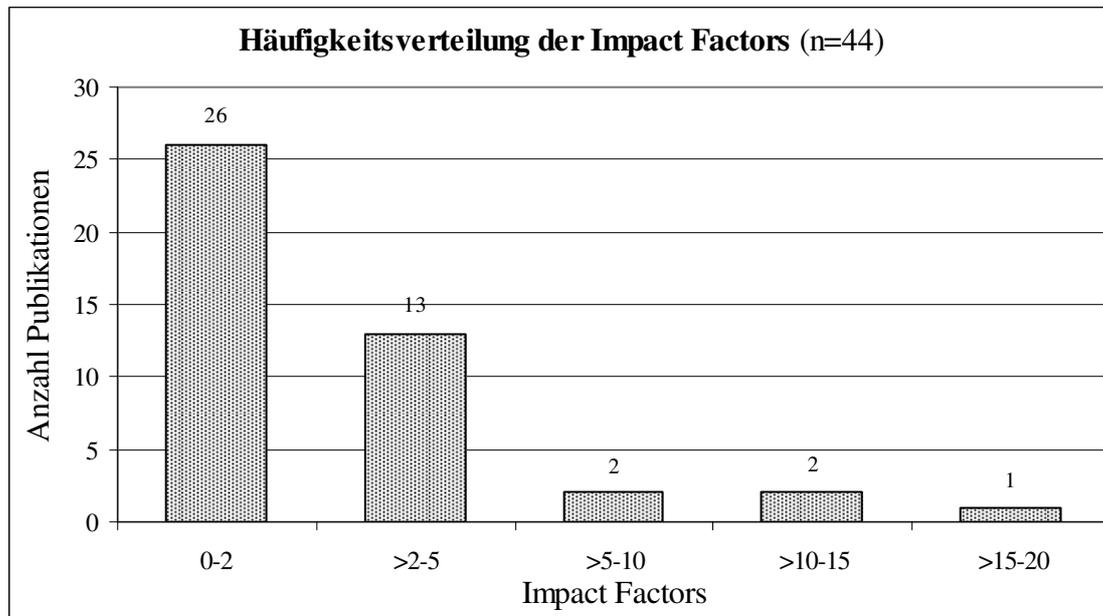


Abb. 3.2.6-1: Häufigkeitsverteilung der Impact Factors der Zeitschriften

### 3.3 Vergleich mit dem Jahr 1996

In Anzahl und Charakter waren die Anträge in den Jahren 1996 und 1997 vergleichbar, wie aus Tab. 3.3-1 ersichtlich.

Der Anteil der multizentrischen Studien war 1997 höher (49 % versus 37 %), der der diagnostischen Studien war 1997 niedriger als 1996 (15 % versus 31 %).

Zunehmend wurden Anträge aus Kliniken, Instituten und Praxen außerhalb des UKM / der WWU gestellt (14 % versus 32 %). Die Zahl der Industrie- und der sonstige Drittmittel geförderten Studien nahm von 65 % auf 84 % zu. Zu einer größeren Zahl von Studien erfolgten Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (2 % versus 9 %), Berichte an die Ethik-Kommission dagegen wurden seltener (12 % versus 6 %).

<b>Charakteristika</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>
Anzahl ausgewerteter Anträge	99	110 (berücksichtigt für Publikation: 109)
Studiendesign:		
○ monozentrisch	63 %	51 %
○ multizentrisch	37 %	49 %
Studientyp:		
○ AMG	57 %	62 %
○ MPG	keine Angaben	7 %
○ diagnost.-wissenschaftlich	31 %	29 %
○ operativ-therapeutisch	5 %	0 %
○ sonstige therapeutisch	6 %	5 %
geplante Studiendauer (Median; Spanne)	14 Monate; 1-108 Monate	12 Monate; 1-180 Monate
Antragsteller:		
○ UKM / WWU	86 %	68 %
○ sonstige Kliniken / Institute / Praxen	14 %	32 %
Förderung durch:		
○ Industrie	42 %	51 %
○ sonstige	20 %	30 %
○ beide	3 %	3 %
○ keine	34 %	16 %
Bericht an die Ethik-Komm.	12 %	6 %
Studie abgebrochen oder nicht begonnen	4 %	4 %
SAE-Meldungen	2 %	9 %

*Tab. 3.3-1: Vergleich der Anträge aus den Jahren 1996 ([168], Daten teilweise unveröffentlicht) und 1997*

Hinsichtlich der Publikationen ergab sich folgendes Bild (vgl. Tab. 3.3-2).

<b>Charakteristika</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>
Zeit von Votum bis Publikation (Median; Spanne)	46 Monate; 9-88	48 Monate; 9-98
Publikationsrate:		
○ insgesamt	72 %	50 %
○ antragsidentisch	70 %	25 %
○ teilidentisch	2 %	25 %
Publikationsart:		
○ Originalartikel	89 %	82 %
○ Abstract	10 %	9 %
○ Review	1 %	7 %
Antragsteller:		
○ Erstautor	41 %	46 %
○ fehlend	4 %	15 %
Zeitschrift:		
○ Impact Factor (Mittel; Median; Spanne)	4,5; 2,8; 1,0-40,4	3,0; 1,9; 0,4-17,5
○ Quotation Index (Mittel; Median; Spanne)	11; 4; 0-110	12; 5; 0-86

*Tab. 3.3-2: Vergleich der Publikationen zu den Anträgen aus den Jahren 1996 ([168], Daten teilweise unveröffentlicht) und 1997*

Unterschiede und Verschiebungen werden bei einigen Parametern sichtbar. Diese werden weiter unten (Kap. 4.4) diskutiert. Die Gesamt-Publikationsrate und insbesondere die Rate der antragsidentischen Publikationen lag 1997 deutlich niedriger als 1996.

1997 fand sich ein Antragsteller seltener als Autor der Publikation wieder (4 % versus 15 %). Der Impact Factor der Zeitschriften, in denen publiziert wurde, war ebenfalls niedriger als für die Anträge aus 1996.

### 3.4 Mögliche Einflussfaktoren auf die Publikation

Da in der Literatur hinsichtlich des Publication Bias auf den Einfluss des industriellen Sponsors verwiesen wird, wurde dieser Aspekt genauer untersucht.

Es könnte vermutet werden, dass Arzneimittelstudien der frühen Phasen I und II seltener veröffentlicht werden (zur Wahrung von Firmengeheimnissen und Entwicklungsvorsprüngen) als solche der Phasen III und IV.

Der Zusammenhang zwischen den Parametern Initiator der Studien bzw. Förderung und Art der Publikation wurde aufgrund der kleinen Zahlen an Reviews und Abstracts nicht betrachtet.

#### 3.4.1 Herkunft der Antragsteller - Publikation

Von den 54 untersuchten Publikationen der Kategorien + (identisch mit dem Ethik-Antrag) und +? (teilweise identisch mit dem Ethik-Antrag) stammten 41 aus dem UKM / der WWU, 13 aus anderen Praxen / Kliniken / Instituten. Dies entsprach einer Veröffentlichungsquote von 55,4 % für WWU / UKM und 37,1 % für andere Praxen / Institute / Kliniken, wenn die Gesamtzahl der jeweils durchgeführten Studien betrachtet wird (74 bzw. 35).

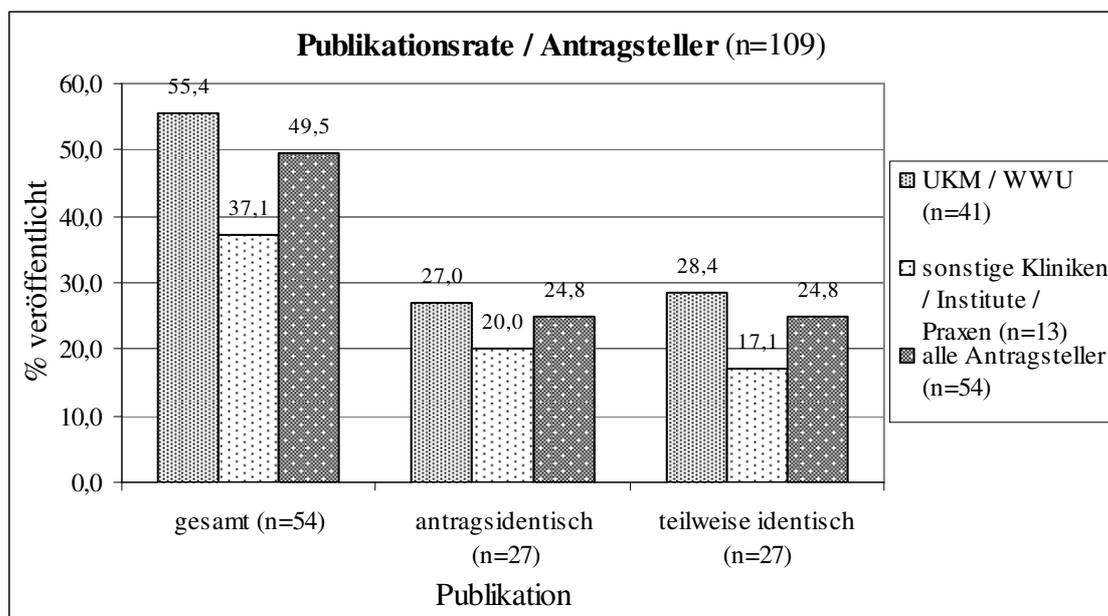


Abb. 3.4.1-1: Publikationsrate differenziert nach Herkunft der Antragsteller

Bei einer Differenzierung nach identischen und teilidentischen Publikationen ergaben sich etwa die gleichen Verhältnisse (vgl. Abb. 3.4.1-1).

Sechs Zentren (entsprechend Fachgebieten) veröffentlichten zwischen 55,6 % (5) und 100 % (1 bzw. 2) der jeweils durchgeführten Studien. Die übrigen sieben Zentren bzw. Fachgebiete veröffentlichten 50 % oder weniger der beantragten Studien. Allerdings handelt es sich insgesamt um kleine Fallzahlen (1 bis 14 Publikationen bei 1 bis 28 Studien pro Zentrum / Fachgebiet), so dass die Aussagefähigkeit eingeschränkt ist.

Aus Gründen der Anonymisierung wird in Abb. 3.4.1-2 nur eine Häufigkeitsverteilung dargestellt, keine Differenzierung nach Zentren.

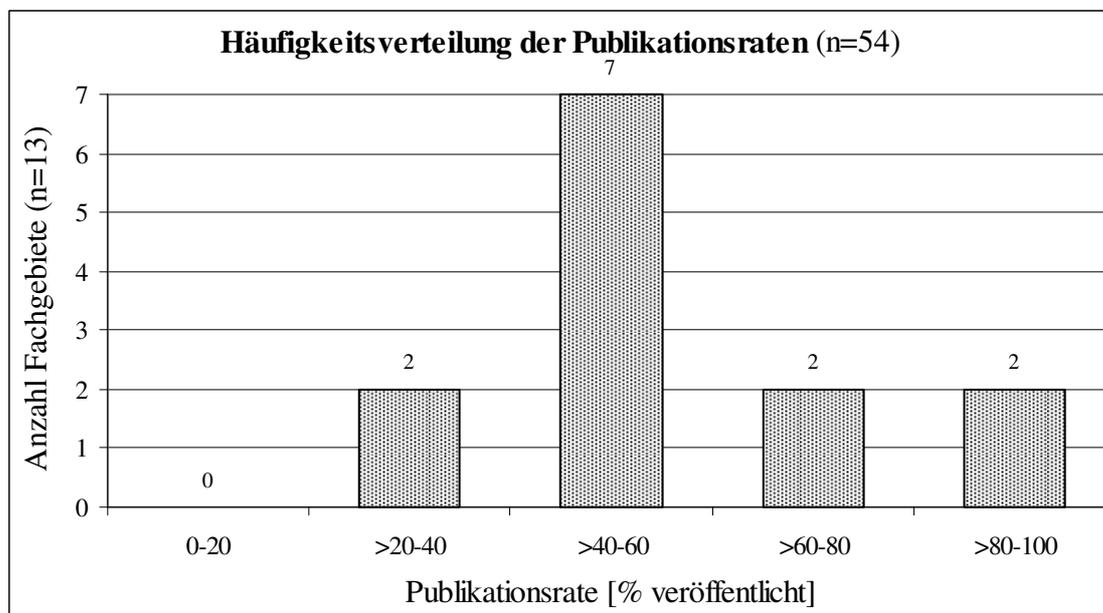


Abb. 3.4.1-2: Häufigkeitsverteilung der Publikationsraten  
(antragsidentische und teilweise identische Publikationen)

### 3.4.2 Initiator oder Förderung - Publikation

51,2 % (22) der Sponsor-initiierten Studien und 49,2 % (32) der Prüfer-initiierten Studien wurden im Sinne einer antragsidentischen oder teilweise identischen Veröffentlichung publiziert (zum Vergleich: Gesamtveröffentlichungsrate unabhängig vom Initiator 49,5 %) (vgl. Abb. 3.4.2-1).

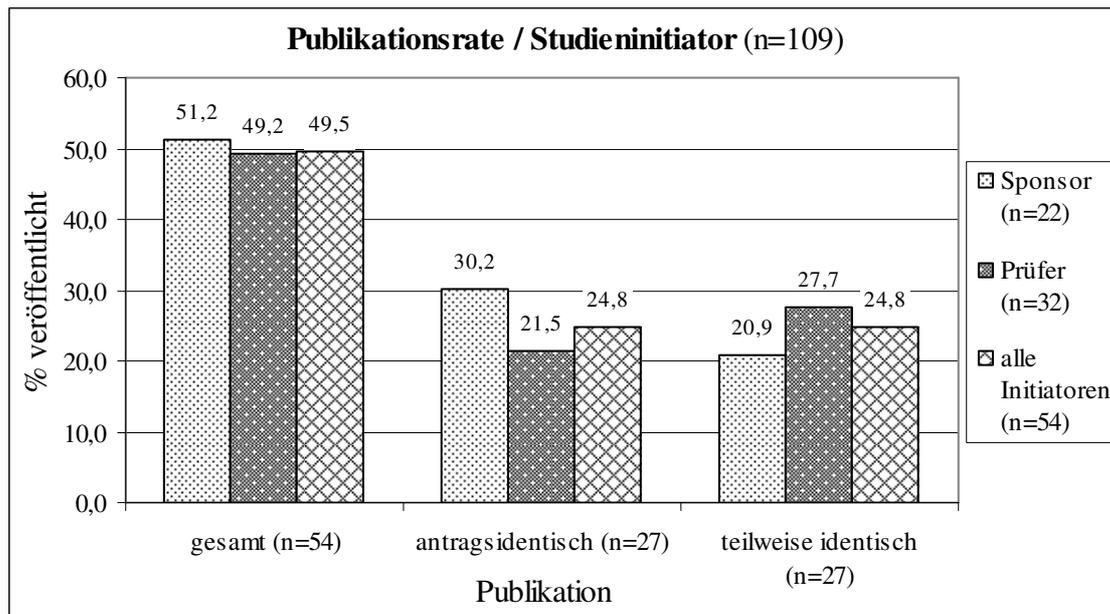


Abb. 3.4.2-1: Publikationsrate differenziert nach Studieninitiatoren  
(nicht dargestellt: Initiator = Sponsor + Prüfer, n=0)

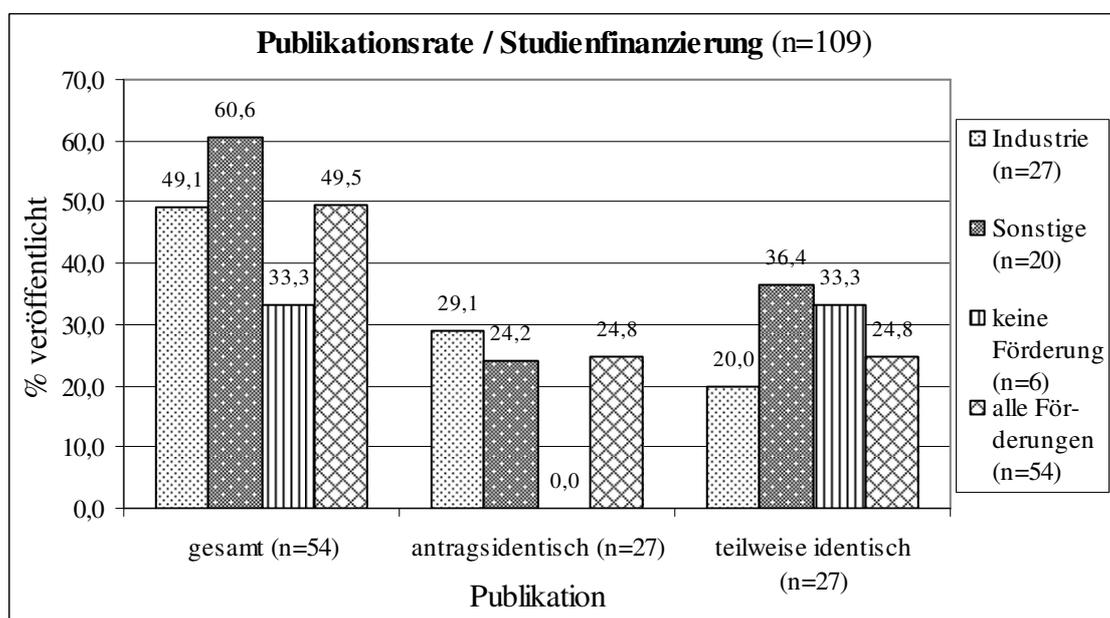


Abb. 3.4.2-2: Publikationsrate differenziert nach finanzieller Förderung der Studien  
(nicht dargestellt: Förderer = Industrie + Sonstige, n=1)

49,1 % (27) der Industrie-geförderten Studien, 60,6 % (20) der anderweitig geförderten Studien und 33,3 % (1) der sowohl Industrie- als auch anders geförderten Studien wur-

den publiziert. Von den Studien ohne Finanzierung wurden 33,3 % (6) publiziert (vgl. Abb. 3.4.2-2).

### 3.4.3 Studienart und -typ - Publikation

35,7 % (20) der monozentrischen Studien und 64,2 % (34) der multizentrischen Studien wurden antragsidentisch oder -teilidentisch veröffentlicht. Bei den antragsidentischen Publikationen war das Verhältnis 14,3 % der monozentrischen zu 35,8 % der multizentrischen Studien (vgl. Abb. 3.4.3-1).

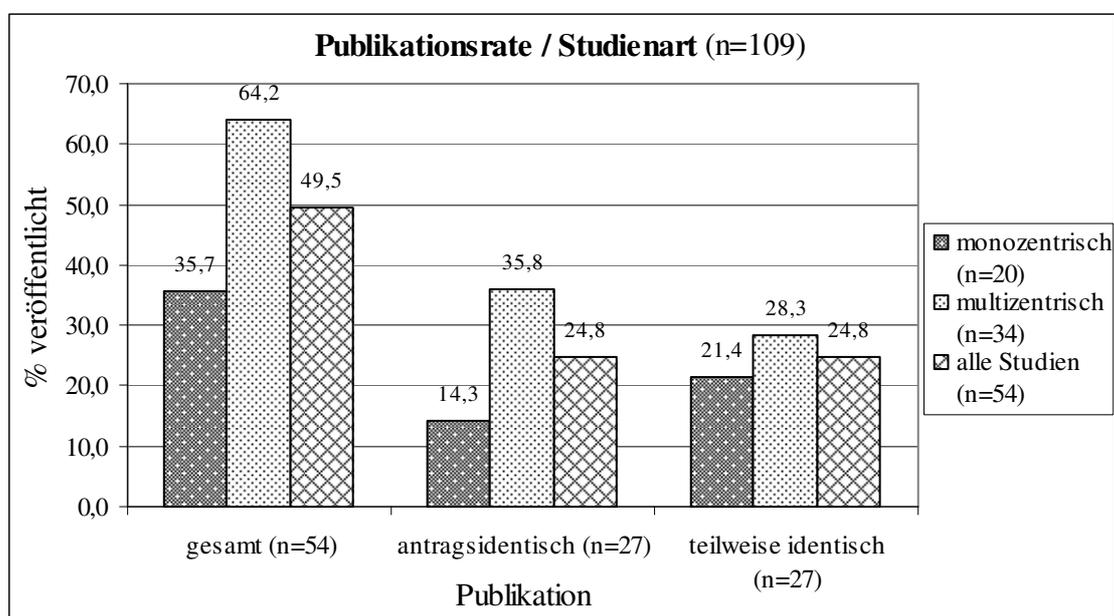


Abb. 3.4.3-1: Publikationsrate differenziert nach mono- oder multizentrischer Studienart

44,8 % (30) der insgesamt 67 ausgewerteten Arzneimittelstudien wurden identisch oder teilidentisch publiziert.

Dabei wurden 36,8 % (7) der Phase I und II-Studien einschließlich Pharmakokinetik-Studien und 47,9 % (23) der Phase III und IV-Studien einschließlich Therapieoptimierungsstudien und Anwendungsbeobachtungen publiziert. Die Publikationsrate der randomisierten kontrollierten verblindeten Arzneimittelstudien betrug 48,1 % (13).

37,5 % (3) der Medizinproduktstudien, 50 % (6) der nicht-invasiv diagnostischen Studien, 100,0 % (4) der invasiv diagnostischen Studien, 40,0 % (2) der sonstigen thera-

peutischen Studien, 56,3 % (9) der rein wissenschaftlichen Studien, 66,7 % (2) der epidemiologischen Studien und 100,0 % (1) der sonstigen Studien wurden veröffentlicht (vgl. Abb. 3.4.3-2).

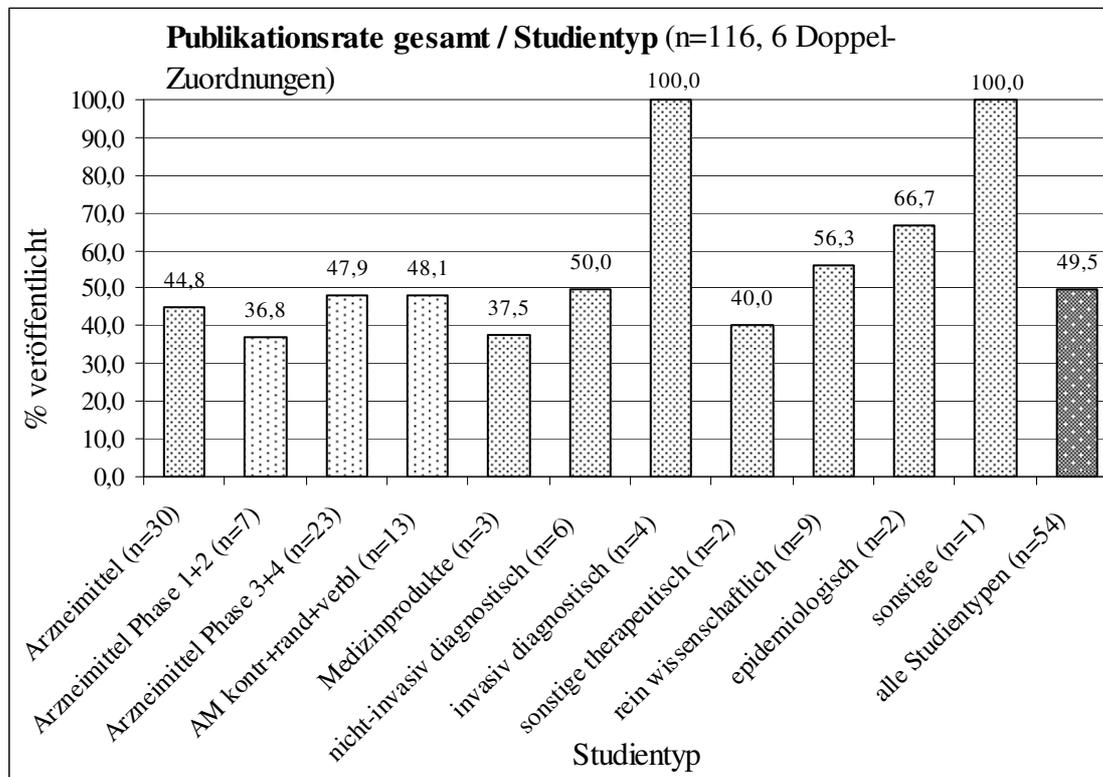


Abb. 3.4.3-2: Gesamt-Publikationsrate differenziert nach Studientyp

Erläuterungen zu Abb. 3.4.3-2, 3.4.3-3 und 3.4.3-4:

- AM kontr+rand+verbl = kontrollierte, randomisierte, verblindete Arzneimittelstudie.
- Zu den Studientypen erfolgten sechs Doppel-Zuordnungen, daher n=116.
- Der Publikationsrate für alle Studientypen liegt n=109 zugrunde.

Differenziert nach antragsidentischen und teilweise antragsidentischen Publikationen ergaben sich die in Abb. 3.4.3-3 und Abb. 3.4.3-4 dargestellten Verhältnisse.

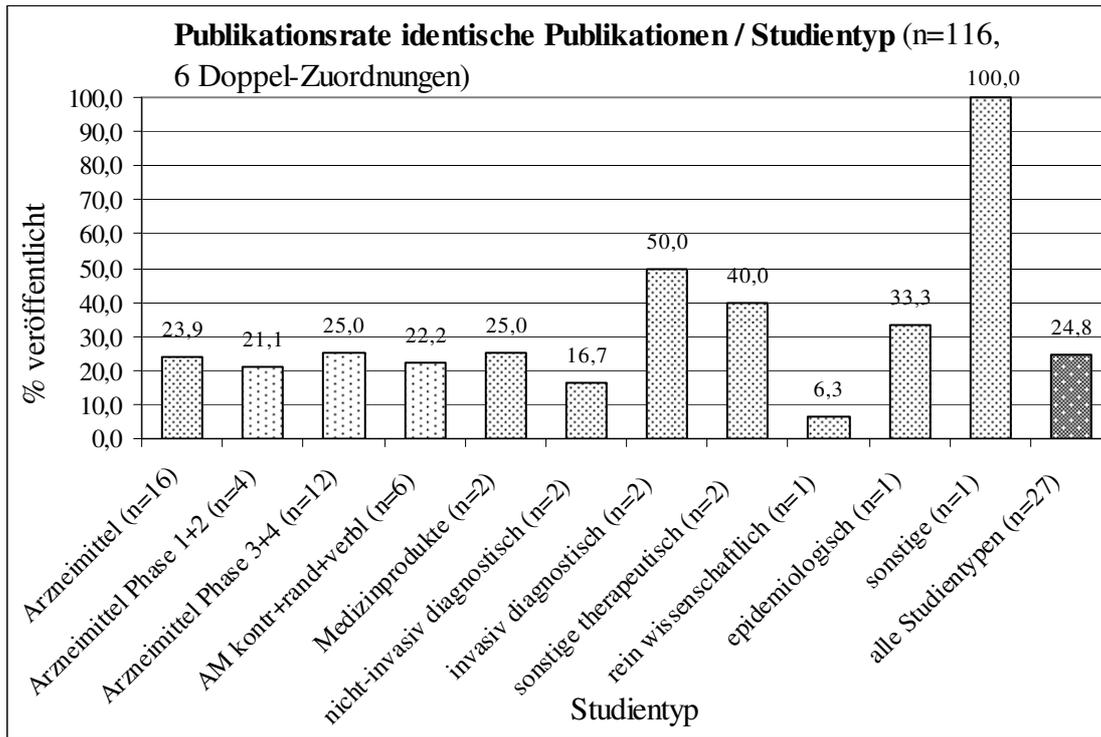


Abb. 3.4.3-3: Publikationsrate der antragsidentischen Publikationen (+), differenziert nach Studientyp

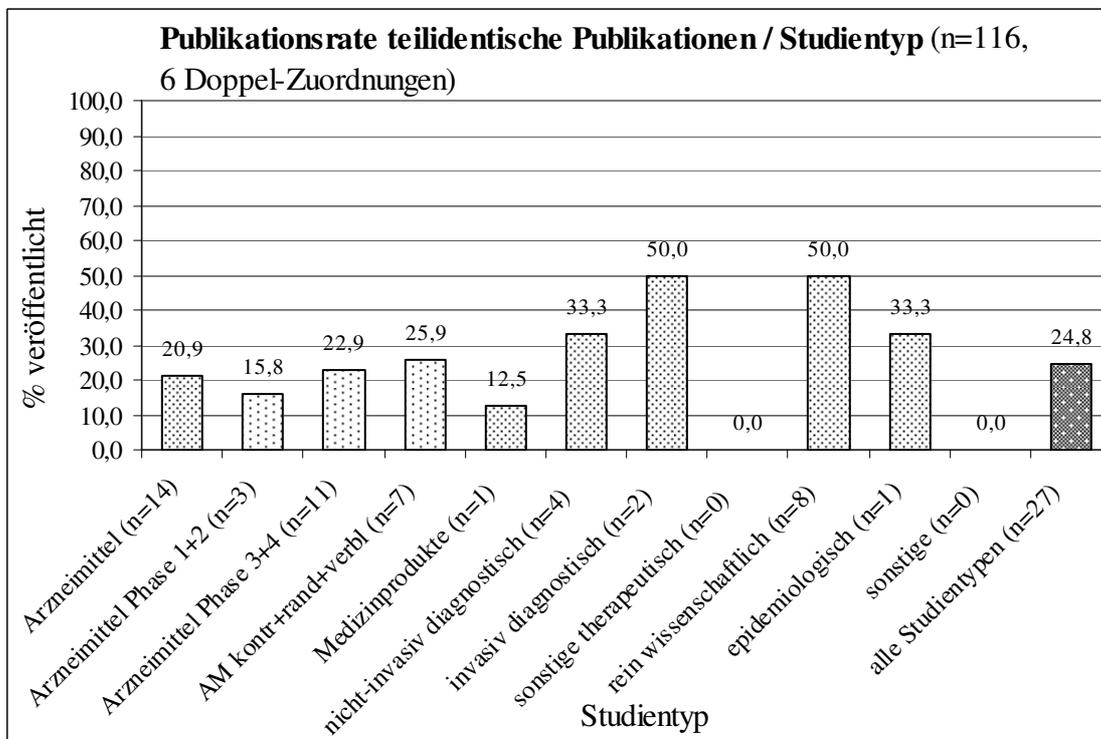


Abb. 3.4.3-4: Publikationsrate der teilweise antragsidentischen Publikationen (+?), differenziert nach Studientyp

Zu beachten sind wiederum die kleinen absoluten Zahlen, die die Aussagefähigkeit einschränken.

### **3.5 Access-Datenbank der Ethik-Kommission Münster**

#### **3.5.1 Grundstruktur der Datenbank**

Die Wahl des Datenbankprogramms fiel auf ein kommerziell erhältliches und bereits im Netzwerk des UKM verfügbares relationales Datenbank-Programm.

Die Datenbank wurde in MS Access XP erstellt. Eine Eigenentwicklung hätte die Möglichkeiten der Geschäftsstelle überstiegen. Access war als Microsoft Office Anwendung zugänglich und hinreichend komplex. Allen Mitarbeitern der Geschäftsstelle war die Handhabung vertraut, bzw. sie konnten eine Schulung durch das IT Servicezentrum des UKM in Anspruch nehmen. Access ist kompatibel zu den vorhandenen Office-Anwendungen; so war eine Datenübernahme aus Excel-Tabellen möglich. Bei Problemen mit Hard- oder Software ist ebenfalls die Unterstützung durch das IT Servicezentrum möglich.

Die Datensicherheit ist über den Server des Universitätsklinikums Münster gegeben (eigenes Laufwerk, Zugangskontrolle über Login und Password, tägliche Bandsicherung, Firewall).

Über das Login der Mitarbeiter können Änderungen und Eingaben namentlich nachverfolgt werden.

Die Datenbank ist in Einzeltabellen unterteilt, die miteinander verknüpft werden können. Durch Doppelklicks werden verknüpfte Tabellen mit weiterführenden Informationen geöffnet.

Der Primärschlüssel ist ein ID benannter Autowert.

Die Dateiformate Extensible Markup Language (xml), MS Excel (xls), MS Word und andere Textverarbeitungsprogramme (doc) sowie Datenbanken (db) können automatisch eingelesen werden.

Automatisierte Abfragen für häufige Fragestellungen sind zum Teil bereits implementiert. Im konkreten Einzelfall wird über das Setzen von Filtern und Definieren von Suchanfragen die Fragestellung beantwortet.

Als Programmiersprache wird Visual Basic for Applications (VBA) verwendet, die mit einer anderen Syntax als die allgemeinere Abfragesprache Structured Query Language (SQL) arbeitet.

Die folgenden in Access generierbaren Objekte werden genutzt [238]:

- Tabellen
- Formulare
- Module
- Makros
- Abfragen.

Als Module (in VBA programmiert) existieren z.B. Fristenfunktion, Ordnervergabe, Prüfartz-Adresse, automatische Aktenzeichenvergabe; als Makros Anlagen suchen, Öffnen der Studientabelle, Öffnen des Vorlagenordners, Transfer für Serienbrief.

Listen der Prüfzentren / Ethik-Kommissionen und der Antragsunterlagen können als rich text format (rtf)-Datei ausgegeben und in Word-Dokumente, z.B. Voten, übernommen werden.

Auch werden für den Schriftwechsel Formulare (rtf-Dateien) mit Daten aus der Datenbank, z.B. Titel und Studiencode, ausgefüllt.

Die Dateien werden automatisch im richtigen Studienordner (Unterverzeichnis auf dem Laufwerk der Ethik-Kommission) abgelegt.

In der Regel wird nicht in der Tabellenansicht, sondern in der komfortableren Formularansicht mit Buttons gearbeitet.

Die Eingabekonventionen sind in Arbeitsanweisungen mit Beispielen festgehalten bzw. durch Feldtypen oder Auswahllisten / Vorschlagslisten beschränkt.

### 3.5.2 Teilbereiche der Datenbank

Die folgenden Bereiche sind bisher angelegt:

- Studien

Der Hauptteil der Datenbank enthält zur Studienverwaltung folgende Funktionen:

Eingeben und Suchen, Fristen abrufen, Prüfer-Suche und Übersicht über Teilnahme von Prüfern an Studien (vgl. Abb. 3.5.2-1).

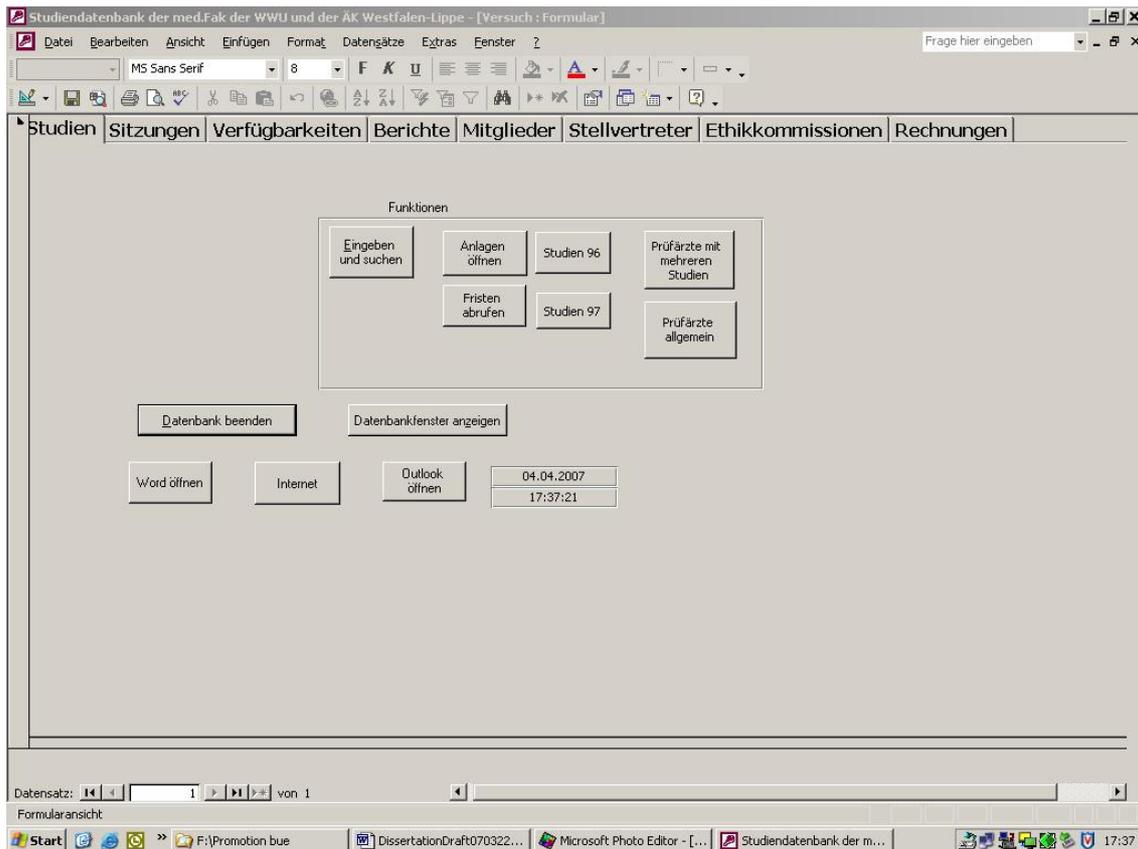


Abb. 3.5.2-1: *Benutzeroberfläche des Studienbereichs der Datenbank (Bildschirm-  
ausdruck)*

Das Eingangsformular in der Eingabe-Funktion enthält als Felder (vgl. auch Abb. 3.5.2-4):

- ID
- laufende Nummer
- Eingangsdatum
- Aktenzeichen (früher Registrierungsnummer)
- EudraCT-Nummer
- multi- oder monozentrisch
- Titel der Studie
- Studienkürzel
- Anzahl der Antragsteller
- Sponsor
- Ansprechpartner mit Firma, Name, Adresse, Postleitzahl, Ort
- Verzeichnis und Studienordner auf dem lokalen Laufwerk

- Fristeneingabe und -aktivierung

Hieraus wird automatisch eine Wiedervorlage-Meldung beim Öffnen der Datenbank generiert (vgl. Abb. 3.5.2-2).

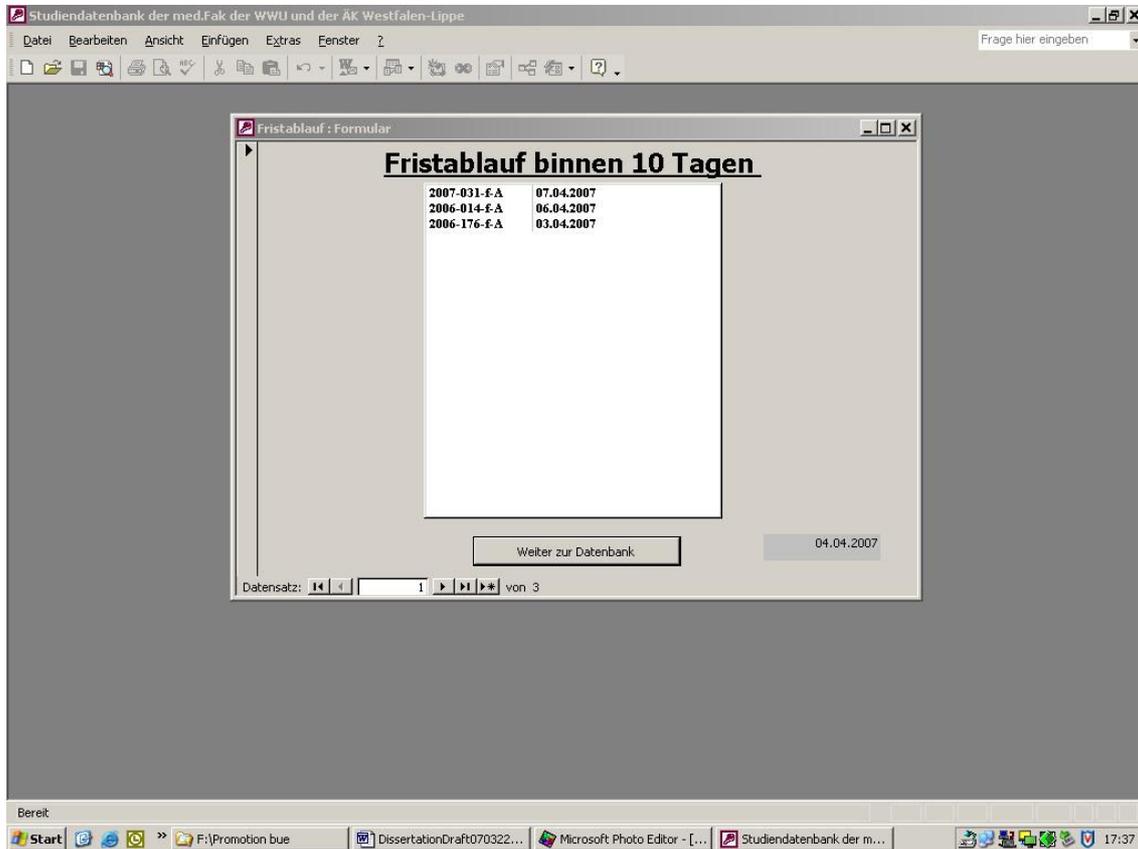


Abb. 3.5.2-2: Erinnerungsfunktion zum Fristablauf

- Standort
- Studientyp
- Datum der Sitzung und des abschließenden Votums
- Datum Studienende
- Abschlussbericht
- Rechnungsdatum

sowie als Buttons / Verknüpfungen zu anderen Funktionen / Tabellen:

- Eingabe aller Prüfzentren und zuständigen beteiligten Ethik-Kommissionen (bei Arzneimittelstudien):

Bei den Prüfern wird die vollständige Adresse erfasst, ferner ob es sich um den Leiter der Klinischen Prüfung bzw. Projektleiter handelt, ob seine Eignung

bestätigt wurde, ob er abgemeldet wurde, ob ein Lebenslauf vorhanden ist (mit Datum). Prüfer können gesucht und Ethik-Kommissionen zugeordnet werden.

- Schreiben und Ansicht von Rechnungen:

Rechnungsempfänger, Regelgebühr laut Verwaltungsgebührenordnung, Ermäßigung (Prozent), Rechnungsart, Datum etc.

- Erstellung von e-mails an beteiligte Ethik-Kommissionen
- Schriftverkehr (vgl. Abb. 3.5.2-3)

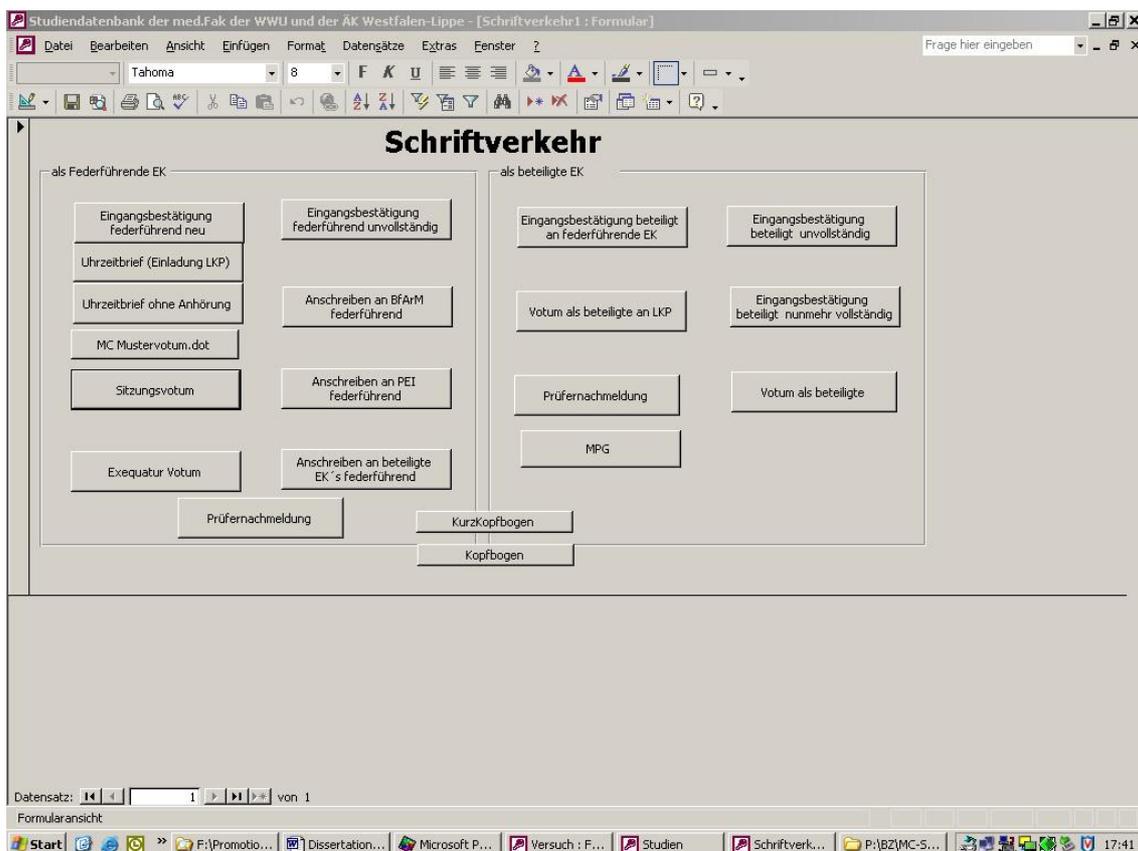


Abb. 3.5.2-3: Verknüpfungen zu Vorlagen und Formularen für die Korrespondenz  
(Bildschirmausdruck)

- Eingabe von Anlagen, d.h. eingereichten Studienunterlagen mit Versionsnummer / Datum.

Hier werden auch die Amendments erfasst.

- Ansehen von Anlagen und Prüfärzten als rtf-Datei.

Abb. 3.5.2-4: Formularansicht der Datenbank zur Studien-Eingabe (Bildschirm-  
ausdruck)

- Mitglieder; Stellvertreter

Die Mitgliederverwaltung findet sich im Mitglieder- bzw. Stellvertreter-Bereich mit der Hauptfunktion Eingeben / Suchen:

Namen, Adressen, Telefon- und Faxnummern, e-mail Adressen (jeweils dienstlich und privat), Zuordnung von Stellvertretern zum ordentlichen Mitglied.

Buttons zum Öffnen von Word und Outlook sind eingearbeitet, ebenso für Serienbrief und Etikettendruck.

- Verfügbarkeiten

Die für das kommende Kalenderjahr von den Mitgliedern und Stellvertretern erfragten Verfügbarkeiten für die Kommissionssitzungen werden erfasst.

- Sitzungen

Hier werden zur Vor- und Nachbereitung die Sitzungsdaten, Vorbesprechungs- und Einreichungstermine eingegeben.

- Ethik-Kommissionen

Zu den Ethik-Kommissionen sind Tabellen mit Namen, Adressen, Telefon- und Faxnummern, e-mail Adressen hinterlegt.

- Berichte

Im Berichtsteil sind bisher folgende Berichte angelegt: jahrgangswise Studienübersicht, getrennt nach Erstvotum / Federführung bzw. Zweitvotum / lokale Beteiligung und Studientyp (Arzneimittel, Medizinprodukte, Sonstige), Mitglieder / Stellvertreter

- Rechnungen

Ausstehende Rechnungen, alle Rechnungen zu einer Studie, Einnahmen nach Studien und eine Gesamtübersicht für das laufende Jahr sind enthalten; ebenso eine Übersicht über geschriebene / noch ausstehende Rechnungen (bzw. Gebührenmeldungen, da die eigentlichen Rechnungen von der Finanzabteilung der Ärztekammer Westfalen-Lippe erstellt und verschickt werden).

### 3.5.3 Inhalte der Datenbank

Die vollständigen Informationen gemäß Anforderungsprofil werden nur für Erstvoten bzw. bei Federführung erfasst. Die Gründe sind:

- a) mit dem vorhandenen Personal ist der Aufwand für die Dateneingabe und -pflege nicht zu bewältigen
- b) die Gesamtverantwortung für eine Studie liegt bei der federführenden / erstvotierenden Ethik-Kommission
- c) die Vollständigkeit der Unterlagen ist bei der zweitvotierenden / beteiligten Ethik-Kommission nicht gegeben
- d) Publikationsrechte / -interessen des Projektleiters (z.B. LKP) sind i.d.R. größer als die eines lokalen Prüfers.

Bei Zweitvoten bzw. als beteiligte Ethik-Kommission werden nur die benötigten Verwaltungsangaben zur Identifizierung der Studien und der im Zuständigkeitsbereich beteiligten Prüfer, zur erstvotierenden bzw. federführenden Ethik-Kommission und zum Leiter der klinischen Prüfung oder Projektleiter, zu Gebühren und eventuellen Ermäßigungen, bei Nicht-Arzneimittelstudien zu den vorgelegten Unterlagen, zur statistischen Auswertung und zum Bearbeitungsstand, soweit vorhanden auch zum Studienstatus erfasst.

Die Liste der der Ärztekammer Westfalen-Lippe zugehörigen Ärzte wurde von der Ärztekammer zur Verfügung gestellt und konnte eingesehen werden. So entstand ein Grundstock von Arztnamen und -adressen, die nun fortlaufend ergänzt und aktualisiert werden.

Bei Eingang von substanziellen Amendments und administrativen Änderungen, Nachmeldungen von Prüfzentren und weiteren Informationen, wie z.B. Meldung des Studienendes oder Vorlage des Abschlussberichts, werden die Änderungen in die Datenbank eingepflegt.

Die Studien des aktuellen Jahrgangs werden seit Anfang 2006 laufend erfasst, auch die Daten von Mitte 2004 (Inkrafttreten der 12. Arzneimittelgesetz-Novelle) bis Ende 2005 sind relativ vollständig.

Aktenzeichen (Registrierungsnummer oder Sitzungsdatum), Titel, Studiencodes und Prüfer wurden aus den vorhandenen MS Word-Tabellen ab 2002 in die Datenbank übernommen und so suchbar gemacht.

Auch aktuelle Korrespondenz zu älteren Studien wird unter Nutzung von in der Datenbank hinterlegten Formatvorlagen auf das modernere Erscheinungsbild der Briefe der Ethik-Kommission umgestellt.

### **3.6 Weitere Ergebnisse**

Durch die retrospektive Erfassung der Anträge in der Excel-Tabelle für die vorliegende Arbeit waren die Voraussetzungen für eine Übernahme in die Access-Datenbank gegeben, so dass ein weiterer Jahrgang (1997) - zumindest die Erstvoten betreffend - erschlossen wurde.

Für die Jahrgänge 1996 und 1998 sind die Voraussetzungen durch die beiden anderen Dissertationen erfüllt. Die Jahrgänge 1999 bis 2001 konnten ebenfalls mit wenigen Grunddaten, wie Studentitel, Antragsteller, Sitzungsdatum und Aktenzeichen (Registrierungsnummern), in der Datenbank nacherfasst werden.

Durch die standardisierte Erfassung in gängigen Datenformaten ist ein Import und Export von / zu anderen Datenquellen, z.B. eine Übernahme der Namen von beteiligten Ethik-Kommissionen und Prüfern, sowie der Anlagenlisten aus elektronisch mit dem Antrag eingereichten Tabellen möglich.

Mit Einführung der Datenbank wurden die ursprünglichen Registrierungsnummern der Anträge, die für die Erstvoten römische Ziffern (abgeleitet vom Sitzungsdatum) enthielten, auf eine einheitliche, EDV-taugliche, alpha-numerische, sortierbare Form umgestellt. Im Format der Bearbeitungsnummern wird nicht mehr zwischen den verschiedenen Arten der Bearbeitung (Erst- und Zweitvoten bzw. Federführung und Beteiligung) unterschieden. Jedoch sind Studientyp und Bearbeitungsart aus dem Aktenzeichen erkennbar.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1 Was ist neu an dieser Untersuchung?**

Die vorliegende Arbeit liefert eine detaillierte Beschreibung der im Jahr 1997 mit einem positiven Erstvotum versehenen Anträge auf Begutachtung klinischer Prüfungen durch die Ethik-Kommission Münster und der resultierenden Publikationen der beratenen Studien.

Da auf die Original-Antragsunterlagen zugegriffen wurde, konnten in dieser und der vorherigen Arbeit von Menzel [168] vollständig die bei der Ethik-Kommission Münster begutachteten Anträge eines Jahres ausgewertet werden.

Dabei wurden alle Studientypen und -designs berücksichtigt, d.h. es fand keine Einschränkung auf z.B. randomisierte kontrollierte Studien statt.

Ferner wird eine von der Ethik-Kommission Münster entwickelte Datenbank vorgestellt, die als Verwaltungssystem die tägliche Arbeit der Geschäftsstelle unterstützt, aber auch inhaltliche Recherchen zulässt und statistische Auswertungen verschiedenster Art ermöglicht.

### **4.2 Anträge an die Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997**

Eine deutliche Zunahme der Aufgaben und des Arbeitsaufwandes der Ethik-Kommissionen wird international konstatiert [99, 102].

Allein die Zahl der auf einer Sitzung beratenen Anträge mit Erstvoten lag bei der Ethik-Kommission Münster im Jahr 1997 bei 110. Hinzu kamen 980 Einzelvoten für Prüfer in ca. 300 Studien, die nicht auf einer Sitzung der Kommission beraten wurden [124] und hier nicht berücksichtigt wurden.

#### **4.2.1 Studienarten und -typen, Antragstellung, Förderung**

Die Zusammensetzung der Anträge hinsichtlich Herkunft der Antragsteller, Initiatoren, finanzieller Förderung und Studienart ist mit der Zuständigkeit der Ethik-Kommission für den Kammerbezirk Westfalen-Lippe (Praxen, Krankenhäuser) einerseits und für das Universitätsklinikum Münster bzw. die Westfälische Wilhelms-Universität andererseits zu erklären.

So stammten 68 % der Antragsteller aus dem UKM / der WWU. Sie beantragten über 80 % der Medizinprodukte-, rein wissenschaftlichen, diagnostischen und epidemiologischen Studien, aber nur 57 % der Arzneimittelstudien.

Die begutachteten Studien waren zu 62 % Arzneimittelstudien, zu 18 % diagnostische Studien und zu 15 % rein wissenschaftliche Studien.

78 % der Studien ohne finanzielle Förderung waren monozentrisch angelegt, während die Industrie überwiegend multizentrische Studien finanzierte (63 %) und initiierte (80 %).

Die Zuordnung zu Studientypen und -designs war zum Teil durch die Antragsteller nicht korrekt, so dass in der Auswertung einige Doppel-Zuordnungen vorgenommen wurden. Erfahrungsgemäß fällt den Antragstellern die Einordnung auch heute noch häufig schwer.

In der Regel ist unbekannt, wieviel Zeit vom Votum bis zum tatsächlichen Studienstart verging (und ob die Studie überhaupt begonnen wurde). Inzwischen wird zumindest für Arzneimittelstudien der Start der Studie (meist definiert als Einschluss des ersten Patienten) häufig vom Antragsteller mitgeteilt. In einigen Fällen, in denen die Antragsteller eine offene Beratung nach Berufsordnung erhielten, blieb unklar, ob die Empfehlungen der Ethik-Kommission vollständig umgesetzt wurden (wozu keine Pflicht bestand), da eine Nachricht darüber seitens der Forscher fehlte. Diese Fälle sind sehr selten geworden, so dass heute in der Regel ein abschließendes Votum nach Berücksichtigung von Auflagen oder Empfehlungen dokumentiert ist. Die Ethik-Kommission sieht bisher i.d.R. auch keine Verantwortung ihrerseits nachzufragen, ob das Antragsverfahren abgeschlossen werden kann.

Zwar liegen keine genauen Zahlen vor, jedoch erfolgt inzwischen eine Meldung über das Studienende deutlich häufiger als in den 1990er Jahren. Zur Ablieferung von Abschlussberichten besteht zumindest bei Arzneimittelstudien seit der 14. AMG-Novelle 2004 eine gesetzliche Verpflichtung.

#### 4.2.2 Vergleichsdaten aus deutschsprachigen Ethik-Kommissionen

Die Ethik-Kommission der Universität Freiburg wertete die Anträge für das Jahr 1996 statistisch aus [240]. Es handelte sich um insgesamt 213 Projekte (195 der Universität Freiburg, 18 von außerhalb), davon 117 Arzneimittelstudien und 30 Therapieoptimierungsstudien. 85 der Arzneimittelstudien waren multizentrisch angelegt. Die Hauptantragsteller waren die Hämatologie, die Gynäkologie und die Dermatologie. Viele Fachgebiete reichten nur einen Antrag ein.

Offensichtlich wurde hier noch nicht zwischen Erst- und Zweitvoten unterschieden.

Bei dieser universitären Ethik-Kommission stammten 92 % der Anträge aus der Universität Freiburg selbst. 69 % der Studien waren Arzneimittelstudien einschließlich Therapieoptimierungsstudien; 73 % der Arzneimittelstudien wurden multizentrisch durchgeführt. Bei der Ethik-Kommission Münster als gemeinsamer Kommission von Ärztekammer und Medizinischer Fakultät stammten 68 % der Anträge von Universitätsangehörigen (1996: 86 %). Der Anteil der Arzneimittelstudien war mit 62 % vergleichbar (1996: 57 %), allerdings waren nur 59 % davon multizentrisch angelegt.

Schiwy-Bochat et al. berichteten für die Ethik-Kommission der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen ebenfalls über ein steigendes Antragsvolumen in den 1990er Jahren; bei dem weitaus größten Teil (69 %) handelte es sich um Arzneimittelstudien, bei 7,6 % um Medizinproduktstudien [212] (zum Vergleich: Ethik-Kommission Münster 7 %). Auch diese Ethik-Kommission bat die Antragsteller um Rückmeldung bei Abschluss der Studie und bei Zwischenfällen. Jedoch erfolgten bei insgesamt 494 zustimmend bewerteten Anträgen lediglich 29 Meldungen zu Zwischenfällen oder teils unwesentlichen Änderungen des Prüfdesigns, eine zu einem Zwischenergebnis und eine zum erfolgreichen Abschluss der Studie. Wie viele Studien diese Amendments und SAE-Meldungen betrafen, ist unbekannt.

Bei der Ethik-Kommission Münster wurden für 9 % (10) der 1997 beratenen Studien schwerwiegende unerwartete Ereignisse, teils auch mehrere, gemeldet. Ferner gab es für 32 % (35) der Studien teils mehrere Amendments.

Eine medizinische Dissertation analysierte die 515 initialen Studienprotokolle, die in den Jahren 1995 bis 1997 der Ethikkommission des Kantonsspitals Basel eingereicht

wurden [248]. Diese Kommission war als eine von 47 lokalen Ethik-Kommissionen in der Schweiz für die Begutachtung nichtoperativer Forschungsprojekte aus dem Raum Basel zuständig, und damit für eine große Universitätsklinik, niedergelassene Ärzte und zwei Pharmakonzerne. Da in Basel auch noch eine Ethik-Kommission im Kinderspital und eine im Bereich der operativen Medizin fungierten, behandelten die Anträge überwiegend nichtoperative Themen mit erwachsenen Studienteilnehmern.

Lediglich fünf Studien wurden abschließend abgelehnt, weitere fünf wurden von den Antragstellern zurückgezogen bzw. nach Änderungsaufgaben der Kommission nicht weiter verfolgt. 21,9 % der Studien erhielten die Freigabe nach der ersten Beratung, die übrigen mussten gemäß den Auflagen der Kommission überarbeitet werden. Fast 90 % der Beanstandungen betrafen die Patienteninformation. Auch diese Erfahrung teilt die Ethik-Kommission Münster, ohne sie quantitativ untersucht zu haben.

76,5 % der Studien schlossen Patienten, 20,2 % Probanden und 2,4 % Patienten und Probanden ein. Zum Vergleich: In 15,5 % der bei der Ethik-Kommission Münster beratenen Studien wurden gesunde Probanden oder Probanden und Patienten eingeschlossen.

53,3 % der Studien waren von der Industrie veranlasst, 25,5 % vom Kantonsspital Basel Stadt. 61,5 % waren Arzneimittelstudien (Ethik-Kommission Münster: 62 %), davon 16,6 % Phase I, 3,8 % Phase I-II, 23,9 % Phase II, 39,5 % Phase III, 4,5 % Phase IIIb, 11,8 % Phase IV-Studien. 12,5 % der Studien betrafen Physiopathologie, 8,2 % Untersuchungsmethoden und 7,2 % Behandlungsmethoden. Instrumente (Medizinprodukte) wurden in 3,3 % der Studien getestet (Ethik-Kommission Münster: 7 %).

449 der klinischen Studien waren prospektiv (davon 46 observationell, 403 interventionell), acht retrospektiv angelegt. Die meisten Projekte wurden im Bereich der Gastroenterologie (79), Onkologie (52), Kardiologie (50), Psychiatrie (43) und Infektiologie (30) eingereicht. 53,1 % der Studien wurden multizentrisch (davon 26,8 % rein national), 46,8 % monozentrisch durchgeführt. Zum Vergleich: 1997 war je die Hälfte der bei der Ethik-Kommission Münster vorgelegten Studien multi- bzw. monozentrisch angelegt.

Die Industrie finanzierte fast 89,8 % der Arzneimittelstudien und 82,4 % der Medizinproduktstudien, während das Klinikum 76,6 % der Grundlagenforschung (Physiopathologie), 59,5 % der Studien zu Untersuchungsmethoden und 51,4 % der Studien zu

Behandlungsstrategien finanzierte. Bei den von der Ethik-Kommission Münster begutachteten Studien war die Quote der Industrie-finanzierten Studien niedriger (Arzneimittel 72,1 %, Medizinprodukte 62,6 %).

Die Industrie-Studien wurden in Basel zu 76,2 % multizentrisch, die vom Klinikum initiierten Studien zu 93,5 % monozentrisch durchgeführt. In Münster betrug die entsprechenden Häufigkeiten 79,5 % bzw. 70,8 %.

Weniger als die Hälfte der Studienprotokolle (44,6 %) enthielt biometrische Angaben zur Begründung der Teilnehmerzahl. Begründet wurde dies in 40 % der Fälle damit, dass es sich um Pilotstudien handle und noch nicht genügend Daten zur Fallzahlschätzung bekannt seien. Allerdings fanden sich bei 63,1 % der Industrie-initiierten Studien statistische Powerschätzungen, aber nur bei 13,6 % der Prüfer-initiierten Studien. Diese Erfahrung teilt die Ethik-Kommission Münster ebenfalls; bei Industrie-initiierten Studien liegt in aller Regel eine Fallzahlschätzung vor. Für die Prüfer-initiierten Studien empfiehlt die Kommission häufig eine statistische Beratung.

36,3 % der Industrie-Studien sahen die Möglichkeit eines Abbruchs aus administrativen Gründen vor. Gut die Hälfte der Studien, an denen die Industrie beteiligt war, erhielt eine vollständige Publikationsfreiheit, aber nur knapp ein Viertel der reinen Industrie-Studien. In letzteren war in 40,3 % die Publikationsfreiheit bedingt gegeben. Besonders restriktiv fielen die Regelungen erwartungsgemäß bei Arzneimittelstudien der Phase I aus. Die Ethik-Kommission in Basel begann 1996, die Einschränkung der Publikationsfreiheit zu beanstanden und verlangte eine schriftliche Erklärung des Sponsors, die Veröffentlichung nicht zu unterbinden.

### **4.3 Veröffentlichung der Studienergebnisse**

Der Untersuchungszeitraum für die Anträge an die Ethik-Kommission Münster war aufgrund der Ergebnisse ähnlicher Studien gewählt worden, bei denen ein Zeitraum vom Studienstart bis zur Veröffentlichung von 4 bis 8 Jahren ermittelt worden war (Zusammenstellung bei [121]).

Die Dauer von der Erteilung des Votums bis zur Publikation betrug in der vorliegenden Arbeit im Median 48 Monate. Der Beobachtungszeitraum von 8 Jahren dürfte also ausreichend sein, auch wenn die Studien nicht sofort nach dem Ethik-Votum begannen.

Von 109 ausgewerteten Studien wurde ein Viertel antragsidentisch publiziert. Bei ebenfalls einem Viertel der Studien wurden nur Teilthemen des Antrags publiziert oder nicht die geplante Teilnehmerzahl berichtet.

Die Publikationsrate kontrollierter randomisierter verblindeter Arzneimittelstudien entsprach der durchschnittlichen Publikationsrate aller Studien.

Die Publikationsrate von Studien, die durch sonstige nichtkommerzielle Drittmittelgeber gefördert wurden, war etwas höher als der Durchschnitt; die Publikationsrate Industrie-geförderter bzw. -initiiertes Studien entsprach der Gesamt-Publikationsrate. Die These, dass Industrie-geförderte oder -initiierte Studien seltener publiziert werden, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Die Vielzahl der nur teilweise antragsidentischen Publikationen mit den für diese Kategorie nicht einheitlichen Kriterien weist u.a. auf folgende mögliche Defizite hin:

- Änderungen im Design und in den Prüfzentren nach Erteilung des Votums wurden der Ethik-Kommission nicht mitgeteilt.
- Die Anträge waren ungenau, z.B. in der Beschreibung von Methoden, Randomisierung, Teilprojekten.
- Die Publikation ist ungenau oder selektiv.

Der Verdacht besteht, dass in einigen Fällen die Studie bei Antragstellung schon begonnen oder durchgeführt war, wenn nämlich die Publikation bereits vor oder kurz nach dem geplanten Ende der Studie erschien.

Eine Unterschätzung der Publikationsrate ist möglicherweise durch die Beschränkung der Recherche auf wenige Datenbanken entstanden, worin insbesondere deutschsprachige Zeitschriften unterrepräsentiert sind. Die Größenordnung ist nicht abschätzbar, dürfte aber eher gering sein. Selbst eine Publikationsrate von 60 % statt 50 % entspräche nicht annähernd der Forderung der Ethik-Kommission nach vollständiger Veröffentlichung aller Studienergebnisse.

#### 4.4 Vergleich mit dem Jahr 1996

Die Zahl der evaluierten Anträge war vergleichbar (1996: 99, 1997: 110), ebenso deren Dauer. Der Anteil weiblicher Antragsteller war in beiden Jahren sehr gering, jedoch zunehmend [168].

Der Trend zu multizentrischen Studien wird deutlich: 1996 war das Verhältnis mono- zu multizentrisch noch etwa 2:1, 1997 betrug es schon 1:1.

Arzneimittelstudien wurden überdurchschnittlich oft multizentrisch durchgeführt (59 %, Studientypen insgesamt 49 %).

Sowohl der Anteil der durch die Industrie als auch der durch nichtkommerzielle Drittmittelgeber geförderten Studien nahm zu, der Anteil nicht geförderter Studien entsprechend ab.

Die Zahl der Antragsteller aus Kliniken und Praxen außerhalb des UKM / der WWU nahm 1997 auf ein Drittel zu (1996: 14 %), wobei dort der Initiator häufiger der Industrie-Sponsor war.

Der Anteil der Arzneimittelstudien war vergleichbar (57 % bzw. 62 %), während die Zusammensetzung der anderen Anträge schwankte. Medizinproduktstudien wurden 1996 noch nicht als solche erfasst. Die Einteilung differierte bezüglich diagnostischer und rein wissenschaftlicher Studien, die jedoch zusammengefasst in beiden Jahren ein knappes Drittel der Studien ausmachten (31 % bzw. 29 %).

Für 1997 wurden weniger Studienabschlüsse an die Ethik-Kommission gemeldet bzw. Berichte gesandt als für 1996. Die Zahl der Studien, für die SAEs gemeldet wurden, nahm hingegen zu. Die Meldungen erfolgten in der Regel durch den Industrie-Sponsor.

Die Gesamtpublikationsrate lag für die Studien aus 1996 deutlich höher (72 %) als aus 1997 (50 %). Von den Arzneimittelstudien wurden 66 % publiziert (1996, unveröffentlichte Daten), 1997 waren es 45 %. Die Rate lag also jeweils leicht unter dem Durchschnitt aller Studien.

Bei den finanziell nicht geförderten Projekten ergab sich 1996 eine Publikationsrate von 64 % (1997: 29 %), bei den von der Industrie geförderten 71 % (1997: 49 %) und bei den von nichtkommerziellen Institutionen geförderten 93 % (1997: 61 %). Die Publi-

kationsraten der Studien mit Industrieförderung entsprachen also jeweils der Gesamtpublikationsrate, die der Studien mit nichtkommerzieller Finanzierung lagen darüber. Gesunken war 1997 die Publikationsrate der nicht finanziell geförderten Studien.

Die Zeitspanne zwischen Votum und Publikation war etwa gleich (4 Jahre), ebenso die Verteilung auf Publikationsarten. Deutlich häufiger war für 1997 keiner der Antragsteller als Autor der Veröffentlichung genannt, was wiederum auf die Zunahme der multizentrischen und auch multinationalen Projekte zurückzuführen sein dürfte. Über Wechsel in der personellen Leitung der Studie wurde die Ethik-Kommission vermutlich nicht immer informiert. Hinsichtlich der Qualität der Zeitschriften waren die beiden Jahre ebenfalls vergleichbar, mit einer Tendenz zu abnehmenden Impact Factors.

Veränderte rechtliche Rahmenbedingungen führten in den 1990er Jahren zu aufwändigeren klinischen Prüfungen, die ohne finanzielle Förderung vermutlich zum Teil nicht erfolgreich zu Ende geführt werden konnten und damit zu abnehmenden Publikationsraten führten.

#### **4.5 Vergleichsdaten zur Publikation von Studienergebnissen**

Vergleichbare Erhebungen wurden kaum durchgeführt. Untersuchungen in fast allen medizinischen Fachgebieten hatten den Vergleich von Tagungsabstracts mit der späteren Vollveröffentlichung zum Gegenstand (z.B. [26, 40, 42, 43, 64, 113, 114, 130, 138, 160, 183, 207, 210, 211, 259]). Die gefundenen Publikationshäufigkeiten und Zeit bis zur Publikation differierten je nach Spezialgebiet, Sponsorenschaft und Entwicklungsphase.

Der Grund liegt darin, dass ein vollständiger Überblick über alle biomedizinischen Forschungsvorhaben in einem bestimmten Zeitraum und geografischen Gebiet in den meisten Ländern bisher fehlt. Auch die geplanten Register schaffen hier keine Abhilfe, da sie immer fachlich, geografisch oder nach Art des Studiendesigns beschränkt sind [253]. Einzig im geplanten Metaregister der WHO könnte ein Gesamtüberblick entstehen. Kritiker wenden jedoch ein, dass auch dieses Register mit seinem minimalen Datensatz (vgl. URL: [http://www.who.int/ictrp/data\\_set/en/print.html](http://www.who.int/ictrp/data_set/en/print.html), Zugriff

07.03.2007) entscheidende Inhalte nicht erfasst, die das Ottawa-Statement fordert [147, 148]. Der Registrierungsdatensatz der WHO bezieht sich zwar auch auf Nicht-Arzneimittelstudien, jedoch nur auf interventionelle Studien. Doch können auch Beobachtungsstudien und epidemiologische Ansätze wichtige Informationen liefern.

Eine entscheidende Rolle, zur Vollständigkeit der Register beizutragen, wird den Ethik-Kommissionen zugeschrieben, da dort alle Studientypen eingereicht werden müssen. [29, 44]. Sie sollen außerdem auf eine Publikation der Forschung hinwirken, indem sie eine entsprechende Absichtserklärung zur Voraussetzung für ihre Zustimmung machen und überprüfen, warum Studien nicht veröffentlicht werden [188].

Eine zunehmende Finanzierung klinischer Studien durch die Pharmaindustrie - bei gleichzeitiger Abnahme der staatlichen Förderung für universitäre Grundlagenforschung [229] - sowie Verflechtungen zwischen Wissenschaft und Industrie seit den 1980er Jahren wurde konstatiert [23, 176, 177, 186, 202]. Als Probleme identifiziert wurden dabei u.a. die Nicht-Veröffentlichung von Studien, die unausgewogene oder unvollständige Veröffentlichung von Daten, das inadäquate Studiendesign und nicht auf den Ergebnissen basierende Schlussfolgerungen in der Publikation.

Die Ethik-Kommissionen erwarten seit vielen Jahren, dass antragstellende Forscher ihre Finanzierungsquellen und mögliche Interessenskonflikte offenlegen, ferner dass sie eine vollständige systematische Literaturrecherche durchgeführt haben, wie es 1998 in Dänemark sogar gesetzlich festgelegt wurde [106].

Bei der Einreichung zur Publikation sollte den Zeitschriften auch der Statistical Analysis Plan zur Verfügung gestellt werden. Empfehlenswert ist es, ein Komitee einzusetzen, dass für die zeitnahe Veröffentlichung verantwortlich ist [195].

#### 4.5.1 Untersuchungen auf der Datenbasis von Ethik-Kommissionen

Mithilfe eines Fragebogens ermittelten Pich et al. die Publikationsrate von 166 klinischen Prüfungen, die 1997 bei dem Hospital Clinic ethics committee in Barcelona eingereicht wurden [192]. Nach 3 Jahren waren 31 % der Studien in Zeitschriften publiziert worden bzw. befanden sich im Druck; 27 % waren auf Tagungen präsentiert worden. Nach 36 Monaten waren von den bei der Ethik-Kommission Münster beratenen Studien lediglich 11 % veröffentlicht.

In der spanischen Untersuchung waren 18 % Arzneimittelstudien der Phase II, 59 % der Phase III. 86 % der Studien waren beendet worden, 64 % protokollgemäß; 7 % hatten nie begonnen. Der Abschlussbericht war unaufgefordert zu 18 % der Anträge an die Ethik-Kommission geschickt worden. Bei der Ethik-Kommission Münster waren es nur 5,5 %; eine Nachricht über das Studienende ging zu 16,4 % der Studien ein.

Eine weitere Ethik-Kommission eines Universitätsklinikums in Barcelona verfolgte 217 in den Jahren 1997 bis 1999 von ihr positiv begutachtete und inzwischen abgeschlossene klinische Studien nach. 20 % waren nach gut 2,5 Jahren veröffentlicht. 27 % der Phase III Arzneimittelstudien waren veröffentlicht, 19 % der Phase I und II Studien und 13 % der Phase IV Studien. Internationale multizentrische Studien hatten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit publiziert zu werden wie nationale Studien. Zwischen den medizinischen Fachgebieten gab es keine Unterschiede [237].

Auch die multizentrischen Anträge an die Ethik-Kommission Münster wurden fast doppelt so häufig publiziert wie die monozentrischen (64,2 % versus 35,7 %).

Decullier et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Stichprobe von biomedizinischen Forschungsprotokollen, die 25 französischen Ethik-Kommissionen 1994 vorgelegt worden waren. 86 % waren Arzneimittelstudien und 5 % Medizinproduktstudien, 73 % waren Industrie-finanziert und 13 % öffentlich finanziert, 82 % nationale Studien und 68 % monozentrisch. 86 % der Studien wurden abgeschlossen und 38 % davon publiziert. Für die Phase I-Studien betrug die Publikationsrate 17 %. Studien mit bestätigenden Ergebnissen wurden häufiger (OR 4,59) und schneller (5,2 versus 6,5 Jahre) veröffentlicht als Studien mit unbestimmten Ergebnissen [67].

Der Anteil der Industrie-finanzierten und der monozentrischen Studien lag bei den Anträgen an die Ethik-Kommission Münster niedriger, was zu der insgesamt höheren Publikationsrate beigetragen haben kann.

Die Überregionale Ethikkommission für Klinische Forschung in der Schweiz existierte von 1992 bis 2001 und hatte die Aufgabe, Forschungsprojekte ethisch zu beurteilen, wenn keine lokalen Ethik-Kommissionen zur Verfügung standen. In 9 Jahren hat sie 126 Vorhaben behandelt [246]. 60 % der Projekte wurden von der Pharmaindustrie

initiiert, 14 % von universitären Institutionen. In 80 % handelte es sich um multizentrische Studien. Von den 68 Arzneimittelstudien gehörten 62 % in die Phase IV, 32 % in die Phase III und 6 % in die Phase I-II. 14 % waren epidemiologische, und 6,5 % Medizinprodukte-Studien. Zu einem großen Teil der Studien lagen noch keine abschließenden Verlaufsinformationen vor. Von 97 zustimmend bewerteten Projekten wurden 12 nie gestartet, 15 zurückgezogen oder abgebrochen. Von den 52 abgeschlossenen Studien lagen 30 Abschlussberichte vor; 18 Studien führten zu je 1-5 Publikationen in renommierten Zeitschriften. Die Regelung, dass mindestens einmal jährlich über den Verlauf des Versuchs zu berichten ist, wurde mehrheitlich missachtet (39 Amendments, 20 Zwischenberichte, überwiegend für große multizentrische Studien). Eine Besonderheit dieser Ethik-Kommission war die große Zahl von Arzneimittelstudien der Phase IV.

Bei einer nur leicht abweichenden Zusammensetzung der Anträge machte diese Ethik-Kommission also ähnliche Erfahrungen wie die Ethik-Kommission Münster, wobei häufiger Abschlussberichte eingereicht wurden, während es seltener zu Publikationen kam.

Auf der Basis von Anträgen an eine englische lokale Ethik-Kommission wurden Prüfpläne nach 5 Jahren mit Studienberichten verglichen. In dieser kleinen Pilotstudie fanden sich selektives Berichten innerhalb der einzelnen Studien und Inkonsistenzen zwischen Plan und Veröffentlichung hinsichtlich statistischer Analyse und Zielkriterien [112].

Die im Folgenden zusammengefassten Untersuchungen beziehen sich auf bereits in den 1980er Jahren begutachtete Ethik-Anträge, so dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt sein mag.

748 Studien, die zwischen 1979 und 1988 von einer australischen Ethik-Kommission begutachtet worden waren, wurden retrospektiv hinsichtlich des Einflusses der Studienergebnisse auf die Publikation untersucht [234]. Die Studien mit (signifikant) positiven Ergebnissen wurden mit größerer Wahrscheinlichkeit publiziert als solche mit negativen Ergebnissen (HR 2,32). Auch wurden sie schneller publiziert (Median 4,8 versus 8,0

Jahre). Noch seltener und langsamer publiziert wurden Studien mit unbestimmten Ergebnissen. 100 Studien hatten noch nicht begonnen; der Hauptgrund war Mangel an Geld. Zusätzlich waren 70 Studien vorzeitig beendet, also abgebrochen worden, im Wesentlichen wegen Problemen bei der Patientenrekrutierung. Eine weniger starke positive Assoziation bestand zwischen externer Finanzierung, nicht-klinischen Experimenten, Wichtigkeit der wissenschaftlichen Ergebnisse, Fallzahl und Publikation.

Die Dunkelziffer der nie begonnenen Studien ist bei der Ethik-Kommission Münster unbekannt, doch dürfte sie in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie von anderen Kommissionen beschrieben: 7 % in Barcelona [192], 12,4 % in der Schweiz [246] und 13,4 % in Australien [234].

Studien, die 1980 ein Votum von einer von zwei Ethik-Kommission in den USA erhalten hatten, wurden zwischen 1986 und 1990 nachbeobachtet [75]. 76 % bzw. 73 % der Studien waren monozentrisch, 50 % bzw. 36 % waren durch die National Institutes of Health (NIH) gefördert, nur 12 (1 %) Industrie-gefördert. 81 % bzw. 66 % waren publiziert. Multizentrisches Design und externe Finanzierung waren - ähnlich wie bei den Anträgen an die Ethik-Kommission Münster - positiv mit der Veröffentlichung assoziiert. Keine Assoziation bestand zu Stichprobengröße, Vergleichsgruppe oder Studientyp. Ein Bias wurde darin gefunden, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen häufiger publiziert wurden (OR 2,54).

Easterbrook et al. untersuchten 1990 den Stand der Veröffentlichung von 487 Studien, die zwischen 1984 und 1987 ein positives Votum des Central Oxford Research Ethics Committee erhalten hatten [81]. 285 Studien waren ausgewertet, und 52 % von diesen publiziert (wobei Meeting Abstracts nicht berücksichtigt wurden). Bei 52 % der Studien handelte es sich um interventionelle klinische Studien (davon 77 % Arzneimittel und 12 % Medizinprodukte). Bei den Arzneimittelstudien gehörten 27 % zur Phase II und 58 % zu Phase III. Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit publiziert zu werden als solche, die keine Unterschiede fanden (OR 2,32). 15 % der Studien mit signifikanten Ergebnissen waren unpubliziert, gegenüber 44 % der Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen. Sie führten auch zu einer höheren Zahl an Veröffentlichungen und erschienen in Zeitschriften mit höherem Impact Factor.

Eine positive Assoziation bestand zum Stichprobenumfang. Finanzielle Förderung kam für 38 % der Studien von der pharmazeutischen Industrie, für 25 % von öffentlichen und gemeinnützigen Drittmittelgebern. In der Regel gab es eine Veröffentlichung pro Studie, selten zwei oder mehr.

Wise und Drury untersuchten die Resultate von 100 multizentrischen Forschungsprojekten (davon 46 kontrolliert, doppelblind, randomisiert), die einer Londoner Ethik-Kommission zwischen 1984 und 1989 (als noch keine Beratungspflicht bestand) vorgelegt wurden. Es handelte sich um allgemeinmedizinische, Industrie-initiierte Studien. 82 Studien wurden abschließend positiv votiert, davon wurden 8 nicht begonnen. Nach 6 bis 11 Jahren waren nur 19 Studien in Zeitschriften oder Büchern veröffentlicht, 11 wurden auf Tagungen präsentiert, 31 Studien gingen in Zulassungsdossiers ein. Somit blieben die Ergebnisse von 30 % der Studien vollständig unverbretet. Defizite insbesondere bei der Rekrutierung von Prüfern und Patienten sowie eine Abbruchrate von 23 % führten zu einer hohen Rate von statistisch nicht zufriedenstellenden Ergebnissen. Die Autoren schließen daraus unter anderem, dass Ethik-Kommissionen auf der Zusendung von Abschlussberichten sowie auf der Publikation der Ergebnisse bestehen sollten [265].

Zwar liegen keine verlässlichen Zahlen zu Studienabbrüchen aus der Ethik-Kommission Münster vor, doch zeigen Studienverlängerungen und Amendments immer wieder Schwierigkeiten bei der Teilnehmerrekrutierung auf.

#### 4.5.2 Untersuchungen auf der Datenbasis von nichtkommerziellen Drittmittelgebern

Die Publikationsrate DFG-geförderter Forschungsprojekte des Jahres 1996 wurde von Boldt und Maleck analysiert [33]. Aufgeschlüsselt nach Fachrichtungen ergaben sich Publikationsraten von 69 % in der Inneren Medizin, 65 % in der Chirurgie und 78 % in der Anästhesiologie. Fast alle Publikationen waren englischsprachig. Daraufhin wurde von den Autoren eine bessere Qualitätskontrolle über den Verbleib von Fördermitteln gefordert. Allerdings betrug der Zeitraum der Evaluation nur 4 Jahre, so dass Arbeiten, die nach dieser Zeitspanne publiziert wurden, nicht berücksichtigt werden konnten. Die DFG geförderten Projekte unterliegen jedoch einer strengen Qualitätskontrolle, deshalb ist eine höhere Publikationsrate zu erwarten als bei nicht geförderten Projekten. So

wurde auch in der vorliegenden Arbeit eine überdurchschnittliche Publikationsrate von 61 % für von nichtkommerziellen Drittmittelgebern, wie DFG, EORTC, BMBF, Deutsche Krebshilfe, geförderte Studien gefunden.

Cunningham und Landis untersuchten 1993 das Schicksal der von der American Society for Aesthetic Plastic Surgery zwischen 1985 und 1990 geförderten Projekte. Von den abgeschlossenen Studien waren 66 % veröffentlicht und 90 % auf Tagungen präsentiert worden [59].

Poster, Vorträge und Abstracts sind in den gängigen Datenbanken unzureichend erschlossen. In der vorliegenden Auswertung wurden nur wenige gefunden. Dies spiegelt aber die Realität wider, dass nämlich diese Informationsquellen für die wissenschaftliche Öffentlichkeit nur schlecht zugänglich sind.

35 % der Studien, die 1988 eine Finanzierung durch den spanischen Fondo de Investigación Sanitaria erhielten, wurden bis 1992 nicht publiziert [204]. Weniger geförderte Projekte waren weniger produktiv. 33 % der Studien wurden in Zeitschriften mit einem Impact Factor kleiner oder gleich eins veröffentlicht, wobei Unterschiede zwischen den Fachgebieten bestanden. In der vorliegenden Arbeit lag der Impact Factor für etwa 16 % der Zeitschriftenartikel unter eins.

Eine Untersuchung amerikanischer Forschungsstipendien ergab eine Publikationsrate von 46 % für angewandte Pharmazie und 62 % für Grundlagenforschung [16], also eine vergleichbare Größenordnung wie in der vorliegenden Untersuchung für die Ethik-Kommission Münster.

Chalmers wunderte sich bereits 1990 darüber, dass viele Drittmittelgeber für Forschungsprojekte nicht die volle Publikation der Ergebnisse zur Bedingung für die Förderung machten [44]. Eine Übersicht der European Science Foundation, die ebenfalls ein öffentliches Studienregister unterstützt, zeigt, dass in Europa nur die Hälfte der öffentlichen Drittmittelgeber eine Datenbank unterhalten [89, 90].

#### 4.5.3 Untersuchungen auf der Datenbasis von Behörden

Melander et al. untersuchten die Publikation von 42 placebokontrollierten, Industrie-initiierten Studien, die der schwedischen Zulassungsbehörde zwischen 1989 und 1994 vorgelegt wurden [166]. Sie fanden sowohl Mehrfachpublikationen ohne Verweisungen als auch selektives Berichten. Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen wurden häufiger publiziert als solche mit nicht-signifikanten Ergebnissen. Viele Publikationen ignorierten die Ergebnisse der Intention-to-treat Analysen und berichteten lediglich die günstigeren Per-protocol Analysen.

Hemminki untersuchte eine Stichprobe von Studien, die bei finnischen und schwedischen Arzneimittel-Zulassungsbehörden in den Jahren 1965, 1970, 1974 und 1975 eingereicht wurden [116]. Zwischen 39 % und 44 % der Studien wurden nicht in einer Zeitschrift oder einem Kongressband veröffentlicht. Die nicht veröffentlichten Berichte an die Behörden enthielten mehr Sicherheitsinformationen als die Publikationen. Im Design unterschieden sich die unpublizierten nicht wesentlich von den publizierten Studien, häufig lag aber die Initiierung, Analyse und Berichterstattung allein in den Händen der Pharmaindustrie.

Dickersin und Min untersuchten 1988 die Assoziation zwischen Studiencharakteristika, Ergebnissen und Publikation an 293 Studien, die 1979 von den NIH der USA gefördert worden waren. Von den 198 abgeschlossenen Studien waren 93 % veröffentlicht. Studien mit signifikanten Resultaten wurden mit höherer Wahrscheinlichkeit publiziert als solche mit nicht signifikanten Ergebnissen (OR 12,30) [73]. Vermutlich ist die Veröffentlichungsrate bei NIH-geförderten Studien aber höher als im Durchschnitt aller Studien [196].

Von 105 der zwischen 1990 und 1998 von der kanadischen Gesundheitsbehörde geförderten randomisierten Studien, die einem strengen peer review unterliegen, blieben 54 % bis 2002 / 2003 unpubliziert. Unterschiede in den primären Zielkriterien zwischen Prüfplan und Publikation wurden bei 40 % der Studien gefunden [53]. Als Gründe gaben die Forscher an: Studie dauert noch an, Manuskript in Arbeit oder eingereicht, unzulängliche Fallzahl, persönliche Gründe, abgelehntes Manuskript, Mangel an sta-

tistisch signifikanten Ergebnissen, fehlende Finanzierung. 44 % der veröffentlichten Studien erschienen in allgemeinen medizinischen Zeitschriften.

Bardy fand einen erheblichen Publication Bias bei der Untersuchung von bei der finnischen Arzneimittelbehörde eingereichten Studienberichten hinsichtlich der Veröffentlichung in Zeitschriften [18]. 47 % der Studien mit positiven Ergebnissen, aber nur 11 % der Studien mit negativen Ergebnissen wurden publiziert. Obwohl obligatorisch, wurden die Ergebnisse von 66 % der Studien nur auf Nachfrage der Behörde berichtet.

#### **4.6 Einflussparameter auf die Publikation**

Von Seiten der Prüfer wurden häufig Zeitmangel im Klinikalltag oder fehlende Finanzmittel als Ursache für die Nicht-Veröffentlichung genannt, außerdem nicht interessante Ergebnisse (Mangel an statistischer Signifikanz oder fehlende klinische Bedeutung), Probleme mit Co-Prüfern / Co-Autoren, fehlende Genehmigung durch den industriellen Sponsor, (erwartete) Nicht-Akzeptanz des Manuskripts durch die Zeitschrift, nicht beabsichtigte Publikation, noch in Arbeit befindliches oder in anderer Form publiziertes Manuskript sowie Platzbeschränkungen in der Zeitschrift [52, 64, 67, 73, 74, 75, 259].

Möglicherweise verhindern auch eine Auflösung der Arbeitsgruppe oder ein Arbeitsplatzwechsel des Antragstellers die Publikation [228].

Die Gründe lassen sich durch Versand eines Fragebogens an die Antragsteller herausfinden, bei dem jedoch nur ein geringer Rücklauf zu erwarten ist (22 - 48 % Nichtbeantwortungsrate) [43, 52, 59, 67, 81, 112, 226, 234].

Negative Studienergebnisse - im Sinne nicht erwarteter oder nicht signifikanter Ergebnisse - können zu einem Zurückhalten der Publikation führen; positive Ergebnisse hingegen werden bevorzugt publiziert. Dies führt zum selektiven Publizieren (Publication Bias), das den Fortschritt der medizinischen Forschung behindert [253]. Der Bias entsteht dabei in der Regel durch die Forscher, die die Ablehnung der Veröffentlichung antizipieren [227, 228], nicht durch die Zeitschriftenherausgeber.

Die Zeitschriften-Herausgeber wurden weitgehend entlastet bezüglich des Publication Bias. So war z.B. die Zeit zwischen Einreichung und Veröffentlichung eines Artikels

nicht mit den positiven Studienergebnissen assoziiert [76, 182]. Nur wenige der eingereichten Manuskripte wurden nicht publiziert [75, 81].

Abhilfe schaffen könnte ein seit Mai 2006 erscheinendes Online-Journal, das peer-reviewed, open-access Public Library of Science (PLOS) Clinical Trials (URL: <http://clinicaltrials.plosjournals.org>, Zugriff 07.03.2007). Die Herausgeber wollen alle klinischen Prüfungen ohne Rücksicht auf das Ergebnis oder die Signifikanz zur Publikation annehmen, solange diese methodisch einwandfrei durchgeführt worden sind [110, 194]. Jeder Artikel ist verknüpft mit einem Registereintrag, so dass Mehrfachveröffentlichungen identifizierbar sind [252].

Die online Zeitschrift Journal of Negative Results in Biomedicine ist ebenfalls peer-reviewed, PubMed gelistet und open access und will unerwartete, widersprüchliche oder negative Ergebnisse veröffentlichen (URL: <http://www.jnrbm.com/info/about/>, Zugriff 30.04.2006).

"Wenn eine gut geplante und sorgfältig durchgeführte Studie eine für uns wichtige Frage untersucht, stellt das Ergebnis, egal ob positiv oder negativ, grundsätzlich einen wertvollen Beitrag zur Erweiterung unseres Wissensstandes dar." [167: S. 1130] (ähnlich: [118: S. 374])

Problematisch sind allerdings unbestimmte Ergebnisse, die wenig zum biomedizinischen Wissen beitragen [127: Kap. III.A].

Als-Nielsen et al. untersuchten an randomisierten Arzneimittelstudien aus der Cochrane Library, ob der Zusammenhang zwischen Finanzierung und Schlussfolgerungen den Behandlungseffekt oder unerwünschte Ereignisse widerspiegelt [6]. Studien mit kommerzieller (Teil-)Förderung empfahlen häufiger die neue Testsubstanz als Behandlung der Wahl, was jedoch nicht durch die Wirksamkeit oder Sicherheit gestützt wurde (ebenso: [63]).

Ein bekanntes Beispiel ist auch die Untersuchung von Übersichtsartikeln zu den gesundheitlichen Auswirkungen des Passivrauchens von Barnes et al. [19]. Sie fanden einen starken Zusammenhang zwischen Zugehörigkeit der Autoren zur Tabakindustrie und der Schlussfolgerung, dass Passivrauchen unschädlich sei und forderten u.a. eine Offenlegung von Interessenskonflikten, wie auch andere Autoren [156, 233, 236]. Zeit-

schriften fordern die Einreicher auf, finanzielle und andere potenziell konkurrierende Interessen anzugeben [222].

Bei pharmakoökonomischen Studien wurde ebenfalls eine geringere Berichtswahrscheinlichkeit ungünstiger Ergebnisse gefunden, wenn die Studien Industrie-finanziert waren [95]. Möglicherweise machen die Firmen zu solchen Studien Voruntersuchungen zur Kosteneffektivität [144].

Gemäß einem Review wurden klinische Studien mit positiven Ergebnissen innerhalb von 4 bis 5 Jahren veröffentlicht, solche mit Null- oder negativen Ergebnissen innerhalb von 6 bis 8 Jahren [121]. Eine Korrelation der Dauer bis zur Publikation mit der Durchführung durch die Industrie wurde nicht gefunden [128].

In einer Metaanalyse von Dickersin et al. wurde eine positive Assoziation zwischen signifikanten Studienergebnissen und Publikation gefunden (OR 2,88, für randomisierte kontrollierte Studien OR 8,72) [74].

Die Untersuchung der Publikationshäufigkeit von 371 medizinischen Dissertationen ergab folgende Einflussfaktoren: ein positives Ergebnis der Studie, eine rege Publikationshäufigkeit des Betreuers und eine aufwändige statistische Auswertung begünstigten eine Veröffentlichung der klinischen Studie. Insgesamt wurden 26 % der Studien publiziert [255].

Insgesamt ergaben die genannten Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses durch den Industriesponsor eher widersprüchliche Ergebnisse. Positive Ergebnisse scheinen durchweg die (schnellere) Veröffentlichung zu begünstigen; mangelnde Finanzierung wirkt sich negativ aus.

Mit einer höheren Publikationsrate einher gingen in den für die vorliegende Arbeit untersuchten Studien die Parameter:

- Antragsteller aus dem UKM / der WWU: dies lässt sich durch die höhere Zahl Prüfer-initiiertes Forschungsprojekte (mit sonstigen Drittmitteln) sowie einem größeren Eigeninteresse der wissenschaftlich tätigen Ärzte an der Publikation erklären.

- Multizentrische Studien (Publikationsrate 64 %) mit i.d.R. höheren Fallzahlen; dagegen monozentrische 36 %. Die geringen absoluten Zahlen in den jeweiligen Studientypen (außer Arzneimittelstudien) lassen keine Aussage zu.
- Förderung durch nichtkommerzielle Drittmittelgeber. Studien ohne Finanzierung hatten die niedrigste Publikationsrate.

Ein gewisser Sprachbias war zu erkennen: von fünf Studien, die nicht in PubMed oder ISI Web of Science, sondern über andere Quellen gefunden wurden, erschienen drei in deutschsprachigen Zeitschriften, die von den großen Literaturdatenbanken nicht erschlossen wurden. Von 54 Veröffentlichungen erschienen lediglich neun in deutscher Sprache; die Zeitschriften hatten einen Impact Factor zwischen 0,363 und 1,849 (für zwei von neun Zeitschriften nicht ermittelbar).

#### **4.7 Datenbank**

1998 berichteten Blunt et al. über eine Verdoppelung der Anträge an ihre lokale Ethik-Kommission in England innerhalb von 10 Jahren. Die Kommission verwaltete ihre Dokumente elektronisch. Ihrer Meinung nach sollte der Studienverlauf überwacht werden. Die Ethik-Kommission sollte einen Überblick über die Studien eines Prüfers haben [30].

Microsoft Access wird häufig zum Aufbau einer relationalen Datenbank im Bereich der klinischen Forschung bei Pharmafirmen, Auftragsforschungsinstituten und Ethik-Kommissionen verwendet (z.B. [27, 269]), auch wenn Kritiker sagen, dass Access nicht alle Kriterien für eine relationale Datenbank erfüllt [94].

Der Ausbau der Datenbank mit anderen Verwaltungsmodulen zu einem EDV-Gesamtsystem, wie es z.B. die Ethik-Kommission der Universität Ulm etabliert hat [36], oder die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg in einem Pflichtenheft zusammengefasst hat [165], wäre wünschenswert. Hier erfüllt das EDV-System folgende Anforderungen: einen Rückgang der Papierflut, einen schnelleren und effektiveren Verfahrensablauf, den Zugriff der Kommissionsmitglieder auf die aktuellen und

archivierten Anträge, ein integriertes Suchsystem, die Kommunikation der Mitglieder untereinander und mit dem Sekretariat, den vereinfachten Postverkehr und die Vertraulichkeit der Antragsinhalte und Beratungsergebnisse. Dazu wurden in Ulm 1999 innerhalb des Universitätsnetzes ein eigener Server eingerichtet, als Datenbanksoftware Lotus Notes® gewählt und die Kommissionsmitglieder mit Laptops ausgestattet. Die nicht elektronisch zur Verfügung gestellten Anträge werden eingescannt. Inzwischen wurde die bestehende Datenbank von einer SQL-Eigenentwicklung abgelöst [mündliche Information].

Zurecht merkt aber Pierce an, dass die Ethik-Kommissionen, so wie sie ausgestattet und finanziert sind, die vielen von ihnen erwarteten Aufgaben nicht leisten können, und dass sie nicht die alleinige Verantwortung für den Schutz in der Forschung tragen können [193].

Die zeitliche Belastung der Mitarbeiter bei der Datenerfassung ist sehr hoch. Außerdem muss ein Qualitätssicherungsschritt nach der Dateneingabe eingeführt werden, da sämtliche erstellten Schriftstücke und Abfragen auf den in der Datenbank eingetragenen Angaben beruhen. Die manuellen Eingaben müssen also von einer zweiten Person überprüft werden. Hilfreich wäre hier die automatische Übernahme von Anlagenlisten, die der Antragsteller in elektronischer Form liefert.

Auch muss die Software nach einem Validierungsplan validiert werden, um den Nachweis zu dokumentieren, dass das System in Übereinstimmung mit seinen gesetzlichen und selbst definierten Anforderungen arbeitet, u.a. anhand von Systemdokumentation, Standardarbeitsanweisungen, durchgeführten und dokumentierten Tests im Normalbetrieb und bei Änderungen. Die Datenbank wird i.d.R. im laufenden Betrieb modifiziert.

Für die Übernahme der Daten in ein öffentliches Register sollten außerdem inhaltliche Angaben zum Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Zielvariablen / Hypothese und ähnliches erfasst werden. Dies ist jedoch mit einer manuellen Eingabe kaum zu bewältigen; es bedürfte der elektronischen Einreichung von Dokumenten in standardisierter Form [36], so dass die Übernahme der Inhalte automatisiert werden kann. Das

Antragsformular für Arzneimittelstudien wird den Behörden u.a. im xml-Format zur Verfügung gestellt.

In der Geschäftsstelle der Ethik-Kommission Münster wird daher eine solche Maximallösung nur für die Anträge angestrebt, für die sie als federführende / erstvotierende Ethik-Kommission die Hauptverantwortung trägt. Für die Anträge mit Zweitvotum sind dagegen relativ wenige Verwaltungsfelder ausreichend.

Eine weitere inhaltliche Erschließung der Anträge, z.B. nach

- Indikation, Arzneimittelnamen, Erkrankung, Methoden
- Fachgebiet: Pädiatrie, Onkologie, Chirurgie, Psychologie etc.
- Studiendesign: retrospektiv / prospektiv, offen, einfachblind, doppelblind, randomisiert, (Placebo-) kontrolliert, Parallelgruppen- / Crossover-Design, matched pairs, Längsschnitt / Querschnitt
- Studienart: monozentrisch, multizentrisch, multinational
- Studientyp: Arzneimittel Phase I-IV, Anwendungsbeobachtung, Therapieoptimierung, Medizinprodukte, chirurgische Therapiestudie, epidemiologische Studie, Diagnostik (nicht invasiv, minimal invasiv, invasiv), Impfung, Prophylaxe, Pharmakogenetik, Pharmakokinetik, Register, Biobank, Strahlenschutz- / Röntgenverordnung, alternative Heilverfahren, Kosmetika, Nahrungsergänzungsmittel, Labordiagnostik, Kombinationen dieser Typen
- Fallzahl, besonderen Patientengruppen: Minderjährige, Nicht-Einwilligungsfähige, gesunde Probanden
- geplantem Studienende / geplanter Studiendauer
- Initiator: Prüfer, Sponsor
- Finanzierung: eigene Mittel, Drittmittel (Industrie, DFG, BMBF, Stiftungen, EU, Studiengesellschaft, sonstige), Kombinationen der Finanzquellen
- Abbruch: begründet, unbegründet
- Publikation: Datum, Art (Original, Editorial, Review, Letter, Abstract), Zeitschrift (Name, Sprache, peer-reviewed, Impact Factor), Autorenschaft (Erst-, Mit-, Letztautor)
- Daten der Voten zu Amendments

ist geplant, aber bisher nur teilweise realisiert. Sie bedeutet eine weitere Mehrbelastung für die Mitarbeiter der Geschäftsstelle. Um eine Standardisierung zu gewährleisten muss zumindest mit kontrollierten Wortlisten, besser mit einem Thesaurus wie MeSH und einem Codierungssystem wie der International Classification of Diseases der WHO, ICD-10, gearbeitet werden.

In MS Access XP können Zugriffskonflikte auftreten, die durch ein front-end / back-end Design auf einem lokalen Laufwerk gelöst werden sollen. Dabei werden die Objekte der Datenbank aufgeteilt auf Tabellen einerseits und die übrigen Objekte andererseits, so dass die Benutzer eine individualisierte Ausgabe trotz Zugriffs auf eine einzige Datenquelle erhalten.

Mit einer geeigneten Abfragesprache können gewünschte Daten aus einer relationalen Datenbank herausgesucht werden. SQL ist ein Standard der International Organization for Standardization (ISO) und des American National Standards Institute (ANSI), d.h. weitgehend unabhängig von der benutzten Software. Es ist eine nichtprozedurale oder deklarative Sprache, d.h. der Fragesteller stellt eine Frage, gibt aber keinen Algorithmus zur Lösung vor [134: Kap. 7]. Mit SQL können u.a. die Struktur einer Datenbank definiert und modifiziert, Informationen aus der Datenbank abgefragt, die Inhalte aktualisiert und Berechtigungen für Benutzer eingerichtet werden [175].

Derzeit ist die Datenbank noch nicht auf einen SQL-Server umgestellt, weil die Abfragen nicht generierbar sind. Die Tabellen funktionieren bereits. Ein solcher SQL-Server hätte den Vorteil einer zentralen Datenhaltung, mit Zugriff über eine direkte Verbindung, nicht über das Netz. Er ist spezialisiert auf die schnelle Ausführung von Abfragen.

Ein Zugriff der Mitglieder auf die Datenbank ist noch nicht gegeben. Dieser wird auch erst dann sinnvoll sein, wenn die Verwaltungsdatenbank verknüpft ist mit einem Bereich, der die Anträge für die jeweilige Sitzung im Volltext zur Verfügung stellt und ein Forum für den Austausch von Kommentaren bietet.

## 4.8 Publication Bias und öffentliche Register

### 4.8.1 Publication Bias

Folgende Möglichkeiten systematischer Verzerrungen werden unterschieden:

- Publication Bias (Nichtveröffentlichung oder Mehrfachveröffentlichung ohne Querverweisung [10, 199, 85])
- Retrieval Bias (beim Wiederauffinden relevanter Literatur aufgrund fehlender Erschließung, Nicht-Aufnahme in Datenbanken wegen Publikation in unbekannteren Zeitschriften oder als graue Literatur [103])
- Sprachbias [109, 171] und
- Zitierbias (Citation Bias; Studien, die positive Ergebnisse berichten, werden häufiger zitiert als solche mit negativen Resultaten [107]. Dies ist eine Form des sogenannten Optimism Bias [48].)

Neben dem eigentlichen Publication Bias durch selektives Publizieren existiert noch das ebenfalls in mehreren Studien untersuchte selektive Berichten von Ergebnissen innerhalb von Studienveröffentlichungen, der sogenannte Outcome-reporting Bias [264].

Ioannidis geht sogar so weit zu sagen, dass die Mehrzahl aller veröffentlichten Studienergebnisse falsch ist, und dass die Wahrscheinlichkeit der Verfälschung unter anderem mit der Flexibilität des Designs, mit den finanziellen und anderen Interessen sowie der Aktualität des Themas positiv, mit der Stichprobengröße und der Effektgröße negativ assoziiert ist [129].

Systematische Übersichtsarbeiten werden durch den Publication Bias in ihrer Aussagekraft reduziert und können durch systematische Fehleinschätzung zu falschen Therapieempfehlungen führen [83]. Gerade Meta-Analysen werden häufiger zitiert als alle anderen Studientypen [186] und haben damit großen Einfluss auf die evidenzbasierte Medizin [10, 84, 151, 170].

Außerdem werden durch den Publication Bias Forschungsmöglichkeiten, Zeit und Geldmittel verschwendet [216].

Als unethisch wird angesehen, dass der Vertrag mit dem Studienteilnehmer gebrochen wird, der nämlich altruistisch zur Mehrung des Wissens über eine Krankheit oder The-

rapie beitragen will, wozu die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse erforderlich ist [44, 45, 54, 60, 71, 77, 79, 148].

Eine Maßnahme zur Reduzierung des Publication Bias könnte in der Entwicklung elektronischer Zeitschriften bestehen, die keine Platzbeschränkung haben und zeitnah mit Verknüpfungen zu anderen Quellen alle methodisch einwandfreien Studien veröffentlichen [227]. Alle diese Maßnahmen würden zu vollständiger Transparenz von Forschungsaktivitäten führen [139].

Andere Lösungsvorschläge sehen ergänzend zur Publikation eine elektronische Vorhaltung von Studien vor, die sonst zwar den Zulassungsbehörden vorgelegt werden, aber nicht in Zeitschriften veröffentlicht werden können [5], oder aber eine Beilage / Seite in der Zeitschrift, die den Titel und eine kurze Zusammenfassung sowie die Adresse des Erstautors von wenig interessanten Studien enthält [132, 136, 216].

Zum Teil wird auch die Veröffentlichung vollständiger Prüfpläne gefordert [24, 100, 122].

Manche Autoren meinen, dass sich eine moralische Pflicht des Forschers zur Veröffentlichung auch der Primärdaten (Rohdaten) ergibt [68, 146, 158, 196, 197], die mit allen interessierten Forschern geteilt werden müssten. Seine Interessen sind allerdings zu schützen, und er ist für die Kosten zu entschädigen [221]. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass die Daten den Patienten bzw. Probanden gehören, und diese einer solchen Veröffentlichung zustimmen müssen [133] bzw. dass Gesetzesänderungen notwendig wären [184].

Zwar werden auch Argumente gegen eine Vollveröffentlichung negativer Studien vorgebracht, doch sollten wissenschaftlich sauber durchgeführte Versuche zumindest in Kurzform der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen [54]. Die Verantwortung dafür liegt beim Studieninitiator [251].

Die im Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement von 1996 festgelegten und 2001 revidierten Punkte für einen guten und vollständigen Bericht über eine Studie sollten im Wesentlichen auch hierbei beachtet werden [7, 172, 173, 13]. Nach einer neueren Studie mangelt es noch mindestens der Hälfte der Publikationen über randomisierte Studien in PubMed an angemessener Beschreibung von Design und

Statistik [50], was allerdings nicht automatisch auf schlecht geplante Studien rückschließen lässt [225]. Möglicherweise werden aber in Reviews und Meta-Analysen diese qualitativ gut durchgeführten Studien aufgrund des mangelhaften Berichts über die Methoden nicht berücksichtigt.

Die Verbindungen zwischen Industrie und Universitäten können zu Verzerrungen in der Forschung sowohl bei der Durchführung als auch beim Berichten führen [8].

Viele akademische Prüfzentren, die an multizentrischen Studien teilnehmen, bzw. die übergeordneten Institutionen achten zu wenig darauf, ihre Rechte an den Daten und Publikationen vertraglich zu regeln [213].

Die von Zeitschriftenherausgebern, akademischen Prüfern und pharmazeutischen Unternehmen erarbeiteten Good Publication Practice Richtlinien sind an die pharmazeutische Industrie gerichtet. Sie thematisieren den Publication Bias und die Beziehung zwischen Firmen und akademischen Forschern und beziehen sich auf Industrie-finanzierte klinische Studien. Unter anderem sehen sie Grundsätze für die vertragliche Regelung der Publikationsrechte, den Datenzugang der Prüfer und Mehrfachpublikationen vor, mit denen die Interessen aller Beteiligten gewahrt bleiben [256, 257].

Die Ethik-Kommission Münster gibt auf der Grundlage eines Mustertextes konkrete Empfehlungen für die Publikationsklausel im Vertrag zwischen Prüfer und industriellem Auftraggeber, so dass die Publikationsfreiheit des Forschers gewährleistet bleibt. Eine Garantie für eine tatsächliche Veröffentlichung der Studienergebnisse ist das nicht.

#### 4.8.2 Register

Die Fragen der Verantwortlichkeiten, Validität und Verlässlichkeit von Forschungsergebnissen beschäftigt die Gesellschaft, die Forscher, Entscheidungsträger und Anwender: "Clinical trial results must be accessible to achieve accountability [Verantwortlichkeit]. Accessibility [Zugänglichkeit] in turn requires availability [Verfügbarkeit] of the results (usually through publication in a journal), good methods for information retrieval [...], and reasonable costs." [247: S. 272]

Dass bedeutet, dass die öffentliche Nachvollziehbarkeit von klinischen Studien auf drei Ebenen abgesichert sein muss: durch die Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank, durch Publikation einer peer-reviewed Zusammenfassung in einem traditio-

nellen Zeitschriftenformat unabhängig vom Ergebnis, und durch Verfügbarkeit detaillierter Studiendaten in einer strukturierten, computer-suchbaren Form [194]. Die Integration dieser Komponenten versuchen die National Institutes of Health in den USA mit der strukturierten und codierten Global Trial Bank der American Medical Informatics Association, der Online Zeitschrift PLoS Clinical Trials und der Registrierung von Studien in einem WHO-zertifizierten Register umzusetzen [218, 219]. Ein Hindernis könnte allerdings die zusätzlich notwendige Eingabe in die Datenbankfelder sein.

Nicht-Veröffentlichung ist eine Form von wissenschaftlichem und ethischem Fehlverhalten. Die Veröffentlichung von Studienergebnissen sicherzustellen wird u.a. als Aufgabe der Ethik-Kommissionen gesehen [11, 47].

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse aus der Hälfte der Studien nicht publiziert; somit stehen diese Studiendesigns und Ergebnisse anderen Forschern und der Allgemeinheit nicht zur Verfügung.

Wären diese Studien jedoch vor Beginn in ein öffentliches Studienregister eingestellt worden, so wäre ihre Existenz allgemein bekannt, und könnten die Studienergebnisse bei Bedarf abgefragt werden. Wie Simes bereits 1986 in einem Vergleich von einem Review publizierter Studien mit einem Review registrierter Studien zeigte, kann die Einbeziehung der Studien aus einem Studienregister - unabhängig vom jeweiligen Studienergebnis - die Review-Ergebnisse und damit die Therapieempfehlungen deutlich verändern [220]. Der Aufbau eines verpflichtenden Studienregisters, in dem sich jeder Forscher vor Studienplanung über vergleichbare, vielleicht wegen mangelnden Prognosevorteils abgebrochene oder nicht publizierte klinische Prüfungen informieren kann, würde die Gefahr minimieren, Studien mit gleichem Inhalt noch einmal durchzuführen (Vermeidung von redundanten Studien, Ressourceneinsparung) [46, 140] und dabei die Teilnehmer unnötigen Risiken auszusetzen [209]. Dabei muss ein solches Register einfach zu handhaben und mit möglichst geringem zusätzlichem Aufwand für die Forscher zu füllen sein [245, 254].

Levy schlug schon 1992 vor, dass die Ethik-Kommissionen regelmäßige Fortschrittsberichte sowie Abschlussberichte von den Antragstellern anfordern. Alle Berichte sollen an ein zentrales Register weitergeleitet werden, das Zusammenfassungen publiziert. Die

Prüfpläne sollen ebenfalls beigefügt werden. Er sah aber auch Widerstände der Industrie und der Ethik-Kommissionen voraus. Letztere müssten zusätzliche Arbeit mit ehrenamtlichen Mitgliedern bewältigen [153].

Bereits 1997 ergab eine Umfrage unter europäischen Ethik-Kommissionen, dass diese durchaus gewillt waren, Informationen über die bei ihnen begutachteten Projekte einem öffentlich geförderten und behördlicherseits eingerichteten Register zur Verfügung zu stellen [32].

Die Industrieverbände haben ebenfalls erklärt, ein öffentliches Register zu unterstützen, allerdings machen sie erhebliche Einschränkungen bezüglich der Art der eingestellten Studien. So sollen nur konfirmatorische Studien registriert und die Ergebnisse konfirmatorischer Studien mit zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln [87] oder die Ergebnisse konfirmatorischer Studien mit einem neuen Arzneimittel innerhalb eines Jahres nach dessen Zulassung [161] erfasst werden. Sie verpflichten sich zu zeitiger Kommunikation von bedeutungsvollen Studienergebnissen, unabhängig vom positiven oder negativen Ausgang. Sponsoren dürfen Veröffentlichungen nicht unterdrücken [191].

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. bietet eine laufend aktualisierte Tabelle der Pharmaunternehmen mit Angabe von und Verknüpfung zu dem Register, in dem die Firma ihre Studien registriert (URL: <http://www.vfa.de/de/patienten/artikelpa/studienregister.html>, Zugriff 12.05.2006). Zu veröffentlichten Artikeln werden Referenzen oder Verknüpfungen angegeben.

Allerdings erreichen alle Register nicht, dass die Ergebnisse registrierter Protokolle in Zeitschriften veröffentlicht werden, sondern lediglich, dass Veröffentlichungen nur aus registrierten Protokollen resultieren [162].

Eine Fundgrube für unveröffentlichte Studien sind die Zulassungs- und Überwachungsbehörden, wie z.B. die Food and Drug Agency (FDA) in den USA oder die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA).

Eine eindeutige Identifizierung der Studien ist dabei unerlässlich [21, 116, 245]. Das WHO Register sieht die von Current Controlled Trials eingeführte International Stan-

dard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) für die WHO-Studien vor, eine einmalige Nummer aus acht Ziffern für jede Studie [260, 266].

Die Registrierungsplattform (ICTRP) der WHO setzt internationale technische Normen zum Datenaustausch, legt Standards zum Umfang und Inhalt der Register und eine universale Referenznummer für die Studien fest. In einem Suchportal werden alle Felder eines WHO Datensatzes in allen primären Registern, die bestimmte Anforderungen an die Datensicherheit, Aktualisierung der Informationen, öffentlichen Zugang und Abschluss von Doppelregistrierungen erfüllen müssen, mit Standard-Vokabular suchbar gemacht. Eine indirekte Registrierung kann über assoziierte Register erfolgen, die die Daten an ein primäres Register weiterleiten. Die Ergebnis-Datenbank mit einer Zusammenfassung in englischer Sprache kann vom Studienregister getrennt gehalten werden, sollte aber verknüpft sein. Der Sponsor oder Studienleiter ist für die Registrierung verantwortlich.

Der Beschluss zu diesem Register beruht auf dem Mexico Statement von 2004: "Research results must be published, documented in internationally accessible registers and archives, and synthesized through systematic reviews. [...] All major stakeholders, facilitated by WHO secretariat, to establish a platform linking a network of international clinical trials registers to ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials." [265: Punkt 7]

ICTRP wird die Universal Trial Reference Number (UTRN) zu einem möglichst frühen Zeitpunkt als eindeutige Identifizierungsnummer für jede Studie weltweit vergeben, nachdem lokale (innerhalb eines Registers) und globale (zwischen Primärregistern) Deduplikation erfolgt sind, und so eine Querverweisung zwischen Studienregistern herstellen (Näheres unter URL: <http://www.who.int/ictrp/registration/utrn/en/print.html>, Zugriff 07.03.2007).

Für die Erstellung und Unterhaltung eines internationalen Meta-Registers ist die WHO bestens geeignet [91]. Das WHO Register lehnt sich an die Vorgaben des ICMJE an [126]. Allerdings orientiert sich das ICMJE bei der Definition einer klinischen Studie an der Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen medizinischer Intervention und Gesundheitsergebnis. Pharmakokinetik- oder Toxizitätsstudien (Phase I) bleiben außen vor [65].

Bisher erfüllen nur wenige Register die wesentlichen Kriterien der Zeitschriftenherausgeber [127: Kap. III.J] bzw. der WHO, z.B. ClinicalTrials.gov der U.S. National Library of Medicine (URL: <http://www.clinicaltrials.gov>, Zugriff 04.05.2004) und Current Controlled Trials des Verlagshauses BioMed Central (URL: <http://www.controlled-trials.com>, Zugriff 04.05.2004), nicht jedoch die Industrie-finanzierte ClinicalStudyResults.org Datenbank der Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (URL: <http://www.clinicalstudyresults.org/home>, Zugriff 12.05.2006). Auch sind die Einträge in den bestehenden Datenbanken zum Teil unspezifisch und nichtssagend [97].

Ein zentrales Register muss angemessen finanziert, verpflichtend, mit Sanktionen für die Nichteinhaltung verbunden sein und alle Studien ohne Einschränkung erfassen [200, 251].

In den Zuwendungen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sind auch Mittel für die Registrierung einer klinischen Studie enthalten - im Gegensatz zu den Ausgaben für die Einholung von Ethik-Voten an Hochschulen, die der Grundausrüstung zugerechnet und nicht gefördert werden [38].

Patienten informieren sich immer stärker selber über relevante Therapieansätze und Forschungsergebnisse. Der Bedarf an Informationen über laufende oder abgeschlossene klinische Prüfungen besteht also sowohl bei Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern als auch bei Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen und Forschungsförderern. Zulassungs- und Überwachungsbehörden sowie Ethik-Kommissionen sollten daher die Registrierung von Studien vorschreiben [267, 12]. Jede Organisation, die eine Studie finanziell fördert, sollte sicherstellen, dass die Ergebnisse öffentlich verbreitet werden [247].

Die inhaltliche Erweiterung der Datenbank der Ethik-Kommission Münster sollte möglichst die technischen und inhaltlichen Vorgaben der World Health Organisation (WHO) für den minimalen Datensatz im Meta-Register berücksichtigen, z.B. Hauptein- und -ausschlusskriterien, geplante Fallzahl, Zielparameter und Interventionen (URL: [http://www.who.int/ictrp/data\\_set/en/print.html](http://www.who.int/ictrp/data_set/en/print.html), Zugriff 26.09.2006).

Sinnvoll wäre für bestimmte Kenndaten die Verknüpfung mit oder die Überführung in öffentlich zugängliche, standardisiert strukturierte, durchsuchbare [96] Register, so dass

auch für die Forscher eine Einbeziehung in systematische Reviews bei Planung einer neuen Studie möglich ist. Dafür wäre jedoch eine gesetzliche Grundlage erforderlich [93, 232], oder aber die Zustimmung des Antragstellers (Sponsors, Initiators) zur Veröffentlichung der Daten wäre durch die Ethik-Kommission einzuholen. Die praktikablere Lösung ist die verpflichtende Registrierung aller Studien.

Zusammengefasst bestehen die Herausforderungen bezüglich eines Registers klinischer Studien in den enormen Mitteln, die nötig sind, um das Register aufzubauen und zu unterhalten, in technischen Anforderungen, in der Einigung auf Standard-Datenfelder und im Management von Daten aus vielerlei Quellen. Das Register muss aktuell, korrekt und vollständig sein, ferner kann es Eigentumsfragen aufwerfen.

Sein Nutzen liegt darin, dass es als Ressource für Patienten, Ärzte und Forscher dient, dass es Patienten dabei unterstützt, für sie geeignete Studien zu finden, und damit auch, passende Patienten zu rekrutieren, dass es hilft, Studienpräparate zu finden, neue Studien zu initiieren und zu entwerfen, ferner dass es zur Überwindung des Publication Bias beiträgt und damit Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten vereinfacht und zuverlässiger macht [163]. Die Kosten und die Dauer für die Entwicklung eines Arzneimittels sind stark gestiegen; häufig gestaltet sich die Rekrutierung von Prüfärzten und Patienten schwierig [258]. Die wiederholte Durchführung einer Studie verbietet sich sowohl aus finanziellen als auch aus ethischen Gründen, weil die Teilnehmer einem unnötigen Risiko ausgesetzt werden.

#### **4.9 Beschränkungen des Projekts**

Sehr viele Vergleiche zwischen Meeting Abstracts oder vorläufigen Berichten und nachfolgender Publikation in einer Zeitschrift wurden durchgeführt (z.B. [14, 55, 149, 228]). Als Einflussfaktoren für die variablen, aber insgesamt relativ niedrigen Publikationsraten wurden dabei u.a. das Land, die Sprache, das Fachgebiet und die Art der Teilnehmer (Tiere, Menschen, technische Studien) identifiziert [17].

Aufgrund fehlender Angaben oder sehr kleiner absoluter Zahlen wurde der Einfluss der Parameter Indikationsgebiet, Sprache (Englisch / Deutsch), Fallzahl erreicht, positives /

negatives Ergebnis, statistische Signifikanz der Ergebnisse und mitgeteilte Änderungen im Verlauf (Amendments) in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht.

Die Publikationen wurden inhaltlich nicht genau daraufhin geprüft, ob die ursprünglich im Antrag bzw. im Studienplan formulierte Hypothese, die primären Zielkriterien / Endpunkte und die geschätzte Fallzahl mit den publizierten Daten übereinstimmen. Solche Inkonsistenzen wurden in vielen Studien gefunden (z.B. [26, 50]). Häufig wurde ein Zusammenhang zwischen einem positiven (signifikanten) Studienergebnis im Sinne der aufgestellten Hypothese, d.h. zugunsten des neuen Produkts, und der Finanzierung durch die Industrie gefunden (z.B. [6, 25, 137]).

Bei dem Vergleich von Prüfplänen mit Veröffentlichungen im Jahr 2003 wurde eine Quote von 62 % unvollständiger oder veränderter primärer Zielparameter ermittelt, wobei ein Zusammenhang zwischen Signifikanz der Ergebnisse und vollständiger Berichterstattung bestand [52]. Grundlage der Untersuchung waren Studien, die einer dänischen Ethik-Kommission in den Jahren 1994 und 1995 zur Begutachtung vorgelegt worden waren. Von den 274 beantragten randomisierten Studien wurden 63 % weder begonnen noch abgeschlossen oder publiziert. Die Industrie finanzierte 61 % der Studien mit starken Abweichungen, hingegen 49 % der Studien ohne Diskrepanzen zwischen Prüfplan und Publikation.

Da wahrscheinlich viele substanzielle Änderungen im Studiendesign (Amendments) der Ethik-Kommission Münster nicht mitgeteilt wurden, könnte dies in der vorliegenden Arbeit zum Nicht-Erkennen des Zusammenhangs von Antrag und Publikation geführt haben und damit zur Ermittlung einer zu niedrigen Publikationsrate (49,5 % nach 8 bis 9 Jahren).

Die Zeit bis zur Publikation als Zeitspanne vom Votum bzw. vom geplanten Studienende bis zur Publikation ist wenig aussagefähig, weil sowohl der tatsächliche Studienstart als auch das tatsächliche Studienende in den meisten Fällen unbekannt ist. Erst mit Hilfe einer obligatorischen und registrierten Meldung über das Studienende (z.B. definiert als Abschlussuntersuchung des letzten Patienten) sind Angaben zu einer mög-

licherweise verzögerten Veröffentlichung ermittelbar und hinsichtlich weiterer Einflussfaktoren wie Industrie-Initiator oder fehlender Förderung vergleichbar.

Eine solche detaillierte Untersuchung, wie sie z.B. Chan et al. vorgenommen haben [52], ist sehr aufwändig, und häufig sind die Angaben aus den Publikationen nicht zu entnehmen – im Übrigen ein Kritikpunkt an der Struktur vieler Veröffentlichungen. Denn aus den Differenzen zwischen Antrag und Publikation lässt sich nicht schließen, ob es sich um Mängel im Ethik-Antrag, in der Durchführung der Studie oder in der Veröffentlichung handelt. Wahrscheinlich handelt es sich häufig um mangelhafte Information der Ethik-Kommission über Änderungen im Studiendesign während der Durchführung.

PubMed und ISI Web of Science erfassen zwar nicht die gesamte biomedizinische Literatur, sind aber die von Medizinern meistgenutzten - und häufig ausschließlich konsultierten - Literaturdatenbanken.

Aufgrund der durchsuchten Datenbanken wurden im Wesentlichen deutsch- und englischsprachige Publikationen erfasst. Da Cochrane auch kontrollierte Studien über Hand-Suchen aufnimmt [105], könnte die Suche ergänzt werden durch eine Recherche in den Evidence-Based Medicine Reviews, bestehend aus den Datenbanken The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, American College of Physician (ACP) Journal Club, Evidence Based Medicine. Eine Nutzung ist z.B. über die Zentralbibliothek Medizin der Universitäts- und Landesbibliothek Münster möglich (URL: <http://cgi.uni-muenster.de/exec/ZBMed/dbdb-titlecard.php?titleID=369>, Zugriff 30.04.2006).

Die Datenbank konnte nicht bis ins Detail durchgeplant werden, sondern musste im laufenden Betrieb aufgebaut werden. Dies führte zu häufigen Änderungen und Nachbesserungen sowie zu inhaltlichen Lücken in der Anfangsphase, bis alle Teile voll genutzt werden konnten. Für die ersten 2 Jahre ihres Bestehens ist daher der Informationsgehalt für die erfassten Anträge unterschiedlich.

## 5. FAZIT UND AUSBLICK

In anderen Untersuchungen wurden meist nur randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt. Die vorliegende Untersuchung bezieht alle Studientypen und -designs mit ein. Sie trägt damit zur Evaluation der Arbeit der Ethik-Kommission Münster bei, die sich mit den unterschiedlichsten Vorhaben abgestufter Wissenschaftlichkeit und Originalität befasst, da gemäß Berufsordnung sämtliche Forschung am Menschen und mit menschlichem Material begutachtet wird.

Die Ergebnisse für Anträge aus dem Jahr 1997 sind in Tab. 5.1 zusammengestellt.

<b>Charakteristika der Anträge (n=110)</b>	
Studiendesign:	
○ monozentrisch	51 %
○ multizentrisch	49 %
Studientyp:	
○ AMG	62 %
○ MPG	7 %
○ diagnostisch	15 %
○ sonstige therapeutisch	5 %
○ rein wissenschaftlich	15 %
○ epidemiologisch	3 %
geplante Studiendauer:	
○ Median	12 Monate
○ Spanne	1-180 Monate
Antragsteller:	
○ UKM / WWU	68 %
○ sonstige Kliniken / Institute / Praxen	32 %
Förderung durch:	
○ Industrie	51 %
○ sonstige	30 %
○ beide	3 %
○ keine	16 %

<b>Charakteristika der Publikationen (n=109)</b>	
Zeit von Votum bis Publikation (Median; Spanne)	48 Monate (9-98)
Publikationsart:	
○ Originalartikel	82 %
○ Abstract	9 %
○ Review	7 %
Publikationsrate:	
○ insgesamt	50 %
○ antragsidentische Veröffentlichungen	25 %
Publikationsrate (insgesamt):	
○ multizentrische Studien	64 %
○ monozentrische Studien	36 %
Publikationsrate (insgesamt):	
○ Arzneimittelstudien Phase I+II	37 %
○ Arzneimittelstudien Phase III + IV	48 %
○ Medizinproduktstudien	38 %
○ diagnostische Studien	88 %
○ rein wissenschaftliche Studien	56 %
Publikationsrate (insgesamt):	
○ Industrie-geförderte Studien	49 %
○ durch sonstige Drittmittel geförderte	61 %
○ Studien ohne Finanzierung	33 %

*Tab. 5.1: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse*

Ferner wurde eine Datenbank aufgebaut, die als Verwaltungsinstrument wie auch als Recherchehilfe dient und inhaltlich-statistische Auswertungen der eingereichten Anträge liefert.

So könnte langfristig bei Vorliegen entsprechender gesetzlicher Bestimmungen in beschränktem Umfang ein Abgleich mit Datenbanken anderer Ethik-Kommissionen oder mit öffentlichen Registern erfolgen.

Da die Ergebnisse der Evaluationen für die Jahre 1996 und 1997 in wesentlichen Fragestellungen differieren, soll eine inzwischen begonnene Promotionsarbeit über Studienanträge aus dem Jahr 1998 zeigen, ob es sich bei den Unterschieden um natürliche Schwankungen, um einen Trend oder lediglich die subjektive Beurteilung vieler Evaluationsparameter handelt. Die Jahrgänge können nur sukzessive untersucht werden, da aktuellere Projekte zum größten Teil noch nicht publiziert sind.

Wenn dann eine ausreichende Datenbasis für insgesamt drei aufeinanderfolgende Jahre vorliegt, können auch mögliche signifikante Unterschiede in den qualitativen Merkmalen der Stichprobe mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft werden. Ferner können Odds Ratios (OR) oder Relative Risiken berechnet werden.

Zur Publikationsfrage existieren keine veröffentlichten Vergleichsdaten von anderen deutschen Ethik-Kommissionen. Interessant wäre ein Vergleich mit einer rein universitären oder einer reinen Ärztekammer-Kommission, da dort die Zusammensetzung der Anträge anders sein dürfte als bei der Ethik-Kommission Münster, die sowohl für Kliniken und niedergelassene Ärzte im gesamten Kammerbezirk Westfalen-Lippe als auch für das Universitätsklinikum Münster zuständig ist.

Für die Ethik-Kommission Münster stellt sich die Frage, inwieweit sie das Studienende und die Ergebnisse aktiv abfragen will und kann. Um dafür einen sinnvollen Zeitpunkt zu bestimmen, bedarf es einer vollständigen und fortlaufend aktualisierten Datenbank.

Die Kommission sollte auf die Registrierung auch von Nicht-Arzneimittelstudien in öffentlich zugänglichen Registern mit ausreichendem Informationsgehalt hinwirken, damit sichergestellt wird, dass sämtliche Studienergebnisse ohne Publication Bias der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich sind.

Um mit Gluud zu sprechen: "Negative trials are positive!" [103: S. 731], denn alle Studien, die gut geplant und durchgeführt wurden, tragen zur Erweiterung des Wissens bei, unabhängig davon, ob sie das erwartete Ergebnis zeigen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Abbasi K (2004) Compulsory registration of clinical trials. *Br Med J* 329: 637-638
- [2] Abbasi K (2005) Trial results: the next battle. *Br Med J* 330 (15 January): 0-g
- [3] akademie.de. Net-Lexikon. <http://www.lexikon-definition.de> (Zugriff 27.07.2004)
- [4] Albrecht H (2004) Blockiertes Register. *Zeit* 18/2004: 1-3, <http://www.zeit.de/2004/18/M-Studien-Register> (Zugriff 04.05.2004)
- [5] Alfaro V (2003) Good Publication Practice guidelines for clinical trials? *Clin Pharmacol Ther* 74 (1): 97-98
- [6] Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL (2003) Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials. *JAMA* 290 (7): 921-928
- [7] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. (2001) The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 134 (8): 663-694
- [8] Angell M (2000) Is Academic Medicine for Sale? *N Engl J Med* 342 (20): 1516-1518
- [9] Antes G (2004) Registering clinical trials is necessary for ethical, scientific and economic reasons. *Bull World Health Organ* 82 (5): 321
- [10] Antes G, Bassler D, Galandi D (1999) Systematische Übersichtsarbeiten: Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. *Dtsch Ärztebl* 96 (10): A616-A622
- [11] Antes G, Chalmers I (2003) Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet* 361: 978-979
- [12] Antes G, Dreier G, Encke A, Ohmann C, Seiler C, Victor N (2005) Klinische Studien: Plädoyer für die Einrichtung eines öffentlichen Registers. *Dtsch Ärztebl* 102 (27): C1541
- [13] Antes G, Egger M (2001) Consort Statement: Neufassung will den Verlauf von Studien transparenter machen. *Dtsch Ärztebl* 98 (17): C878-879
- [14] Arrivé L, Boelle PY, Dono P, Lewin M, Monnier-Cholley L, Tubiana JM (2004) Subsequent Publication of Orally Presented Original Studies within 5 Years after 1995 RSNA Scientific Assembly. *Radiology* 232: 101-106
- [15] Ärztekammer Westfalen-Lippe (1998) Ethikkommission. In: Bericht des Vorstandes der Ärztekammer Westfalen-Lippe 1997. Vorgelegt durch den Präsidenten am 21.03.1998. S. 15
- [16] Ateshkadi A, Munger MA (1996) Comparison of publication rates for basic sciences versus practice from pharmacy-based grant programs. *Pharmacotherapy* 16 (6): 1128-1132
- [17] Baethge C (2005) Peer Review unverzichtbar. *Dtsch Ärztebl* 102 (42): C2269
- [18] Bardy AH (1998) Bias in reporting clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 46: 147-150

- [19] Barnes DE, Bero LA (1998) Why Review Articles on the Health Effects of Passive Smoking Reach Different Conclusions. *JAMA* 279 (19): 1566-1570
- [20] Bekelman JE, Li Y, Gross CP (2003) Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research. *JAMA* 289 (4): 454-465
- [21] Bennett DA, Jull A (2003) FDA: untapped source of unpublished trials. *Lancet* 361: 1402-1403
- [22] Bergmann K von (1999) Aufgaben von Ethikkommissionen. *Med Klin* 94 (1): 57-59
- [23] Bero LA, Rennie D (1996) Influences on the Quality of Published Drug Studies. *Int J Technol Assess Health Care* 12 (2): 209-237
- [24] Besselink MGH, Gooszen HG, Buskens E (2005) Clinical Trial Registration and the ICMJE. *JAMA* 293 (2): 157-158
- [25] Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. (2004) Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 170 (4): 477-480
- [26] Bhandari M, Devereaux PJ, Guyatt GH, Cook DJ, Swiontkowski MF, Sprague S, et al. (2002) An Observational Study of Orthopaedic Abstracts and Subsequent Full-Text Publications. *J Bone Joint Surg* 84A (4): 615-621
- [27] Birch DW, Park A, Bailey M, Witzke W, Witzke D, Hoskins J (2001) The development and implementation of a computerized database for clinical research in minimal access surgery: An international pilot study. *Surg Endosc* 15: 1008-1010
- [28] Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causino N, Louis KS (1997) Withholding Research Results in Academic Life Science. Evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 277 (15): 1224-1228
- [29] Blunt J (1998) Research ethics committees must ensure registration of research and accessibility of results. *Br Med J* 316: 312
- [30] Blunt J, Savulescu J, Watson AJM (1998) Meeting the challenges facing research ethics committees: some practical suggestions. *Br Med J* 316: 58-61
- [31] Bodenheimer T (2000) Uneasy Alliance – Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry. *N Engl J Med* 342 (20): 1539-1544
- [32] Boissel JP, Haugh MC (1997) Clinical trial registries and ethics review boards: the results of a survey by the FICHTRE project. *Fundam Clin Pharmacol* 11 (3): 281-284
- [33] Boldt J, Maleck W (2000) Publikationsrate DFG-geförderter Forschungsprojekte. *Dtsch Med Wochenschr* 125 (38): 1142-1146
- [34] Bostrup T (2002) 15 Seconds: Introduction to Relational Databases – Part 1: Theoretical Foundation. 05/22/2002. <http://www.internet.com/icom.cgi/print/print.cgi?url=http://www.15seconds.com/issue/020522.htm> (Zugriff 21.03.2005)

- [35] Böttcher U, Frischalowski D (1999) Microsoft Access 2000 für Windows: Grundlagen für Datenbankentwickler. 2. Aufl. Nackenheim: Herdt-Verl., 1999
- [36] Brückner U, Lippert, H-D (2000) Arbeitsabläufe auf EDV umgestellt: Bericht der Ethikkommission Ulm. Dtsch Ärztebl 97 (12): A759-A760
- [37] Budinger TF, Budinger MD (2006) Ethics of Emerging Technologies: Scientific Facts and Moral Challenges. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2006
- [38] Bundesministerium für Bildung und Forschung (2003) Bekanntmachung: Richtlinien zur Förderung Klinischer Studien. Vom 11.11.2003. S. 1-6. [http://www.bmbf.de/foerderungen/677\\_6840.php](http://www.bmbf.de/foerderungen/677_6840.php) (Zugriff 03.03.2005)
- [39] Bundesministerium für Bildung und Forschung (2005) Leitfaden für Anträge zur Einrichtung eines "Nationalen Studienregisters" im Rahmen der Fördermaßnahme "Koordinierungszentren für Klinische Studien". Vom 19.12.2005. <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1182.php>. (Zugriff 02.01.2006)
- [40] Byerly WG, Rheney CC, Connelly JF, Verzino KC (2000) Publication rates of abstracts from two pharmacy meetings. *Ann Pharmacother* 34 (10): 1123-1127
- [41] Byk C (2002) Conflicts of interest and access to information from medical research. *Bull Med Ethics* 177: 18-19
- [42] Callaham ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G (1998) Positive-Outcome Bias and Other Limitations in the Outcome of Research Abstracts Submitted to a Scientific Meeting. *JAMA* 280 (3): 254-256
- [43] Camacho LH, Bacik J, Cheung A, Spriggs DR (2005) Presentation and Subsequent Publication Rates of Phase I Oncology Clinical Trials. *Cancer* 104 (7): 1497-1504
- [44] Chalmers I (1990) Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 263 (10): 1405-1408
- [45] Chalmers I (2002) Lessons for research ethics committees. *Lancet* 359: 174
- [46] Chalmers I, Dickersin K, Chalmers TC (1992) Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *Br Med J* 305: 786-788
- [47] Chalmers I, Gray M, Sheldon T (1995) Prospective registration of health care research would help. *Br Med J* 311: 262
- [48] Chalmers I, Matthews R (2006) What are the implications of optimism bias in clinical research? *Lancet* 367: 449-450
- [49] Chalmers TC, Frank CS, Reitman D (1990) Minimizing the Three Stages of Publication Bias. *JAMA* 263 (10): 1392-1395
- [50] Chan AW, Altman DG (2005) Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 365: 1159-1162
- [51] Chan AW, Altman DG (2005) Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *Br Med J* 330: 753-758

- [52] Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman D (2004) Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 291 (20): 2457-2465
- [53] Chan AW, Krleža-Jerić K, Schmid I, Altman DG (2004) Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 171 (7): 735-740
- [54] Cleophas RC, Cleophas TJ (1999) Is selective reporting of clinical research unethical as well as unscientific? *Int J Clin Pharmacol Ther* 37 (1): 1-7
- [55] Cloft HJ, Shengelaia GG, Marx WF, Kallmes DF (2001) Preliminary Reports and the Rates of Publication of Follow-up Reports in Peer-reviewed, Indexed Journals. *Acad Med* 76: 638-641
- [56] Codd EF (1970) A Relational Model of Data for Large Shared Data Banks. *Commun ACM* 13 (6): 377-387. Reprint: <http://www.acm.org/classics/nov95/> (Zugriff 27.07.2004)
- [57] Committee on Publication Ethics (2005) Guidelines on good publication practice: The COPE report 2003. *Indian J Pharmacol* 37 (3): 199-203. Nachdruck von <http://www.publicationethics.org.uk/reports/2003/> (Zugriff 23.03.2005)
- [58] ComputerBase-Lexikon. Relationale Datenbank. [http://www.computerbase.de/lexikon/Relationale\\_Datenbank](http://www.computerbase.de/lexikon/Relationale_Datenbank) (Zugriff 21.03.2005)
- [59] Cunningham BL, Landis GH (1993) A study of the outcome of the American Society for Aesthetic Plastic Surgery research grant program. *Plast Reconstr Surg* 92 (7): 1397-1401
- [60] Cunny KA, Miller HW (1994) Participation in clinical drug studies: motivations and barriers. *Clin Ther* 16 (2): 273-282
- [61] Davidoff F (1997) Out of the Shadows: Registration of Unreported Trials. *Ann Intern Med* 127 (7): 567-568
- [62] Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Højgaard L, Horton R, et al. (2001) Sponsorship, Authorship, and Accountability. *Lancet* 358: 854-856 und *Ann Intern Med* 135 : 463-466 und *N Engl J Med* 345: 825-826
- [63] Davidson RA (1986) Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1 (3): 155-158
- [64] De Bellefeuille C, Morrison CA, Tannock IF (1992) The fate of abstracts submitted to a cancer meeting: factors which influence presentation and subsequent publication. *Ann Oncol* 3 (3): 187-191
- [65] DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. (2004) Clinical trial registration: a Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 351 (12): 1250-1251
- [66] DeAngelis CD (2000) Conflict of Interest and the Public Trust. *JAMA* 284 (17): 2237-2238
- [67] Decullier E, Lhéritier V, Chapuis F (2005) Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *Br Med J* 331: 19-24

- [68] Delamothe T (1996) Whose data are they anyway? *Br Med J* 312: 1241-1242
- [69] Deutsch E (2003) Das Verfahren vor den Ethik-Kommissionen. In: Wiesing U (Hrsg.) *Die Ethik-Kommissionen: Neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2003 (Medizin-Ethik; 15). S. 24-34
- [70] Deutsch E, Lippert H-D (1998) *Ethikkommissionen und klinische Prüfung: Vom Prüfplan zum Prüfvertrag*. Berlin u.a.: Springer Verl., 1998
- [71] Dickersin K (1990) The Existence of Publication Bias and Risk Factors for Its Occurrence. *JAMA* 263 (10): 1385-1389
- [72] Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S (2002) Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Evaluation & the Health Professions* 25 (1): 38-64
- [73] Dickersin K, Min YI (1993) NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* 1993 Apr 28: Doc. no. 50
- [74] Dickersin K, Min YI (1993) Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 703: 135-146
- [75] Dickersin K, Min YI, Meinert CL (1992) Factors Influencing Publication of Research Results: Follow-up of Applications Submitted to Two Institutional Review Boards. *JAMA* 267 (3): 374-378
- [76] Dickersin K, Olson CM, Rennie D, Cook D, Flanagin Annette, Zhu Q, et al. (2002) Association Between Time Interval to Publication and Statistical Significance. *JAMA* 287 (21): 2829-2831
- [77] Dickersin K, Rennie D (2003) Registering Clinical Trials. *JAMA* 290: 516-523
- [78] Doppelfeld E (2003) Rückblick auf 15 Jahre Arbeit des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland. In: Hucklenbroich P, Toellner R (Hrsg.) *Symposium 20 Jahre Ethikkommission Münster. 15 Jahre Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen: Erfahrungen – Probleme – Perspektiven*. Münster u.a.: LIT-Verl., 2003 (Münsteraner Bioethik-Studien; 3). S. 9-20
- [79] Dowd MD (2004) Breaching the Contract. The Ethics of Nonpublication of Research Studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 (Oct 2004): 1014-1015
- [80] Drazen JM (2002) Institutions, Contracts, and Academic Freedom. *N Engl J Med* 347 (17): 1362-1363
- [81] Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR (1991) Publication bias in clinical research. *Lancet* 337: 867-872
- [82] Egger M, Ebrahim S, Smith GD (2002) Where now for meta-analysis? *Int J Epidemiol* 31: 1-5
- [83] Egger M, Smith GD (1995) Misleading meta-analysis. *Br Med J* 310: 752-754
- [84] Egger M, Smith GD (1998) Meta-analysis bias in location and selection of studies. *Br Med J* 316: 61-66

- [85] Elm E von, Pogia G, Walder B, Tramèr MR (2004) Different Patterns of Duplicate Publication: An Analysis of Articles Used in Systematic Reviews. *JAMA* 291 (8): 974-980
- [86] Engelhardt K (2005) Der medizinisch-industrielle Komplex: Ethische Implikationen. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1778-1780
- [87] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2005) Joint position of the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases. January 2005: 1-3. [http://www.efpia.org/4\\_pos/sci\\_regu/Clinicaltrials2005.pdf](http://www.efpia.org/4_pos/sci_regu/Clinicaltrials2005.pdf) (Zugriff 15.04.2005)
- [88] European Forum for Good Clinical Practice (1997) Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees. Rev. ed. <https://www1.umn.edu/humanrts/instree/euroethics.html> (Zugriff 13.02.2006)
- [89] European Science Foundation (2001) Controlled clinical trials. ESF Policy Briefing No. 13, May 2001. S 1-6. <http://www.esf.org> (Zugriff 08.03.2005)
- [90] European Science Foundation (2003) Press release on registration of randomised controlled trials. Issued 11/02/2003. [http://www.esf.org/esf\\_pressarea\\_page.php?print=1&language=0&section=0&year=2003&newsrelease=60](http://www.esf.org/esf_pressarea_page.php?print=1&language=0&section=0&year=2003&newsrelease=60) (Zugriff 08.03.2005)
- [91] Evans T, Gülmezoglu M, Pang T (2004) Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet* 363: 1413-1414
- [92] Eysenbach G (1996) Wörterbuch der EDV-Begriffe in der Medizin. YELLOW INTERNET publishing. <http://yi.com/home/EysenbachGunther/wb.htm> (Zugriff 15.09.2004)
- [93] Fodor K (2004) Trials of the Pharmaceutical Industry. *Scientist* 18 (22): 40-42
- [94] Forte S, Howe T, Wall K (2002) Access Database Design and Normalization. *inform IT* Jun 14, 2002. <http://www.informit.com/articles/printerfriendly.asp?p=27226> (Zugriff 22.03.2005)
- [95] Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL (1999) Evaluation of Conflict of Interest in Economic Analysis of New Drugs Used in Oncology. *JAMA* 282 (15): 1453-1457
- [96] Gallagher R (2004) Pharma Should Publish Its Trial Results. *Scientist* 18 (8): 6
- [97] Ganguli I (2006) A Question of Quality. *Scientist* 20 (3): 81
- [98] Geddes J, Szatmari P, Streiner D (2004) The worm turns: publication bias and trial registers revisited. *Evid Based Ment Health* 7: 98-99
- [99] Ghersi D, Campbell EG (2004) The future of institutional review boards. *Lancet Oncol* 5: 325-327
- [100] Giles J (2006) Stacking the Deck. *Nature* 440 (7082): 270-272
- [101] GlaxoSmithKline (2004) GlaxoSmithKline Announces Major Advance in On-Line Access to Clinical Trial Information. Press Release 18 June 2004, London. S. 1-2. <http://www.gsk.com> (Zugriff 23.06.2004)

- [102] Gleiter CH (1997) Wachsende Bedeutung internationaler Regeln: Ethik-Kommissionen in der Arzneimittelforschung. Dtsch Ärztebl 94 (8): A439, A442
- [103] Gluud C (1998) „Negative trials“ are positive! J Hepatol 28: 731-733
- [104] Gluud LL (2006) Bias in Clinical Intervention Research. Am J Epidemiol 163 (6): 493-501
- [105] Godlee F (1994) The Cochrane Collaboration. Br Med J 309: 969-970
- [106] Goldbeck-Wood S (1998) Denmark takes a lead on research ethics. Br Med J 316 (7139): 1185
- [107] Gøtzsche P (1987) Reference bias in reports of drug trials. Br Med J 295: 654-656
- [108] Gray JAM (1995) Registers for clinical trials already exist. Br Med J 310: 1604
- [109] Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J (1995) Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: Is there a Tower of Babel bias? J Clin Epidemiol 48 (1): 159-163
- [110] Grimm D (2006) A Cure for the Common Trial. Science 312 (5775): 835-837
- [111] Habermann E, Krämer HJ (2000) Hilfe aus dem Internet: Klinische Studien. Dtsch Ärztebl 97 (41): A2692-A2694
- [112] Hahn S, Williamson PR, Hutton JL (2002) Investigation of within-study selective reporting in clinical research: follow-up of applications submitted to a local research ethics committee. J Eval Clin Pract 8 (3): 353-359
- [113] Hamlet WP, Fletcher A, Meals RA (1997) Publication Patterns of Papers Presented at the Annual Meeting of The American Academy of Orthopaedic Surgeons. J Bone Joint Surg Am 79-A (8): 1138-1143
- [114] Hartling L, Craig WR, Russell K, Stevens K, Klassen TP (2004) Factors Influencing the Publication of Randomized Controlled Trials in Child Health Research. Arch Pediatr Adolesc Med 158 (Oct 2004): 983-987
- [115] Helmchen H (2003) Psychiater und pharmazeutische Industrie. Nervenarzt 74 (11): 953-964
- [116] Hemminki E (1980) Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. Br Med J 280: 833-836
- [117] Hernandez MJ (2003) Keys in Relational Databases. informIT May 30, 2003. <http://www.informit.com/articles/printerfriendly.asp?p=31832> (Zugriff 22.03.2005)
- [118] Hetherington J, Dickersin K, Chalmers I, Meinert CL (1989) Retrospective and Prospective Identification of Unpublished Controlled Trials: Lessons From a Survey of Obstetricians and Pediatricians. Pediatrics 84 (2): 374-380
- [119] Hirsch L (2004) Randomized clinical trials: What gets published, and when? CMAJ 170 (4): 481-483
- [120] Hölzer S, Dudeck J (2001) Klinische Forschung: Nutzen der systematischen Aufarbeitung. Dtsch Ärztebl 98 (23): C1225-C1226

- [121] Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J (2001). Time to publication for results of clinical trials. The Cochrane Database of Methodology Reviews (3): Art. No.: MR000011 (Zugriff 23.03.2005)
- [122] Horton R, Smith R (1999) Time to register randomised trials. *Br Med J* 319: 865-866
- [123] House of Commons Health Committee (2005). The Influence of the Pharmaceutical Industry. Vol. I. Published on 5 April 2005. <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf> (Zugriff 20.04.2006)
- [124] Hucklenbroich P (2006) Vorwort. In: Hucklenbroich P, Schober O, Siep L (Hrsg.) Freiheit und Bindung der medizinischen Forschung. Berlin: LIT-Verl., 2006 (Münsteraner Bioethik-Studien; 5). S. 1-4
- [125] Humboldt Universität Berlin (2000) Relationale Datenbanksysteme. <http://www.ib.hu-berlin.de/~is/rel-db2.htm> (Zugriff 27.07.2004)
- [126] International Committee of Medical Journal Editors (2005) Is This Clinical Trial Fully Registered?: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. [http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm). (Zugriff 11.07.2005)
- [127] International Committee of Medical Journal Editors (2006) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated February 2006. <http://www.icmje.org> (Zugriff 29.08.2006)
- [128] Ioannidis JPA (1998) Effect of the Statistical Significance of Results on the Time to Completion and Publication of Randomized Efficacy Trials. *JAMA* 279 (4): 281-286
- [129] Ioannidis JPA (2005) Why Most Published Research Findings are False. *PLoS Med* 2 (8): e124
- [130] Jackson KR, Daluiski A, Kay RM (2000) Publication of Abstracts Submitted to the Annual Meeting of the Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Orthop* 20 (1): 2-6
- [131] Just H (2003) Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung. In: Wiesing U (Hrsg.) Die Ethik-Kommissionen: Neuere Entwicklungen und Richtlinien. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2003 (Medizin-Ethik; 15). S. 90-103. auch [http://www.ak-med-ethik-komm.de/struktur\\_main.html](http://www.ak-med-ethik-komm.de/struktur_main.html) (Zugriff 13.02.2006)
- [132] Kahtan S (1991) Publication bias. *Lancet* 337: 1102
- [133] Kalman CJ (1994) Increasing the accessibility of data. *Br Med J* 309: 740
- [134] Kelz A (1998) Relationale Datenbanken: Eine Einführung. 16.11.1998. <http://v.hdm-stuttgart.de/~riekert/lehre/db-kelz/index.htm> (Zugriff 21.03.2005)
- [135] Kent W (1983) A Simple Guide to Five Normal Forms in Relational Database Theory. *Communications of the ACM* 26 (2): 120-125. <http://www.bkent.net/Doc/simple5.htm> (Zugriff 22.03.2005)

- [136] Khalil O, Govindarajan R, Safar M, Hutchins L, Mehta P (2005) Clinical Trial Registration and the ICMJE. *JAMA* 293 (2): 157
- [137] Kjaergard LL, Als-Nielsen B (2002) Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *Br Med J* 325: 249-252
- [138] Klassen TP, Wiebe N, Russell K, Stevens K, Hartling L, Craig WR, et al. (2002) Abstracts of Randomized Controlled Trials Presented at the Society for Pediatric Research Meeting. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 474-479
- [139] Kleist P (2004) Publikationsbias durch Datenduplikation und Datenselektion. *Schweiz Ärzteztg* 85 (47): 2504-2510
- [140] Koch K (2004) Klinische Studien: Verschweigen ist Betrug. *Dtsch Ärztebl* 101: A1701
- [141] Kollwitz AA (1999) Kontrolle medizinischer Forschung durch Ethikkommissionen. 1. Aufl. Dortmund: Humanitas Verl., 1999 (Berliner Medizinethische Schriften; 31)
- [142] Kori-Lindner C (1990) Ethik-Kommissionen - Standortbestimmung. In: Klingmann I, Kori-Lindner C, Witte PU (Hrsg.) *Ethik in der klinischen Prüfung: Ethik-Kommissionen – Funktion und Arbeitsweise*. Fürth: E. Habrich Verl., 1990. S. 13-20
- [143] Krall R, Rockhold F (2005) Trial Registration: Ignored to Irresistible. *JAMA* 293 (2): 158
- [144] Krinsky S (1999) Conflict of Interest and Cost-effectiveness Analysis. *JAMA* 282 (15): 1474-1475
- [145] Krippner B, Pollmann A (2004) Bioethik-Kommissionen in Deutschland - Ein Überblick. *MenschenRechtsMagazin* 3/2004: 239-260
- [146] Krishnan E (2005) Unregistered Trials Are Unethical. *PLoS Med* 2 (2): e48.
- [147] Krleža-Jerić K (2005) Clinical Trial Registration: The Differing Views of Industry, the WHO, and the Ottawa Group. *PloS Med* 2 (11): e378
- [148] Krleža-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C (2005) Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part1). *Br Med J* 330: 956-958
- [149] Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF (2003) Factors Associated With Failure to Publish Large Randomized Trials Presented at an Oncology Meeting. *JAMA* 290 (4): 495-501
- [150] Kühn J (1980) Ethik-Kommissionen aus der Sicht der Landesorganisation. In: Ethik-Kommission an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (1981) *Symposium Medizinische Ethik-Kommissionen – Aspekte und Aufgaben*: 19. November 1980, Münster. Vereinigung der Freunde der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. S. 73-77
- [151] Kyzas PA, Loizou KT, Ioannidis JPA (2005) Selective Reporting Biases in Cancer Prognostic Factor Studies. *J Natl Cancer Inst* 97 (14): 1043-1055

- [152] Laufs A, Reiling E (1991) Ethik-Kommissionen – Vorrecht der Ärztekammern? Berlin u.a.: Springer-Verl., 1991 (MedR; Schriftenreihe Medizinrecht)
- [153] Levy G: Publication bias: Its implications for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 52 (2): 115-119
- [154] Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J* 326: 1167-1170
- [155] Losse H (2003) Rückblick auf 20 Jahre Erfahrung in der Ethikkommissionsarbeit. In: Hucklenbroich P, Toellner R (Hrsg.) Symposium 20 Jahre Ethikkommission Münster. 15 Jahre Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen: Erfahrungen – Probleme – Perspektiven. Münster, Hamburg, London: LIT-Verl., 2003 (Münsteraner Bioethik-Studien; 3). S. 3-8
- [156] Lüscher TF (2001) „Conflict of interest“ oder Interesse am Konflikt?: Vom Umgang mit Erkenntnis und Interesse in der Medizin. *Schweiz Ärzteztg* 82 (40): 2137-2144
- [157] Manheimer E, Anderson D (2002) Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *Br Med J* 325: 528-531
- [158] Mann H (2002) Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 360: 406-408
- [159] Marston T (2004) The Relational Data Model, Normalisation and effective Database Design. 30th September 2004. <http://www.tonymarston.co.uk/php-mysql/database-design.html> (Zugriff 22.03.2005)
- [160] Marx WF, Cloft HJ, Do HM, Kallmes DF (1999) The Fate of Neuroradiologic Abstracts Presented at National Meetings in 1993: Rate of Subsequent Publication in Peer-Reviewed, Indexed Journals. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 1173-1177
- [161] Mayor S (2005) Drug companies agree to make clinical trial results public. *Br Med J* 330: 109
- [162] McCormack J, Loewen P, Jewesson P (2005) Dissemination of results needs to be tracked as well as the funding ist. *Br Med J* 331: 456
- [163] McCray AT (2000) Better Access to Information about Clinical Trials. *Ann Intern Med* 133 (8): 609-614
- [164] Medical Research Council of Canada (MRC). Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans. [http://www-ncehr-cnerh.org/english/code\\_2/](http://www-ncehr-cnerh.org/english/code_2/) (Zugriff 29.04.2006)
- [165] Meier A (2005) Landesärztekammer Baden-Württemberg. Anforderungsanalyse und Pflichtenheft für die Ethik-Kommission. Version 1.3, Stand 05.10.2005 (unveröffentlichte Information)
- [166] Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003) Evidence b(i)ased medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *Br Med J* 326: 1171-1173

- [167] Menger MD, Vollmar B (2000) Nichtveröffentlichung und Negativstudien: Bedeutung für die Meinungsbildung und Forschung. *Dtsch Med Wochenschr* 125 (38): 1129-1130
- [168] Menzel S, Uebing B, Hucklenbroich P, Schober O (2006) Evaluation von Forschungsvorhaben nach einem positiven Votum einer Ethikkommission. *Dtsch Med Wochenschr* (zur Veröffentlichung angenommen: April 2007)
- [169] Mertens S (2001) Klinische Studien: Weniger wäre mehr. *Dtsch Ärztebl* 98 (48): C2495-C2496
- [170] Miller FG, Brody H (2005) Professional Integrity in Industry-Sponsored Clinical Trials. *Acad Med* 80 (10): 899-904
- [171] Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. (1996) Completeness of reporting of trials published in languages other than English : implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 347: 363-366
- [172] Moher D, Schulz KF, Altman DG (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 357: 1191-1194 und *Ann Intern Med* 134 (8): 657-662 und *JAMA* 285: 1987-1991
- [173] Moher D, Schulz KF, Altman DG (2004) Das CONSORT Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Dtsch Med Wochenschr* 129: T16-T20
- [174] Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, Schechter MT (2001) Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword. *Lancet* 358: 1893-1895
- [175] Morcinek P. SQL-Tutorium: Referenz und Übungshilfe zum Kurs "Grundlagen der Datenbankanwendung" an der FHTW Berlin. ca. 2002. [http://web.f4.fhtw-berlin.de/morcinek/sqltutor/sql\\_intro\\_overview.html](http://web.f4.fhtw-berlin.de/morcinek/sqltutor/sql_intro_overview.html) (Zugriff 13.11.2006)
- [176] Moses H, Braunwald E, Martin JB, Thier SO (2002) Collaborating with Industry – Choices for the Academic Medical Center. *N Engl J Med* 347 (17): 1371-1375
- [177] Moses H, Dorsey ER, Matheson DHM, Thier SO (2005) Financial Anatomy of Biomedical Research. *JAMA* 294 (11): 1333-1342
- [178] Nathan DG, Weatherall DJ (2002) Academic Freedom in Clinical Research. *N Engl J Med* 347 (17): 1368-1371
- [179] National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1979) The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. April 18, 1979. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm> (Zugriff 23.08.2005)
- [180] Neitzke G (2003) Über die personelle Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen. In: Wiesing U (Hrsg.) *Die Ethik-Kommissionen: Neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2003 (Medizin-Ethik; 15). S. 104-123
- [181] Newcombe RG (1987) Towards a reduction in publication bias. *Br Med J* 295: 656-659
- [182] Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagin A, Hogan JW, et al. (2002) Publication Bias in Editorial Decision Making. *JAMA* 287 (21): 2825-2828

- [183] Ospina MB, Kelly K, Klassen TP, Rowe BH (2006) Publication Bias of Randomized Controlled Trials in Emergency Medicine. *Acad Emerg Med* 13 (1) 102-108
- [184] Oswald I (1997) Whose data are they anyway? *Br Med J* 314: 749
- [185] Palma S, Delgado-Rodriguez M (2005) Assessment of publication bias in meta-analyses of cardiovascular diseases. *J Epidemiol Community Health* 59 (10): 864-869
- [186] Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP (2005) Relative Citation Impact of Various Study Designs in the Health Sciences. *JAMA* 293 (19): 2362-2366
- [187] Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP (2006) Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *Br Med J* 332: 1061-1064
- [188] Pearn J (1995) Publication: an ethical imperative. *BMJ* 310: 1313-1315
- [189] Peckman S (2001) Local Institutional Review Boards. In: National Bioethics Advisory Commission (Hrsg.) *Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants*. NBAC, Bethesda, Maryland, Vol. II, August 2001: K1-K35
- [190] Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA (2005) Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 162 (10): 1957-1960
- [191] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2004) Principles For Conduct Of Clinical Trials And Communication of Clinical Trial Results. June 30, 2004. <http://www.phrma.org/files/Clinical%20Trials.pdf> (Zugriff 24.11.2006)
- [192] Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J (2003) Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 361: 1015-1016
- [193] Pierce E (1997) Are research ethics committees behaving unethically? Committees are now being expected to do everything. *Br Med J* 314 (7081): 676
- [194] PLoS Medicine Editors (2004) From Registration to Publication. *PLoS Med* 1 (2): e46. <http://www.plosmedicine.org> (Zugriff 29.03.2005)
- [195] Popp RJ, Smith SC (2004) ACCF/AHA Consensus Conference Report on Professionalism and Ethics. Bethesda, Maryland, June 2-3, 2004. *Circulation* 110: 2506-2549
- [196] Reidenberg MM (1998) Decreasing publication bias. *Clin Pharmacol Ther* 63 (1): 1-3
- [197] Reidenberg MM, Reidenberg JW (2002) Who should have access to the research data? *Clin Pharmacol Ther* 71 (5): 309-310
- [198] Rennie D (1997) Thyroid Storm. *JAMA* 277 (15): 1238-1243
- [199] Rennie D (1999) Fair Conduct and Fair Reporting of Clinical Trials. *JAMA* 282 (18): 1766-1768
- [200] Rennie D (2004) Trial Registration: A Great Idea Switches From Ignored to Irresistible. *JAMA* 292 (11): 1359-1362

- [201] Rennie D (2005) Trial Registration: Ignored to Irresistible. *JAMA* 293 No. 2: 158
- [202] Rettig RA (2000) The Industrialization Of Clinical Research. *Health Aff* 19 (2): 129-146
- [203] Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG (2005) Clinical Trial Registration. *N Engl J Med* 352 (2): 198-199
- [204] Ricoy JR, Guasch MF, Jimenez A, Marin E, Medina J, Pozo F (1992) Evaluation of the results of the research funded by the Health Research Fund in 1988. *Med Clin (Barc)* 99 (18): 690-694. (in Spanisch)
- [205] Ridker PM, Torres J (2006) Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005. *JAMA* 295 (19): 2270-2274
- [206] Riekert W-F (2004) Datenbanken. 21/12/04. <http://v.hdm-stuttgart.de/~riekert> (Zugriff 23.03.2005)
- [207] Riordan FAI (2000) Short report: Do presenters to paediatric meetings get their work published? *Arch Dis Child* 83: 524-526
- [208] Roberts I (1998) An amnesty for unpublished trials. *Br Med J* 317: 763-764
- [209] Savulescu J, Chalmers I, Blunt J (1996) Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Br Med J* 313: 1390-1393
- [210] Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P (1994) Full Publication of Results Initially Presented in Abstracts: A Meta-analysis. *JAMA* 272 (2): 158-162
- [211] Scherer RW, Langenberg P, Elm E von (2005) Full Publication of Results Initially Presented in Abstracts. (Cochrane Methodology Review). The Cochrane Database of Methodology Reviews 2. Art. No. MR000005.pub2.
- [212] Schiwy-Bochat KH, Althoff H, Müller H (1997) Erfahrungsspektrum einer Ethik-Kommission an einer Medizinischen Fakultät. *MedR* 15 (2): 68-71
- [213] Schulman KA, Seils DM, Timbie JW, Sugarman J, Dame LA, Weinfurt KP, et al. (2002) A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 347 (17): 1335-1341
- [214] Schwarz JA (2005) Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten: Good Clinical Practice, Planung, Organisation, Durchführung und Dokumentation. 3., aktual. u. erw. Aufl. Aulendorf: Editio Cantor Verl., 2005 (Der Pharmazeutische Betrieb; 43)
- [215] Senn S, Altman DG, Deeks JJ, Clarke M, Cates C, Barnes NC, et al. (2000) The quality of systematic reviews. *Br Med J* 321: 297-299
- [216] Shields PG (2000) Publication Bias Is a Scientific Problem with Adverse Ethical Outcomes: The Case for a Section for Null Results. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 9: 771-772
- [217] Siep L (2003) Probleme der Ethik-Kommissionen aus der Sicht des Philosophen. In: Wiesing U (Hrsg.) *Die Ethik-Kommissionen: Neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2003 (Medizin-Ethik; 15). S. 124-130

- [218] Sim I (1997) Trial Banks: An Informatics Foundation For Evidence-Based Medicine. Dissertation Stanford University, December 1997. <http://rctbank.ucsf.edu/> (Zugriff 04.04.2005)
- [219] Sim I, Detmer DE (2005) Beyond Trial Registration: A Global Trial Bank for Clinical Trial Reporting. *PloS Med* 2 (11): e365
- [220] Simes RJ (1986) Publication Bias: The Case for an International Registry of Clinical Trials. *J Clin Oncol* 4: 1529-1541
- [221] Smith GD (1994) Increasing the accessibility of data. *Br Med J* 308: 1519-1520
- [222] Smith R (1998) Beyond conflict of interest. *Br Med J* 317: 291-292
- [223] Smith R (2005) Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med* 2 (5): e138
- [224] Smith R, Roberts I (1997) An amnesty for unpublished trials. *Br Med J* 315: 622
- [225] Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, Swann S, et al. (2004) Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *Br Med J* 328: 22-24
- [226] Sommer B (1987) The File Drawer Effect and Publication Rates in Menstrual Cycle Research. *Psychol Women Q* 11: 233-242
- [227] Song F, Eastwood A, Gilbody S, Duley L (1999) The role of electronic journals in reducing publication bias. *Med Inform* 24 (3): 223-229
- [228] Sprague S, Bhandari M, Deveraux PJ, Swiontkowski MF, Tornetta P, Cook DJ et al. (2003) Barriers to Full-Text Publication Following Presentation of Abstracts at Annual Orthopaedic Meetings. *J Bone Joint Surg Am* 85-A: 158-163
- [229] Stafford N (2006) Public Concern for Private Funding. *Scientist* 20 (7): 70-71
- [230] Stallman R (2005) Free Community Science and the Free Development of Science. *PLoS Med* 2 (2): e47. [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org) (Zugriff 29.03.2005)
- [231] Stauffacher W (2002) Zusammenarbeit Ärzteschaft – Industrie: Empfehlungen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Schweiz Ärzteztg* 83 (41): 2165-2171
- [232] Steinbrook R (2004) Public Registration of Clinical Trials. *N Engl J Med* 351 (4): 315-317
- [233] Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS (1998) Conflict of Interest in the Debate over Calcium-Channel Antagonists. *N Engl J Med* 338 (2): 101-106
- [234] Stern JM, Simes RJ (1997) Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 315: 640-645
- [235] Sterne JAC, Jüni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M (2002) Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. *Stat Med* 21: 1513-1524
- [236] Strebel U (2002) Interessenskonflikte in der klinischen Forschung. *Schweizerische Ärztezeitung* 83 (34): 1781-1785

- [237] Suñe-Martin P, Montoro-Ronsano JB (2003) Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 361 (9376): 2245-2246
- [238] Symanzik B, Veltmann U (2003) Einführung in ACCESS XP. IT-Servicezentrum des Universitätsklinikums Münster, 11/2003 (internes Schulungsmaterial)
- [239] Testa J (2004) The ISI® Database: The Journal Selection Process. Essay updated in January 2004. <http://www.isinet.com/essays/selectionofmaterialforcoverage/199701.html/> (Zugriff 21.03.2005)
- [240] Tettenborn S (1998) Profil und Effizienz einer Ethik-Kommission. Freiburg: HochschulVerlag, 1998 (Hochschulsammlung Medizin: Innere Medizin; 2)
- [241] Thatte UM (2002) Do All Projects Require Ethics Committee Clearance? *J Postgrad Med* 48 (2): 91
- [242] Thomas PS, Tan K-S, Yates DH (2002) Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 359: 351
- [243] Thomson L, Welling L (2003) Database Design Crash Course. *informIT* Dec 11, 2003. <http://www.informit.com/articles/printerfriendly.asp?p=102167> (Zugriff 22.03.2005)
- [244] Toellner R (1990) Problemgeschichte: Entstehung der Ethik-Kommissionen. In: Toellner R (Hrsg.) (1990) *Die Ethik-Kommission in der Medizin*. Stuttgart [u.a.]: Gustav Fischer Verl., 1990 (Medizin-Ethik; 1). S. 3-18
- [245] Tonks A (2002) A clinical trials register for Europe. *Br Med J* 325: 1314-1315
- [246] Truniger B, Spahr A, Pletscher W, Amstad H (2001) Ethikkommissionen zwischen Anspruch und Wirklichkeit: Neun Jahre Überregionale Ethikkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Schweiz Ärzteztg* 82 (45): 2398-2403
- [247] Tumber MB, Dickersin K (2004) Publication of clinical trials: accountability and accessibility. *J Intern Med* 256: 271-283
- [248] Tutuian RI (2000) Klinische Forschung im Raum Basel: Analyse der Studienprotokolle die zwischen 1995-1997 der Ethikkommission des Departement für Innere Medizin des Kantonsspitals Basel eingereicht wurden. Inauguraldisertation Med. Fak. Universität Basel, 2002
- [249] Tyebkhan G (2003) Ethics Committee. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 69 (4): 300-302. <http://www.bioline.org.br/request?dv03038> (Zugriff 26.01.2006)
- [250] Vallance P (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet* 358: 664
- [251] Van Hoef MEHM (1999) Unjustified attribution of non-reporting to scientists!. *Br Med J* 319 (7215): 939a
- [252] Veitch E, PloS Medicine Editors (2005) Tackling Publication Bias in Clinical Trial Reporting. *PloS Med* 2 (10): e367
- [253] Victor N (2004) Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen. *Dtsch Ärztebl* 101 (30): A2111-A2116
- [254] Victor N (2005) Klinische Studien: Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen: Schlusswort. *Dtsch Ärztebl* 102 (10): C537

- [255] Vogel U, Windeler J (2000) Einflußfaktoren auf die Publikationshäufigkeit klinischer Forschungsergebnisse am Beispiel medizinischer Dissertationen. *Dtsch med Wochenschr* 125: 110-113
- [256] Wager E, Field EA, Glazer NB, Grossman L (2003) Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 19 (3): 149-154
- [257] Wager E, Field EA, Glazer NB, Grossman L (2003) Good publication practice: why we need another set of guidelines. *Curr Med Res Opin* 19 (3): 147-148
- [258] Warner S (2004) The Tribulations of Clinical Trials. *Scientist* 18 (8): 20-24
- [259] Weber EJ, Callahan ML, Wears RL, Barton C, Young G (1998) Unpublished Research From a Medical Specialty Meeting: Why Investigators Fail to Publish. *JAMA* 280 (3): 257-259
- [260] Weijer C (2001) Continuing review of research approved by Canadian research ethics boards. *CMAJ* 164 (9): 1305-1306
- [261] Weitzmann J (Hrsg.) (2004) The public has a right to know. *Open Access Now*, April 12, 2004: A2-A3. <http://www.biomedcentral.com/openaccess>
- [262] Wells A (2004) Database Normalization for the Real World. *informIT* Feb 27, 2004. <http://www.informit.com/articles/printerfriendly.asp?p=169539> (Zugriff 22.03.2005)
- [263] Westfälische Wilhelms-Universität Münster (1998) Ethikkommission der Medizinischen Fakultät. In: Westfälische Wilhelms-Universität Münster / Verwaltung der Medizinischen Einrichtungen. Informations- und Geschäftsbericht, Bilanzbericht 1997. S. 11
- [264] Williamson PR, Gable C, Altman DG, Hutton JL (2005) Outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 14 (5): 515-524
- [265] Wise P, Drury M (1996) Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *Br Med J* 313: 1245-1248
- [266] World Health Organisation (2004) The Mexico Statement on Health Research. Knowledge for better health: strengthening health systems. Mexico City 16-20 November 2004. [www.who.int/ictrp/about/details/](http://www.who.int/ictrp/about/details/) (Zugriff 26.09.2006)
- [267] Yamey G (1999) Scientists who do not publish trial results are „unethical“. *Br Med J* 319: 939
- [268] Yzer C, Bruns I (2003) Die Bedeutung von Ethik-Kommissionen aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller. In: Wiesing U (Hrsg.) *Die Ethik-Kommissionen: Neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2003 (Medizin-Ethik; 15). S. 77-89
- [269] Zimmer G, Grünert I (2004) Daily Routine Support for Study Management and Monitoring by a Clear Application with an Intelligent Data Model. *Pharm Ind* 66 (5a): 657-666

**DANKSAGUNG**

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Hucklenbroich danke ich herzlich für die Betreuung, ständige Ansprechbarkeit und konstruktive Hilfe während der Erstellung der Dissertation.

Als langjähriges Mitglied der Ethik-Kommission, deren Geschäftsführer und stellvertretender Vorsitzender er ebenfalls zeitweise war, brachte er seine hervorragenden Kenntnisse der Abläufe in der Ethik-Kommission und sein vorzügliches Gedächtnis hinsichtlich der Anträge ein.

Ursprünglich erfolgte der Anstoß zur Bearbeitung dieses Themas von Herrn Prof. Dr. Dr. Schober, der als derzeitiger Vorsitzender der Ethik-Kommission und Doktorvater von Frau Menzel die Vorarbeit für das Jahr 1996 betreute.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, die große Geduld und Unterstützung gezeigt hat. Mein Mann und mein Sohn kamen während der ganzen Zeit der Dissertation bestimmt zu kurz und haben sich doch nur selten beschwert.

Für die letzte Durchsicht des Manuskripts bin ich meinen Eltern sehr dankbar, die kritisch sowohl Verständlichkeit als auch Form überprüften.

**LEBENS LAUF**Persönliche Daten

Name: Bärbel Uebing  
Geburtsdatum/-ort: 18.10.1966, Düsseldorf  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind  
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul Ausbildung

1973 - 1977 Grundschule, Gelsenkirchen-Buer  
08/1977 - 06/1986 Max-Planck-Gymnasium, Gelsenkirchen-Buer; Abschluss: Abitur

Studium

10/1986 - 03/1987 Fachhochschule des Bundes für öffentliche Verwaltung, Köln  
04/1987 - 09/1989 Fachhochschule für Bibliotheks- und Dokumentationswesen des Landes Nordrhein-Westfalen, Köln; Abschluss: Diplom-Dokumentarin, Laufbahnprüfung für den gehobenen Dienst an wissenschaftlichen Bibliotheken und Dokumentationsstellen  
04/1990 - 06/1995 Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; Abschluss: Diplom-Biologin  
Diplomarbeit: „Immunologie der Leber - Interaktionen zwischen mononukleären Zellen und Hepatozyten“; Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Mainz  
10/2004 - 09/2006 Westfälische Wilhelms-Universität, Münster  
Promotionsstudium zum Dr. rerum medicinalium

Berufstätigkeit

- 10/1989 - 03/1990 Bibliotheksinspektorin z.A., Bundesanstalt für Flugsicherung, Frankfurt / Main und Ausbildungszentrum, Langen - Bibliothek und Dokumentation
- 09/1995 - 09/1997 Quality Assurance Manager, IFE Institut für Forschung und Entwicklung an der Universität Witten / Herdecke GmbH, Witten - Qualitätssicherung für klinische Prüfungen der Phase II bis IV und Anwendungsbeobachtungen
- 10/1997 - 09/2002 Auditor, Quality Assurance Unit, PAREXEL GmbH, Berlin - Qualitätssicherung für klinische Prüfungen der Phase I bis IV
- 02/2000 - 09/2002 Erziehungsurlaub; Home Office PAREXEL GmbH
- seit 10/2002 wissenschaftliche Leiterin der Geschäftsstelle, Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität, Universitätsklinikum Münster