

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

**Retrospektive, systematische Erfassung und Auswertung der
Studienanträge, ihrer Veröffentlichungen und Repräsentation in Datenbanken, die im
Jahr 1998 der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen- Lippe und der
Medizinischen Fakultät der Westfälischen- Wilhelms- Universität Münster vorgelegt
wurden.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen- Wilhelm- Universität Münster

vorgelegt von

Eva Grünewald

aus Münster

2010

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. Peter Hucklenbroich

2. Berichterstatter: Univ. - Prof. Dr. med. Otmar Schober

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2010

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

Zusammenfassung

Retrospektive, systematische Erfassung und Auswertung der Studienanträge, ihrer Veröffentlichungen und Repräsentation in Datenbanken, die im Jahr 1998 der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen- Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen- Wilhelms- Universität Münster vorgelegt wurden.

Eva Grünewald

Die Arbeit liefert eine retrospektive Auswertung der Studienanträge und deren Veröffentlichung in Datenbanken für das Jahr 1998. Zunächst die Ergebnisse: Insgesamt wurden 101 Studien bei der Ethik- Kommission Münster beantragt. 68 davon vom Universitätsklinikum bzw. der WWU Münster. Ebenso durch andere Universitäten, Fachkliniken und niedergelassene Praxen. Zwei Drittel (62) der beantragten Studien wurden nach Abschluss der Forschungsvorhaben antragsidentisch bzw. teilidentisch publiziert. Es handelte sich meist um die klinische Prüfung von Arzneimitteln. Die Studien wurden überwiegend multizentrisch angelegt und durch die Industrie gefördert.

Diese Ergebnisse werden mit denen aus den bereits durchgeführten Analysen für die Antragsjahre 1996 und 1997 verglichen, systematisch die Differenzen aufgezeigt, Gründe und Trends angegeben. Weiterhin werden mögliche Einflussfaktoren auf Publikationen erneut aufgegriffen und ergänzt.

Jedoch wird hierbei erstmalig die Frage nach einer gezielten Zurückhaltung von Studienergebnissen durch die Initiatoren aufgeworfen, da auffiel, dass bedeutend mehr Studien veröffentlicht werden, die zu einem positiven Ergebnis kommen. Dabei wird dem Begriff der „publication bias“ eine große Bedeutung zugeschrieben. Weiterhin wird die Hypothese, die in Frage stellt, ob veröffentlichte „signifikante“ Studienergebnisse überhaupt repräsentativ sind für das, was tatsächlich erforscht wird, gemeinsam mit Daten aus der einschlägigen Literatur diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2010

Einleitung

Die folgende Darstellung zeigt eine retrospektive und systematisch erfasste Analyse und Auswertung der Studienanträge, die im Jahr 1998 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster auf den Sitzungen vorgelegt und mit einem positiven Votum versehen wurden.

Das Forschungsvorhaben schließt in Inhalt und Methodik an die Promotionsarbeiten von Menzel für das 1996 und Uebing für das Jahr 1997 an.

Die Ethik-Kommission entschied sich auf ihrer Sitzung am 14.11.2003 für die Durchführung der geplanten Forschungsvorhaben für die Jahre 1996 bis 1998 (drei Dissertationen) und erteilte auf der Grundlage des Sitzungsprotokolls am 26.06.2006 ihr Votum.

Nachdem beide Dissertationsarbeiten zur Beratung den betreuenden Professoren der Medizinischen Fakultät der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster (im folgenden WWU Münster) vorgelegt wurden, wurde deutlich, dass die bei den Forschungsvorhaben durch Auszählung erhaltenen Ergebnisse für die Jahre 1996 und 1997 große Differenzen aufwiesen. Insbesondere fiel auf, dass im Jahr 1996 die Publikationsrate um ein vielfaches höher lag als im darauf folgenden Jahr. Hierbei wies besonders die Auszählung der antragsidentischen Publikationsraten Unterschiede auf.

Aufgrund der geringen Überschneidung der Studienergebnisse wurde deutlich, dass eine Auswertung der Antragsunterlagen für ein weiteres Jahr unumgänglich ist. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Daten nach gleichen Kriterien systematisiert, für ein weiteres Sitzungsjahr analysiert und mit den Ergebnissen der Vorjahre verglichen.

1. Grundlagen und Schwerpunkte der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf Anträge, die der Ethik-Kommission von Mitarbeitern der WWU Münster und Mitgliedern des Ärztekammerbezirkes Westfalen-Lippe im Jahr 1998 zur Beratung vorgelegt wurden. In der Regel handelte es sich um neu beantragte Studien, die mit einem Erstvotum versehen wurden. Das bedeutet, dass für diese Studien kein anderes Votum einer öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission vorlag. Zweitvoten wurden nicht berücksichtigt.

Die erfassten Daten wurden durch Einsichtnahme in die Original-Antragsunterlagen der Ethik-Kommission unter vorheriger Zustimmung durch den Vorsitzenden gewonnen. Weitere Informationen wurden durch die Tagesordnungen und Protokolle der im Jahr 1998 durchgeführten Sitzungen erlangt.

Als Grundlage dieser Arbeit dienten zwei bereits durchgeführte Analysen und Bewertungen zu dieser Fragestellung: Die erste Arbeit bezieht sich auf das Jahr 1996 und hat das Thema „Evaluation von Forschungsvorhaben nach einem positiven Votum einer Ethik-Kommission“¹.

Schwerpunkt dieser Arbeit war, die Anträge für klinische Forschungsvorhaben systematisch aufzugreifen und in einer Tabelle nach bestimmten Gesichtspunkten zu strukturieren. Dabei wurden nur die Anträge berücksichtigt, die durch die Ethik-Kommission der WWU Münster mit einem positiven Votum versehen wurden.

Anhand der registrierten Daten wurde eine Recherche in einschlägigen Datenbanken wie PubMed oder ISI Web of Science durchgeführt, um die Anträge auf Durchführung der beantragten Forschungsvorhaben und Veröffentlichung der Ergebnisse zu überprüfen.

Die zweite Auswertung erfolgte für das Jahr 1997 unter der Überschrift „Biomedizinische Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen Lippe zugestimmt begutachtet wurde, die Veröffentlichung ihrer Studienergebnisse und ihre Repräsentation in Datenbanken“².

¹Menzel,S.(2007)Evaluation von Forschungsvorhaben nach einem positiven Votum einer Ethik-Kommission, Münster, Diss.

²Uebing,B.(2008)Biomedizinische Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen Lippe zugestimmt begutachtet wurden, die Veröffentlichung ihrer Studienergebnisse und ihre Repräsentation in Datenbanken,Münster, Diss.

Die mit einem positiven Votum versehenen Anträge wurden erneut zum Vergleich der Ergebnisse nach gleicher Einteilung systematisch in eine Tabelle aufgenommen und daraufhin die Recherche zu den Veröffentlichungen mit Hilfe des Internets vorgenommen.

Die gewonnenen Ergebnisse sollten mit den Daten aus dem Jahr 1996 verglichen und gegebenenfalls diese dadurch bestätigt werden.

Hierbei wurde allerdings nicht nur die Publikationsrate erfasst, sondern ein weiteres Ziel war es, die bis dato publizierten Studien genauer zu analysieren. Unter anderem wurden die Einflussfaktoren auf die Publikation ansatzweise analysiert.

Ferner wurde 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.

2. Die Ethik-Kommissionen

Zur Beratung ethischer, rechtlicher, gesellschaftlicher, ökonomischer und weiterer Probleme, die im Zusammenhang mit der Anwendung medizinischer, zunehmend auch biologischer Methoden auftreten, haben sich in den vergangenen Jahrzehnten Ethik-Kommissionen in vielfältiger Trägerschaft mit unterschiedlicher Aufgabenzuweisung gebildet³.

Ethik-Kommissionen sind Institutionen zur Begutachtung und Kontrolle von Forschungsvorhaben in der Medizin⁴. Sie dienen der „Beratung, Stellungnahme, Orientierung und soweit angemessen Zustimmung“⁵.

³Doppelfeld, E.(2001)Stellung und Aufgaben der Medizinischen Ethik- Kommissionen. In: Würzburger medizinhistorische Mitteilungen, Band 20,442-452, Königshausen und Neumann, Würzburg

⁴Daele, W. van den, Müller- Salomon, H.(1990)Die Kontrolle der Forschung am Menschen durch Ethik-Kommissionen. Medizin in Recht und Ethik, Band 22. Enke, Stuttgart

Deutsch, E.(1990)Die rechtlichen Grundlagen und Funktionen der Ethik- Kommissionen, S.67-77

Helmchen, H.(1995)Ziele, Beratungsgegenstände und Verfahrensweisen medizinischer Ethik- Kommissionen. Ethik Med, 7, S.81-85

⁵Taupitz, J.(2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 2002, 98, A2413-A2420

2.1 Die Entstehungsgeschichte

Die in der Bundesrepublik als Ethik-Kommissionen bezeichneten Ausschüsse zur Begutachtung menschenbezogener Forschung haben ihre Wurzeln in den USA⁶. Dort wurden Mitte der sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts als Reaktion auf das Bekanntwerden von unethischen oder ethisch bedenklichen Versuchen an Menschen erste so genannte Institutional Review Boards eingerichtet⁷.

In der Bundesrepublik wurden die ersten Ethik-Kommissionen von der Deutschen Forschungsgesellschaft im Jahre 1973 am Sonderforschungsbereich Kardiologie der DFG in Göttingen sowie bei den Sonderforschungsbereichen München und Ulm eingerichtet⁸.

Bereits seit dem Jahre 1975 verlangt auch die revidierte Fassung der Deklaration von Helsinki die Beurteilung der Forschungspläne für die klinische Forschung am Menschen durch einen besonders berufenen unabhängigen Ausschuss zum Zweck der Beratung, Stellungnahme und Orientierung.

Dem seinerzeitigen Antrag Kanadas, die Ethik-Kommission als Genehmigungsgremium einzusetzen, wurde dabei nicht gefolgt. Vielmehr wurde auf Vorschlag Deutschlands als Kompromiss zunächst lediglich eine beratende Funktion zuerkannt⁹.

Die entsprechende Regelung in der Deklaration von Helsinki wurde in der Zwischenzeit mehrfach neu gefasst.

Mit der Deklaration von Helsinki wurden die Beratungs- und Kontrollfunktionen der Ethik-Kommissionen gestärkt.

Zum einen wurde der Umfang der Informationen, die der Ethik-Kommission vor Beginn des Versuchs zur Verfügung gestellt werden müssen, erweitert. Zum Zweiten hat die Kommission nunmehr auch explizit das Recht, die Durchführung der Versuche begleitend zu überwachen. Und drittens wurde das Erfordernis eines zustimmenden Votums der Ethik-Kommissionen eingeführt.

⁶Toellner, R. (Hrsg.) (1990) Die Ethik-Kommission in der Medizin, Gustav Fischer, Stuttgart (Rdnrn. 589 ff.); Stamer, Kathrin (1998) Die Ethik-Kommission in Baden-Württemberg, Frankfurt am Main, S.6 ff.

⁷Deutsch, Erwin (1999) Medizinrecht, 4. Auflage, Berlin
Schreiber, Stephan (2001) Das Transfusionsgesetz vom 1. Juli 1998, Frankfurt am Main

⁸Bork, Reinhard (1984) Das Verfahren vor den Ethik-Kommissionen der medizinischen Fachbereiche, Berlin, S.35

⁹Deutsch, E. (1990) Die rechtlichen Grundlagen und Funktionen der Ethik-Kommissionen, S.67-69

Damit wurde allerdings die Tendenz verstärkt, die Ethik-Kommissionen nicht mehr nur als Beratungsgremium anzusehen, sondern sie zu einem genehmigendem Organ, wenn nicht gar zu einer Genehmigungsbehörde werden zu lassen¹⁰.

2.2 Zweck und Funktion von Ethik-Kommissionen

Die Ethik-Kommissionen haben nach dem heutigen Verständnis mehrere Funktionen:

Sie sollen zum einen vorrangig die Patienten und Probanden vor gefährlicher und überraschender Forschung schützen (Schutz- und Kontrollfunktion).

Dies setzt voraus, dass sie darauf achten, dass die Belastung der Betroffenen auf ein vertretbares Minimum beschränkt bleibt und gefährliche Versuche nicht oder nur unter erhöhten Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden. Zudem haben die Kommissionen vor allen Dingen darauf zu achten, dass die Einwilligung und Aufklärung der Patienten/Probanden gesichert ist¹¹.

Zum anderen sollen sie den Forscher in rechtlicher, ethischer und medizinischer Hinsicht beraten (Beratungsfunktion). Ihm soll Hilfe bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte gegeben werden, ohne ihn dabei von seiner Eigenverantwortung zu entbinden¹².

Zugleich erfüllt die Forschungseinrichtung mit der Errichtung einer Ethik-Kommission auch ihre Schutzpflicht gegenüber dem Forscher¹³. Der Forscher wird durch eine Ethik-Kommission vor Überschreitung des ethisch und rechtlich Zulässigen bewahrt, zugleich wird ihm aber auch die notwendige Rechtssicherheit gegeben.

Gerade bei besonders problematischen oder in der Öffentlichkeit stark diskutierten Forschungsvorhaben wird er dadurch nicht zuletzt auch vor Angriffen von Außen in Schutz genommen.

¹⁰Taupitz, J. (2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 2001,98, A2413-A2420; Taupitz, Jochen (2001)Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000, MedR 2001, S.277ff

¹¹Taupitz, Jochen (2001)Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000. MedR 2001, S.429,431
Schreiber, Stephan (2001)Das Transfusionsgesetz vom 1.Juli 1998. Frankfurt am Main , S.59

¹²Taupitz, J.(2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 2001,98, A2413-A2420
Schreiber, Stephan (2001) Das Transfusionsgesetz vom 1.Juli 1998. Frankfurt am Main

¹³Taupitz, Jochen (2001)Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000. MedR 2001, S.429

Auch die Forschungseinrichtung selbst wird durch die Arbeit der Kommission vor nachteiligen Folgen bewahrt. Hierbei handelt es sich zum einen um mögliche Haftungsfolgen, zum anderen aber auch und gerade um die negative Publizität, die mit derartigen Forschungsvorhaben verbunden ist¹⁴.

Mit der Errichtung einer Ethik-Kommission erfüllen die Forschungsinstitutionen zugleich ihre Verkehrssicherungspflichten in der Form von Organisationspflichten. Mit der Zulassung oder Organisation von Forschung am Menschen eröffnen und unterhalten sie einen generell gefährlichen Verkehr. Als Institutionen sind sie daher verpflichtet den Forschungsbetrieb so zu organisieren „dass Gefahren soweit möglich und zumutbar vermieden werden“.

Zu den geeigneten Maßnahmen zählt dabei auch die Errichtung einer Ethik-Kommission. Verletzt die Institution diese Verpflichtung, liegt ein Organisationsverschulden vor, das die Institution selbst Schadensersatzansprüchen aussetzen kann¹⁵.

Schließlich besteht die Funktion von Ethik-Kommissionen auch darin, das Vertrauen in die Forschung aufrechtzuerhalten nämlich durch Verhinderung unethischer Forschung die notwendige Akzeptanz in der Bevölkerung zu bewahren.

§ 15b des Ärztegesetzes von Hamburg umschreibt die derzeitigen Funktionen der Ethik-Kommissionen daher zutreffend wie folgt:

„Die Ethik-Kommission dient dem Schutz der Patientinnen und Patienten sowie der Probanden, dem Schutz des Forschenden und der Vertrauensbildung gegenüber der notwendigen medizinischen Forschung am Menschen“¹⁶.

¹⁴Deutsch, Erwin, Lippert, Hans-Dieter(1998)Ethik-Kommission und klinische Prüfung. Berlin , S.32

¹⁵Deutsch, Erwin (1999)Medizinrecht, 4. Auflage, Berlin (Rdnrn.558)

Deutsch, Erwin, Lippert, Hans-Dieter (1998)Ethik-Kommission und klinische Prüfung. Berlin , S.22

Stamer, Kathrin (1998)Die Ethik- Kommission in Baden- Württemberg. Frankfurt am Main , S.17

¹⁶ Taupitz, Jochen (2003)Die Stellung der Ethik-Kommissionen im Entwurf eines Forschungsprotokolls des Europarates. In: Urban Wiesing (Hrsg.) Die Ethik- Kommissionen, Deutscher Ärzte Verlag

2.3 Personelle Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen

Die Deklaration von Helsinki enthält nur marginale Hinweise auf die Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen.

Es wird lediglich gefordert, dass es sich um eine „besonders berufene Ethik-Kommission“ handelt, die „unabhängig vom Forschungsteam, vom Sponsor und von irgendeiner anderen unangemessenen Beeinflussung sein muss“.

(Deklaration von Helsinki 13)¹⁷

In der in Edinburgh vom Weltärztebund nach langer Diskussion verabschiedeten Fassung sind diese Vorschriften zur Unabhängigkeit der Ethik-Kommission gegenüber der vorherigen Version noch verschärft worden.

Konkretere Hinweise auf die Zusammensetzung gibt das deutsche Medizinproduktegesetz (MPG). Es legt fest, dass die Kommissionen (zumindest für die Zustimmung zu den unter das MPG fallenden Forschungsvorhaben) „unabhängig und interdisziplinär besetzt“ sein müssen, aus „mindestens fünf Mitgliedern“ bestehen und aus „medizinischen Sachverständigen und nicht medizinischen Mitgliedern“ mit erforderlichen Fachkompetenzen zusammengesetzt sein sollen (§ 20 Abs.7, 8 MPG)¹⁸.

Weitere Bestimmungen finden sich in den vom „Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen“ erarbeiteten Verfahrensgrundsätzen für Ethik-Kommissionen¹⁹: Jede Kommission soll aus mindestens fünf Mitgliedern bestehen. Darunter sollen sich neben einem Juristen vier Ärzte befinden, von denen zwei erfahrene Kliniker sein sollen, einer theoretischer Mediziner (Forscher) und möglichst einer Rechtsmediziner.

Ethik-Kommissionen gibt es in Deutschland an allen Medizinischen Fakultäten/ Hochschulen und bei den Landesärztekammern²⁰.

Über deren tatsächliche personelle Zusammensetzung liegen empirische Untersuchungen vor²¹.

¹⁷Brennan, T.-A.(1999)Proposed revisions to Declaration of Helsinki- will they weaken the ethical principles underlying human research? N Engl. J Med, 341 (7), S. 527- 531

Deutsch, E., Taupitz, J.(2000) (Hrsg.) Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin- zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Klinkhammer, G.(1999)Medizinische Ethik- Kommissionen. Gegen Minimierung ethischer Standards, Deutsches Ärzteblatt 1995 (49), A3103

The Lancet (2000)A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. Lancet 2000, 356, 1123

¹⁸<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

¹⁹Bundesärztekammer (1991)Ethik- Kommissionen: Verfahrensgrundsätze. Deutsches Ärzteblatt 88 (31/32), B1779- B1780

²⁰Kanzow, U.(1990)Die Ethik- Kommissionen der Landesärztekammern, S.39-47

Die Kommissionsgröße liegt bei durchschnittlich elf Mitgliedern, davon sind 85% Männer und 15% Frauen. Mediziner dominieren die Gremien mit 72,2% der Mitglieder, Juristen stellen die nächst größere Gruppe mit 11,5%, danach folgen andere Naturwissenschaftler oder Ingenieure mit 6,6%.Theologen stellen 5,9% der Mitglieder. Laien, definiert als Personen, die professionell weder mit Medizin noch mit Forschung oder Ethik befasst sind, stellen 1,9% der Mitglieder dar²².

3. Methodik

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

Daraufhin wurden bei dieser Arbeit, gestützt auf die in der Ethik-Kommission Münster vorliegenden Originalanträge, die Studien, die im Jahr 1998 ein positives Votum erhielten, im Hinblick auf Studiendesign und -typ, Finanzierung und Dauer, Publikationen und Benachrichtigungen an die Ethik-Kommission analysiert.

Als weitere Informationsquellen dienten die Tagesordnungen und Protokolle der Sitzungen der Ethik-Kommission, die im Durchschnitt einmal pro Monat stattfanden. Aufgrund der Ablagesystematik, die Anträge unter Umständen mit Vor- und Erweiterungsanträgen zusammenführte, musste zum Teil in mehreren Jahrgängen gesucht werden.

Die Struktur der erfassten Daten entsprach dabei denen aus der Vorarbeit von Menzel für das Jahr 1996 und Uebing für 1997, mit Erweiterungen.

Es fand eine Beschränkung auf die Anträge statt, die von Mitgliedern der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und des Ärztekammerbezirks Westfalen-Lippe als Leiter des Forschungsvorhabens gestellt und für die noch kein anderes Votum einer öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission vorlag. Das bedeutete, dass nur Anträge mit sogenannten Erstvoten, nicht mit Zweitvoten berücksichtigt wurden.

²¹Czwalina, J.(1987)Ethik- Kommissionen- Forschungslegitimation durch Verfahren. Peter Lang, Frankfurt/Main
Neitzke,G.(2000)Mitglieder Deutscher Ethik- Kommissionen- Wer sind sie und wer sollen sie sein? , S.108-126

²²Neitzke,G.(2000)Mitglieder Deutscher Ethik- Kommissionen- Wer sind sie und wer sollen sie sein? , S.108-126

Um die Ergebnisse mit denen für die Jahre 1996 und 1997 vergleichen zu können, wurde möglichst weitgehend die gleiche Einteilung in Studientypen/-design, Teilnehmergruppen etc. vorgenommen.

Die Daten für das Jahr 1998 wurden nach folgenden Kriterien registriert und systematisiert:

- Sitzungsdatum
- Name der Hauptantragsteller, weitere Antragssteller, Beteiligte des Sponsors /
 - Kooperationspartner (als eventuelle Autoren zu berücksichtigen)
- Institution (Klinik, Institut, Praxis)
- Inhalt des Forschungsvorhabens / Titel (Methodik, Stich-/Schlagwörter)
- Fachgebiet / Zentrum
- Art der Studie (mono-bzw. multizentrisch)
- Studiendesign (randomisiert, kontrolliert, prospektiv, offen, cross-over etc.)
- Studientyp (Arzneimittelstudien, pharmakokinetische, Therapieoptimierungsstudien, Medizinproduktstudien, Anwendungsbeobachtungen, rein wissenschaftliche, diagnostische epidemiologische Studien, Sonstige)
- Studienteilnehmer (Anzahl, Alter -Minderjährige!, Besonderheiten)
- Hauptzielkriterium (Wirksamkeit, Verträglichkeit)
- geplante Dauer in Monaten
- Votum der Amendments (Ergänzungen, Änderungen des Antrages)
- Meldung über Serious Adverse Events (SAE's) -schwerwiegende Ereignisse / Komplikationen
- Datum des Votums
- Meldung über eventuellen Studienabbruch (mit Datum und Begründung)
- Meldung über Studienende
- Abschlußbericht an die Ethik-Kommission (mit Datum)
- Art der Publikation (Original, Abstract, Letter, Review, Editorial)
- Autoren der Artikel (Antragsteller als Erst-Letzt-Mitautor)
- Anzahl der Publikationen
- Zeitschriftenname
- Impact Factors der Zeitschrift für das Erscheinungsjahr des Artikels
- Dauer bis zur Publikation
- Initiator/en (investigator, sponsor)
- Förderung (industrielle, sonstige)-hier konnte nur die Beantragung von Mitteln registriert werden, da in der Regel keine Meldung über Bewilligung der Mittel an die Ethik-Kommission geht
- Besonderes (Neuformulierungen / Ergänzungen des Antrages, Beantragung von Verlängerungen, Veränderungen des Studienprotokolls)

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.

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 des Antragstellers es sich damals 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.

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 Blutentnahmen, Speichelproben, Abstriche; EKG, EEG; Sonographie, MRT, CT, PET, SPECT. Als invasive Maßnahmen wurden z.B. Endoskopie oder Biopsie gezählt.

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. Anträge von außerhalb des Universitätsklinikums Münster wurden inhaltlich-fachlich entsprechend zugeordnet.

Die folgenden Zentren existieren:

- Zentrum für Anästhesie und Laboratoriumsmedizin
(Anästhesiologie / operative Intensivmedizin, Klinische Chemie, Transfusions-Laboratoriumsmedizin)
- Zentrum für Augenheilkunde und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Augenheilkunde, HNO-Heilkunde, Biomagnetismus, Biosignalanalyse, Phoniatrie / Pädaudiologie)
- Zentrum für Chirurgie
(Allgemeine Chirurgie, Unfall-Hand-Wiederherstellungschirurgie, Thorax-Herz-Gefäßchirurgie)
- Zentrum für Dermatologie
(Allgemeine Dermatologie, Venerologie, Experimentelle Dermatologie)

- Zentrum für Frauenheilkunde, Reproduktionsmedizin und Urologie
(Gynäkologie und Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Urologie)
- Zentrum für Innere Medizin
(Hämatologie / Onkologie, Gastroenterologie / Stoffwechselerkrankungen, Kardiologie / Angiologie,
Nieren-und Hochdruckerkrankungen)
- Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin
(Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Kardiologie, Hämatologie / Onkologie)
- Zentrum für Nervenheilkunde
(Neurologie, Psychiatrie und Psychosomatik / Psychotherapie, Medizinische Psychologie,
experimentelle Epilepsieforschung)
- Zentrum für Strahlenmedizin
(Klinische Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Strahlenbiologie)
- Zentrum für Theorie der Medizin(Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin)

3.1 Die Recherche im Internet

Die systematisch aus den Protokollen der Sitzungen der Ethik-Kommission zur Erstberatung vorgelegten Anträge für das Jahr 1998 wurden nach abgeschlossener tabellarischer Registrierung und Bewertung, einer intensiven Internet-Recherche in einschlägigen Literaturdatenbanken unterzogen.

Ziel war, die Rate der Durchführungen der beantragten Forschungsvorhaben und deren mögliche Veröffentlichung in der Fachliteratur zu ermitteln. Dabei wurde nicht nur das Vorhandensein einer Publikation registriert, sondern auch das Datum, die Art der Veröffentlichung, sowie die Namen der Zeitschriften, deren *Impact Factors*, die Autorenschaft und die Anzahl der Publikationen.

Anschließend erfolgte ein Vergleich der gewonnenen Daten mit den Jahren 1996 und 1997. Die Veröffentlichungen wurden zunächst rein orientierend von August bis November 2007 durch Recherche im Internet bei den großen Literaturdatenbanken wie unter anderem PubMed (Medline) sowie ISI Web of Science auf der ISI web of Knowledge Plattform ermittelt.

Da in den Arbeiten der Vorjahre nicht in der Cochrane Library recherchiert wurde und kaum zusätzliche Ergebnisse zu erwarten waren, wurde diese auch bei dieser Recherche nicht mit einbezogen.

Nach der Vor-Recherche wurde von Februar bis Juni 2007 (Letzter Zugriff am 08.06.07) die Internet-Recherche wiederholt. Zunächst wurde über die Namen der Antragsteller sowie durch Aufgreifen von deutschen und auch englischen Stichworten aus den Titeln gesucht.

Ergänzt wurde die Suche anschließend durch Hinzunahme von Begriffen aus den Prüfplänen und durch kontrollierte Schlagworte Medical Subject Heading, MeSH). Abschließend erfolgte die Erfassung und Dokumentation der Ergebnisse.

Hierbei konnte mehrfach über PubMed auf die Volltexte zugegriffen werden, hingegen wurden im ISI Web of Knowledge die Zitationen angezeigt.

Über die Zentralbibliothek Medizin der WWU Münster konnten die Impact Factors unter <http://www.uni-muenster.de/ZBMed/Zeitschriften/impact> ermittelt werden. Die Impact Factors wurden für die antragsidentisch publizierten Originalartikel für das Jahr der Veröffentlichung ermittelt.

Bei einigen Studienanträgen ergab die Suche in PubMed und ISI Web of Knowledge keine positiven Ergebnisse.

Daraufhin wurde die Recherche in der Internet-Suchmaschine Google Scholar (<http://www.scholar.google.com>) erweitert. Dieses ist eine Dienstleistung der Suchmaschine „Google“ und ein Suchdienst, der speziell der wissenschaftlichen Recherche dient.

Bei dem Hinweis auf hinter dem Forschungsvorhaben stehender Dissertationen und Habilitationen wurde ebenfalls bei der Suche auf Google Scholar zurückgegriffen.

Weiterhin wurde das Register der „International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations“, das IFPMA, bei Studien mit Beteiligung der Pharmazeutischen Industrie durchsucht.

Der Internationale Pharmazeutische Dachverband (IFPMA) hat auf <http://www.ifpma.org/clinicaltrials> seit September 2005 ebenfalls ein Webportal eingerichtet, welches einen einfachen Zugriff auf laufende und bereits abgeschlossene klinische Studien von forschenden Pharmaunternehmen ermöglicht²³.

Wenn auch hier erneut negative Ergebnisse auftraten, wurde außerdem den weiteren Veröffentlichungen der Antragsteller nachgegangen, soweit diese vorhanden waren.

3.2 Aufgeworfene Fragen

Bei der Analyse der Daten wurde deutlich, dass die bereits für das Jahr 1997 nur schemenhaft durchgeführte Analyse der Einflussfaktoren auf die Publikationen einen besonders wichtigen Stellenwert einnahmen. Sie wurden erneut aufgegriffen, durch weitere wichtige Aspekte ergänzt und anschließend einer Auswertung unterzogen.

²³<http://www.wikipedia.org/wiki/klin.Studien>

Bei der Betrachtung der durch die Fachliteratur der Öffentlichkeit zugänglichen Informationen wurde deutlich, dass nur bestimmte „signifikante“ Studien bzw. Ergebnisse repräsentiert wurden.

Hierdurch wurde erstmalig die Frage nach einer gezielten Zurückhaltung von Studienergebnissen durch die Initiatoren aufgeworfen. Diesbezüglich wurde dem Begriff der „publication bias“ eine große Bedeutung zugeschrieben.

4. Die Ergebnisse

Auf zwölf Sitzungen der Ethik-Kommission wurden im Jahr 1998 insgesamt 101 Anträge für Forschungsvorhaben beraten. Bei keinem der Anträge wurde ein negatives Votum erteilt. Einige Anträge wurden auf Wunsch der Sitzungsmitglieder überarbeitet und geändert, um in den darauffolgenden Monaten erneut aufgegriffen zu werden.

Auch diese Anträge wurden nach erfolgreicher Korrektur mit einem positiven Votum versehen. Die drei ausgewerteten Jahre konnten nahezu im Verhältnis 1:1 verglichen werden. Denn mit rund 100 Studien ist das Antragsvolumen der drei Auswertungsjahrgänge gleich hoch. 1996 waren es 99 auszuwertende Studien, im Folgejahr wurden 109 Studien zur Auswertung herangezogen.

Im Folgenden wird erläutert, warum bestimmte Kriterien zur Einteilung der Daten herangezogen wurden. Ihre Bedeutungen und Hintergründe werden geklärt. Anschließend wird näher auf den Stellenwert ausgesuchter Kriterien bezüglich der Auswertung der Studie und folgender Recherche im Internet eingegangen.

4.1 Die Herkunft der Antragsteller/Institutionen

Im ersten Teil der Datenaufnahme wurden die Namen der Hauptantragsteller bzw. die Namen weiterer Antragsteller erfasst. Zur Verbesserung der Recherche wurden weiterhin Beteiligte der Sponsoren und gegebenenfalls deren Kooperationspartner schriftlich festgehalten, da diese später als Autoren ebenfalls in Frage kommen können.

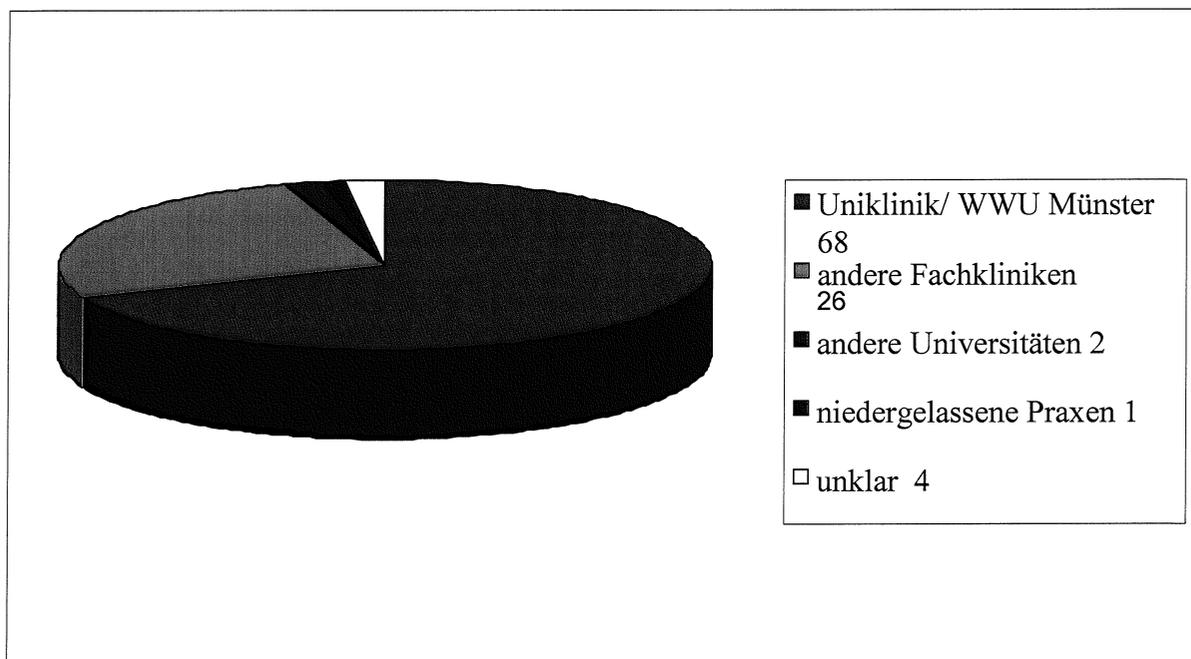
Ferner wurden die Institutionen ermittelt. Das bedeutet, es wurde festgehalten, ob die Anträge jeweils von einer Klinik, einem Institut oder von einer niedergelassenen Praxis gestellt wurden.

Die Anträge, die der Universitätsklinik Münster entstammten, wurden zunächst lediglich unter Uniklinikum Münster registriert, später dann in verschiedene Zentren aufgeteilt.

So zeigte sich, dass 61,76 % (68) der Anträge von der Universitätsklinik der WWU Münster gestellt wurden (siehe Grafik 1).

Insgesamt 26 (25,7%) Anträge stammten von anderen Fachkliniken und Praxen der Umgebung.

Zwei Anträge wurden von anderen Universitätskliniken gestellt. 1998 kam nur ein Antrag aus einer niedergelassenen Praxis. Bei vier Anträgen war die Institution bzw. der Antragsteller unklar.



Grafik 1: Herkunft der Studienanträge – Antragsteller (absolute Zahlen)

Im Vergleich zu den Jahren zuvor konnte auch hier der Anteil der eingereichten Anträge zum überwiegenden Teil der Universitätsklinik Münster zugeordnet werden. 1996 lag der Anteil der WWU mit 69,1% (76) sogar noch etwas höher.

Anschließend erfolgte eine Aufteilung in die verschiedenen medizinischen Disziplinen bzw. Fachgebiete.

Bei der Zuordnung der Institutionen in medizinische Disziplinen bzw. Zentren wurde deutlich, dass mit Abstand die meisten Anträge zur Durchführung von Studien aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik Münster kamen.

Im Jahr 1998 wurden allein durch dieses Zentrum 30,7% (31) Anträge gestellt. Hierunter waren 12 Anträge aus der Poliklinik C (Kardiologie / Angiologie) und jeweils fünf aus der Poliklinik B (Gastroenterologie / Stoffwechselerkrankungen) und aus der Poliklinik A (Hämatologie / Onkologie).

Neun Studien konnten zwar klar dem Zentrum für Innere Medizin zugeordnet werden, jedoch war nicht ersichtlich welche Poliklinik den Antrag gestellt hatte.

Es konnten erneut Parallelen zu den Vorjahren gezogen werden. Im Jahr 1996 wurden 18 Anträge aus dem Zentrum für Innere Medizin der WWU Münster registriert. 1997 waren es 25,5%, bzw. 28 der 109 Studien. Auch in diesen beiden Jahren wurde der Großteil der Studien vom Zentrum für Innere Medizin geleitet.

Ferner konnten 15 Anträge aus dem Zentrum für Anästhesie und Laboratoriumsmedizin ermittelt werden. 86,6% (13) der Anträge wurden zum Bereich Anästhesiologie und operative Intensivmedizin gezählt. Jeweils ein Antrag kam aus der Klinischen Chemie und aus der Transfusionsmedizin.

Der Vergleich zeigte wiederum, dass nahezu die gleiche Anzahl an Studienanträgen aus diesem Zentrum in den Jahren zuvor eingingen.

Erwähnenswert ist ebenfalls, dass zehn der 101 Anträge dem Zentrum für Dermatologie entstammten. Sieben beantragte Studien konnten dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin zugeschrieben werden.

Die übrigen bereits beschriebenen Zentren wurden mit sechs und weniger Anträgen registriert. Insgesamt wurden sieben Anträge als interdisziplinär bezeichnet, da an diesen Studien mehrere Zentren zugleich beteiligt waren.

Auffallend häufig waren das Zentrum für Anästhesie und Laboratoriumsmedizin sowie das Zentrum für Strahlenmedizin an den interdisziplinären Studien beteiligt.

Nachdem die Antragsteller und Institutionen in die Tabelle aufgenommen wurden, folgte eine weitere Registrierung. Unter dem Begriff „Inhalt der Studie“ wurden die Protokolle der Sitzungen durchgesehen. Hierbei sollten vor allem Stich- und Schlagwörter, die den Schriftstücken zu entnehmen waren, aufgenommen werden.

Diese Registrierung sollte die Recherche in den einschlägigen Datenbanken erleichtern und zu treffsicheren Ergebnissen führen.

4.2 Die Art der Studien

Im nächsten Abschnitt der Datenanalyse erfolgte die Registrierung der Art der Studien.

Hierbei wurde eine Aufteilung in mono- bzw. multizentrische Studien vorgenommen. Monozentrische Studien werden nur an einer einzelnen Institution durchgeführt. Sie sind weniger aufwendig, jedoch müssen ihre Ergebnisse vor dem Hintergrund eventueller Besonderheiten der jeweiligen Institution bewertet werden.

Als multizentrische Studien werden die Studien bezeichnet, die einen Sitz des Forschungsleiters (Leiter der klinischen Prüfung, „principal investigator“) und die jeweiligen örtlichen Stellen mit den dortigen Projektleitern aufweisen. Diese Studien werden national oder international durchgeführt. Multizentrisch angelegte Studien sind geeignet, um den Einfluss von lokalen Faktoren auf das Studienergebnis zu bewerten und möglichst gering zu halten²⁴.

1998 wurden 50,5% (51) der beantragten Studien monozentrisch und 48,5% (49) der 101 Anträge multizentrisch angelegt. Eine Studie wurde zunächst als monozentrisch beantragt, später durch die Hinzunahme weiterer Stellen multizentrisch abgeschlossen.

Bei der Auswertung fiel auf, dass insbesondere Arzneimittelstudien einen multizentrischen Charakter aufwiesen. 62,1% (36) der insgesamt 58 registrierten Arzneimittelstudien wurden als multizentrisch beantragt.

Hier konnten erneut Parallelen zum Jahr 1997 gezogen werden. Denn auch im Vorjahr lag der Anteil der multizentrischen Studien mit 58,8% (40) auffallend hoch. Für das Jahr 1996 lagen hierzu keine Ergebnisse vor.

Bei der Beratung von Multizenterstudien treten sehr häufig Unstimmigkeiten auf. Hier fordert das Berufsrecht eine Beratung jedes einzelnen (teilnehmenden) Zentrums. Das bedeutet, eine Beratung des jeweils verantwortlichen Arztes vor Ort. Das MPG gibt sich allerdings mit dem positiven Votum für die zentrale Forschungsstelle in der BRD zufrieden.

Häufig kommt es hierbei zu dem Problem, dass die beteiligten Ärzte die Vorgaben ihrer zuständigen Ethik-Kommission beachten möchten. So werden die Anträge meist daraufhin verändert und dementsprechend gekennzeichnet. Dieses erklärt warum, zum Teil mehrere verschiedene Versionen z. B. der Patientenaufklärung existieren.

Alle Versionen müssen bei jeder eventuellen Prüfplanänderung aktualisiert und gegebenenfalls geändert werden. Dieses bedeutet häufig eine Verzögerung der Durchführung des Forschungsvorhabens und einen beachtlicher Verwaltungsaufwand²⁵.

²⁴Laufs, Uhlenbrock (1999)Handbuch des Arztrechts, Beck'sche Verlagsbuchhandlung, München, 2.Aufl.

²⁵Deutsch, Erwin, Lippert, Hans-Dieter (1998)Ethik-Kommission und klinische Prüfung, Berlin

Ein erneuter Vergleich der drei Jahre zeigte, dass jeweils mehr monozentrisch angelegte Studien beantragt wurden. 1996 waren es sogar 63%, 1997 lag der Anteil bei knapp 51%.

4.3 Das Design der Studien

Das Studiendesign entscheidet wesentlich darüber, wie aussagekräftig die Ergebnisse bzw. die Daten sind. Folgende Begriffe wurden für die Beschreibung der Studien verwendet: doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, aktiv kontrolliert, prospektiv, „cross over“ und offen.

Zunächst der Begriff „Doppelblind“. Bei einer Einfachblindstudie weiß nur der Patient nicht, welche Behandlung er bekommt. Zusätzlich ist häufig aber auch wichtig, dass auch der behandelnde Arzt nicht weiß, welcher Patient mit welchem Medikament behandelt wird.

Der Versuchsleiter erhebt lediglich die Daten, ohne zu wissen, wer eine wirksame Substanz erhält. Dieses wird dann als „doppelblinde Studie“ bezeichnet.

Insgesamt 25 der 101 Studien wurden 1998 als doppelblinde Studien angelegt. Weiterhin wurde in 55 der durchgeführten Studien eine Randomisierung durchgeführt. Hierbei erfolgt die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip.

Der Zweck ist zum einen den Einfluss des Untersuchers auf die Behandlung und die Studienergebnisse auszuschließen, zum anderen eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und nicht bekannten Einflussfaktoren auf alle Gruppen sicherzustellen.

Alle randomisierten Studien sind auch kontrollierte Studien. Unter einer kontrollierten Studie versteht man den Vergleich der Ergebnisse in der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe. Hierbei spricht man zum einen von placebokontrollierten Studien, bei denen zum Vergleich eine Patientengruppe den Wirkstoff erhält, die andere Gruppe ein Scheinmedikament verabreicht bekommt, welches keinen Wirkstoff enthält. Dieses Design wiesen elf Anträge auf.

Zum anderen gibt es aktiv kontrollierte Studien. Hier erhält eine Patientengruppe den zu testenden neuen Wirkstoff, die andere ein etabliertes Medikament, wobei Wirkung und Verträglichkeit miteinander verglichen werden sollen. Dieses Design wurde in nur drei Studien verwendet.

Weiterhin wiesen 21,7% (22) Studien prospektiven Charakter auf. Bei einer prospektiv durchgeführten Studie dehnt sich die Erfassung der Daten und Ergebnisse in die Zukunft aus. Meistens handelt es sich hierbei um eine Längsschnitterfassung, bei der dieselben Personen mehrmals in bereits vorher festgelegten Abständen befragt und gegebenenfalls untersucht werden.

Der Begriff „cross over“ kennzeichnet eine weitere Versuchsanordnung. Diese dient dem Ausschließen von falschen Effekten bei medizinischen Studien. Hierbei werden die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt. Der eine Teil unterzieht sich zunächst für einen bestimmten Zeitraum der Therapie A und anschließend einer Therapie B, der andere Teil bekommt die beiden Therapien genau in der entgegengesetzten Reihenfolge.

Insgesamt 45,5% (46) der Studien wurden als offene Studien beantragt. Es war zu erkennen, dass in 82 Forschungsvorhaben mehrere Arten von Studiendesign angewendet wurden.

Rein offene oder reine randomisierte Studien gab es dem zu Folge nur 18,8% (19). In zwölf Studien war das Studiendesign nicht ermittelbar.

4.4 Die Studientypen

In einer klinischen Studie wird der Einfluss einer medizinischen Behandlung auf eine Krankheit in einem kontrollierten, experimentellen Umfeld erforscht.

Die Einteilung der Studientypen erfolgte nach den Angaben der Antragsteller, die den Anträgen zu entnehmen waren.

Die häufigste Form der klinischen Studie ist die Prüfung von Arzneimitteln (einschließlich Anwendungsbeobachtung (6), Therapieoptimierungsstudien (2) und pharmakokinetischen Studien (10)), die im Rahmen der Zulassung neuer Medikamente durchgeführt wird.

Klinische Studien (auch Arzneimittelstudien oder klinische Prüfung) werden durchgeführt um festzustellen, ob ein Medikament oder eine Behandlungsmethode verträglich und wirksam ist.

Dabei wird unterschieden zwischen Studien, die vor der Zulassung des Medikamentes durchgeführt werden (Phase I bis III) und Studien, die nach der Zulassung stattfinden (Phase IV), wobei die Phasen folgendermaßen eingeteilt werden:

Phase I: pharmakologisch; Verträglichkeitsprüfung

Phase II: Verträglichkeitsprüfung; Dosisfindung; Wirksamkeitsprüfung

Phase III: Wirksamkeitsprüfung; Verträglichkeitsprüfung auch in Subpopulationen

Phase IV: Langzeitverträglichkeit; therapeutische Effizienz; Produktoptimierung²⁶.

²⁶<http://www.bah-bonn.de> (letzter Zugriff: 20.01.2008)

Die Einordnung zu einem bestimmten Studientyp orientierte sich an den durch die Antragsteller gemachten Unterlagen, unter Berücksichtigung heutiger Kriterien.

Insgesamt wurden 57,4% (58) Anträge zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln aus den Protokollen ermittelt (siehe Grafik 2). Bei Arzneimittelstudien, die mehrere Phasen umfassten, wurde nur die früheste Phase berücksichtigt.

Die Prüfung dieser Studien unterliegt dem Arzneimittelgesetz (AMG). Es dient als gesetzliche Grundlage für den „Schutz der Gesundheit der Bevölkerung besonders durch die hohen Anforderungen an die Sorgfalt im Umgang mit Arzneimittel durch die Pharmaindustrie, Apotheker und Ärzte“. Dies betrifft vor allem die Belange, Herstellung, Inverkehrbringung, Prüfung, Verschreibung, Aufklärung und Abgabe von Arzneimitteln.

Verstöße gegen das AMG werden teils als Ordnungswidrigkeiten, teils als Straftaten geahndet (siehe §§ 95 ff.). Die Einhaltung gesetzlicher Regelungen garantiert die Qualität der Studiendurchführung und sichert den Schutz der Patienten²⁷.

Von den 58 Arzneimittelstudien konnten 8,6% (5) der Phase I (ohne Pharmakokinetik), 25,9% (15) der Phase II, 32,7% (19) der Phase III (ohne Therapieoptimierung) und insgesamt 43,1% (25) der Phase IV (ohne Anwendungsbeobachtung) zugeordnet werden. 21 (36,2%) der 58 Arzneimittelstudien wurden als randomisierte, doppelblinde und zum Teil als placebo-kontrollierte Studien durchgeführt.

Auch für Medizinprodukte (z.B. Herzkatheter) werden klinische Prüfungen durchgeführt. Bei dieser Registrierung unterlagen drei Studien dem Medizinproduktegesetz (MPG). Im Vergleich dazu waren es 1997 fast 7% der Studien. Für das Jahr 1996 wurden dazu keine Angaben gemacht. Zweck dieses Gesetzes ist es, den „Verkehr mit medizinischen Produkten zu regeln und dadurch für die Sicherheit und Eignung der Produkte sowie für die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten und Anwender“ zu sorgen.

„Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbundenen Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe oder andere Gegenstände, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen bestimmt sind“ (§3 MPG)²⁸.

²⁷Hasskarl, Horst, Kleinsorge, Hellmuth (1979)Arzneimittelprüfung, Arzneimittelrecht. Nationale und internationale Bestimmungen und Empfehlungen, Fischer Verlag, Stuttgart, 2. Aufl.

²⁸Gärtner, Armin (2008)Medizinproduktegesetzgebung und Regelwerk, Band 1 der Reihe Medizinproduktesicherheit, TUEV Media Verlag

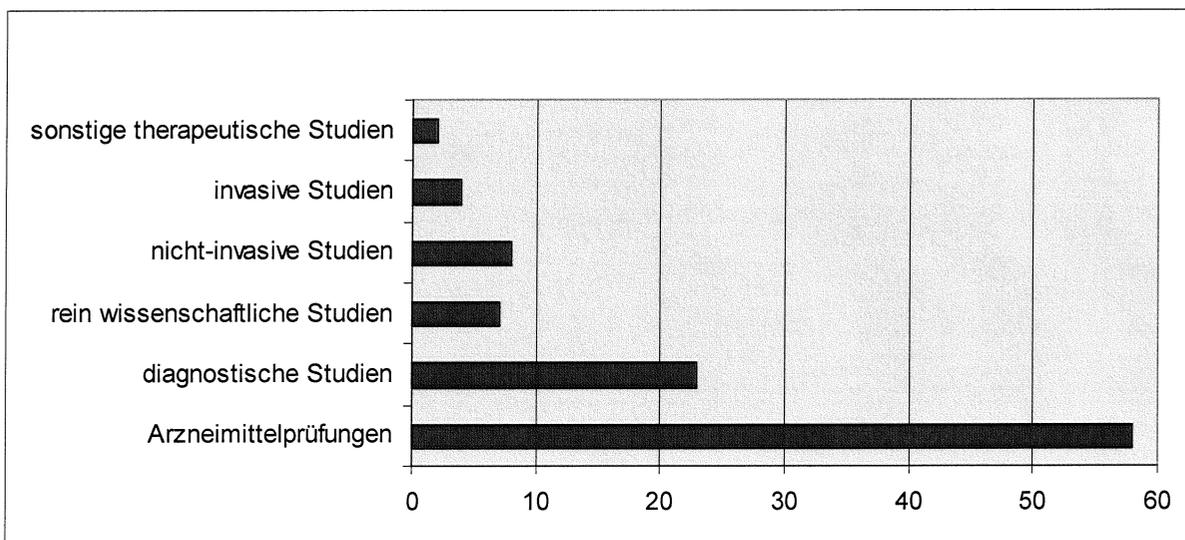
Hatte das Ergebnis einer klinisch-diagnostischen Studie für den Patienten bzw. Probanden diagnostische, therapeutische oder prophylaktische Auswirkungen, wurde der Schwerpunkt bei der Diagnostik und nicht bei der Wissenschaft gesehen. Lag der Schwerpunkt hingegen bei der Wissenschaft wurden diese Studien dem zu Folge als wissenschaftliche Studie betitelt. 22,7% (23) der 101 Studien wiesen diagnostischen Charakter auf.

Im Vergleich dazu lag der Anteil 1996 bei 31%, hingegen 1997 lediglich bei 15%. Rein wissenschaftliche Studien konnten insgesamt mit 6,9% (7) registriert werden.

Einige Studien bestanden zum Teil aus einem nicht-invasiven (z.B. EKG, EEG, MRT, CT, Abstrich, Speichelprobe) und einem invasiven Teil (z.B. Endoskopie, Biopsie etc.).

Diese Studien wurden der invasiven Diagnostik zugeordnet. Insgesamt konnten acht Studien der nicht-invasiven klinischen Diagnostik und vier Studien der invasiven Diagnostik zugeteilt werden. Der Anteil der operativ-therapeutischen Studien lag für das registrierte Jahr bei 0 %.

Weiterhin konnten zwei Studien dem Studientyp „sonstige therapeutische Studien“ zugeordnet werden.



Grafik 2: Anzahl der Studientypen (absolute Zahlen)

Da auch bereits in den Jahren zuvor sehr deutlich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln eine große Bedeutung zukam und auch hier der Großteil der Studien dem AMG unterlagen (1996 unterlagen 57% der Studien dem AMG, 1997 waren es sogar 62%) soll im Folgenden kurz auf das Verfahren der klinischen Prüfung von Arzneimitteln eingegangen werden:

Die gängigste Form der klinischen Studie, die klinische Prüfung von Arzneimitteln, ist eine am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen (§4, Absatz 23 AMG)²⁹.

Im Rahmen der Entwicklung eines neuen Therapieansatzes stellen die klinischen Studien (oder klinischen Prüfungen) den letzten Schritt in der Entwicklung dar. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der Pharmaforschung. In der Praxis geht es dabei meistens um die Verträglichkeit (Tolerability) und/oder medizinische Wirksamkeit (Efficacy) von Medikamenten³⁰.

Wenn ein neuer Wirkstoff Erfolg versprechend für den Einsatz bei einer derzeit noch nicht optimal behandelbaren Erkrankung erscheint, planen Unternehmen häufig die breitere Anwendung im Rahmen einer klinischen Prüfung. Die weitere Entwicklung dieser Substanz ist abhängig von der Wirkung und Verträglichkeit, die sich durch die Prüfung zeigen soll. Initiatoren dieser Studien sind sehr häufig die Sponsoren, das bedeutet, das Unternehmen, welches das Forschungsvorgaben finanziert.

Im Allgemeinen wird der überwiegende Teil der Arzneimittelstudien durch die Pharmaindustrie gefördert³¹. Weitere Details dazu im Abschnitt „Initiatoren“ bzw. „Förderung“. Die Studien werden in der Regel wie folgt organisiert:

Das für die klinische Prüfung verantwortliche Unternehmen legt den Leiter der Prüfung fest und rekrutiert gegebenenfalls weitere teilnehmende Zentren. Die notwendigen Daten werden zusammengestellt. Ein Studienprogramm wird erstellt und die grobe Abfolge des Vorhabens (z.B. Anzahl der Probanden, Dauer der Prüfung etc.) festgelegt. Diese Unterlagen werden zur Begutachtung der zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt.

Um die Prüfung durchführen zu können, bedarf es der Zustimmung dieser Kommission. Häufig werden anschließend auf Drängen der Sitzungsmitglieder Protokolle überarbeitet, verändert oder gar Vorhaben gestrichen oder hinzugefügt. Anträge werden gelegentlich mit Auflagen versehen, die dann in Form eines Amendments (siehe unten) umgesetzt werden.

²⁹<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

³⁰Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (1987)In: Bundesanzeiger 243 vom 09.12.1987

³¹Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (1987)In: Bundesanzeiger 243 vom 09.12.1987

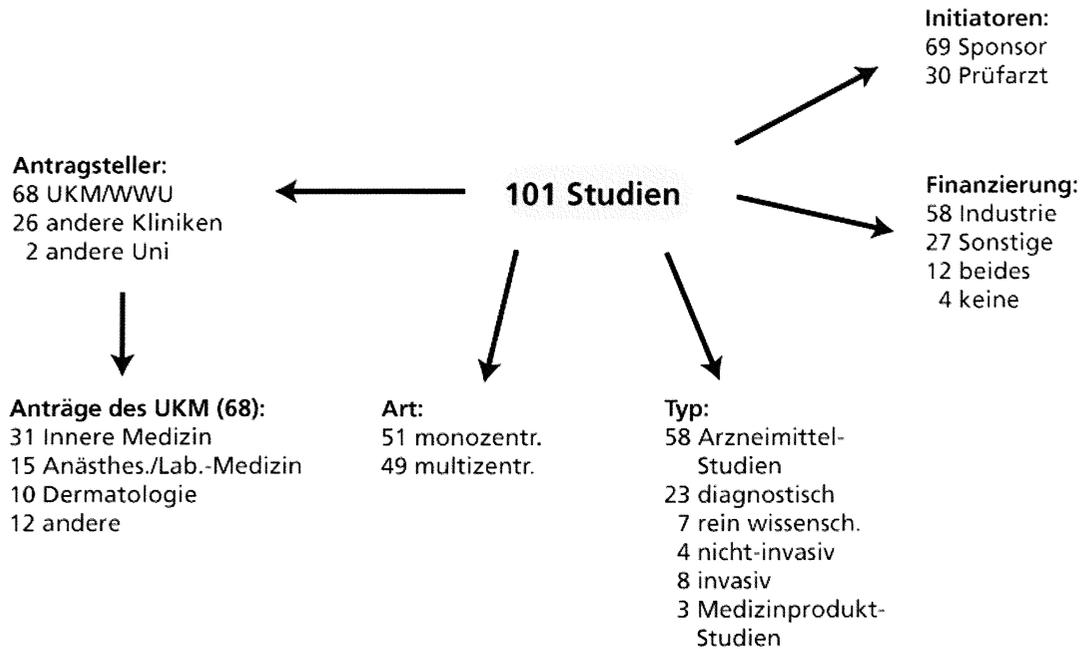
Nach Beratung aller beteiligten Prüferärzte, insbesondere bei Multizenterstudien durch die jeweils zuständigen Ethik-Kommission und Erteilung der Voten und nach der Genehmigung durch die Behörden, kann die klinische Prüfung einige Wochen danach beginnen³².

Folgende Dokumente sind bei Planung und Durchführung klinischer Studien zu beachten:

- Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
- Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). Aktuell ist die 14. Novelle des AMG in Kraft. Mit der Novellierung durch das Zwölfte Gesetz zur Änderung des AMG vom 30. Juli 2004 wurde u. a. die Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt (§§ 40 – 42a AMG)³³.

³²Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (1987)In: Bundesanzeiger 243 vom 09.12.1987

³³<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)



Grafik 3: Die Ergebnisse in absoluten Zahlen

4.5 Die Studienteilnehmer

Vor der Durchführung einer klinischen Studie an Menschen verlangt die Ethik-Kommission den Sinn und Zweck der Studie, die Chancen und Risiken, sowie Angaben über derzeitige Therapiemöglichkeiten und die Besonderheiten der Studie in Aufklärungsbögen schriftlich niederzulegen.

Weiterhin sind potentielle Nebenwirkungen auch der zum Vergleich verwendeten Arzneimittel entsprechend aufzuführen und in einer dem Patienten bzw. Probanden verständlichen Sprache darzustellen.

Desweiteren gilt als entscheidende Bedingung für die Zulässigkeit der Durchführung eines wissenschaftlich, rechtlich und ethisch einwandfreien Vorhabens die nach angemessener Unterrichtung freiwillig erteilte und jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die Person widerrufbare Zustimmung des Probanden, der sogenannte „informed consent“. Durch die beratende Ethik-Kommission ist vor Aufnahme der Studien sicherzustellen, dass diese Einwilligung rechtswirksam erteilt wurde³⁴.

³⁴ICH Harmonised Tripartite Guidelines Topic E 6. Note for Guidance on Good Clinical Practise CPMP/ICH/135/95; MBO-Ä 1997. In: Deutsches Ärzteblatt 1997,41, A-A-2730

Bei der Registrierung der Studienteilnehmer fiel auf, dass häufig das Wort „Proband“ betont wurde. Hiermit soll klargestellt werden, dass die betreffende Person durch den Arzt nicht behandelt, sondern zu Studienzwecken herangezogen werden soll.

Dies ist im Verhältnis zum Gesunden bei der Erprobung von Therapeutika immer der Fall, und zwar schon deshalb, weil bei ihm keine Veranlassung besteht, ihn zu therapieren. Was den Kranken angeht, so kommt es darauf an, ob der Arzt mit der von ihm in einem Behandlungsvertrag geforderten objektiven Heilungstendenz tätig wird³⁵.

Die geringste Anzahl an Teilnehmern (Patienten und Probanden) betrug fünf, die höchste geplante Anzahl 3200. Bei unklaren Angaben über die Teilnehmerzahl wurde die geringere Anzahl angenommen. Im Durchschnitt nahmen 184 Patienten bzw. Probanden (Mittelwert) an einer Studie teil.

Häufig gab es Besonderheiten oder Einschränkungen bei der Rekrutierung der Teilnehmer. Die Rekrutierung beginnt in der Regel mit der Screening- Phase, in der demographische Werte, wie z. B. Alter, Geschlecht oder Gewicht der potentiellen Kandidaten erhoben werden. Erfüllt ein Kandidat die Einschlusskriterien, wird er bzw. sie nach Zustimmung in die Studie aufgenommen.

In drei Studien wurden lediglich Frauen rekrutiert, in fünf Studien nur männliche Probanden. Insgesamt waren an 14,8% (15) der Studien Minderjährige als Teilnehmer zugelassen.

Von Minderjährigen wird gesprochen, wenn „die teilnehmenden Patienten bzw. Probanden Kinder und Jugendliche unter 21 Jahren sind“.

Studien an Minderjährigen sind nach §40 Abs. 4 Nr.1 AMG nur zulässig, wenn es um „die Prüfung von Arzneimitteln zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten geht“³⁶. Daraus ist herzuleiten, dass Arzneimittelprüfungen an gesunden Minderjährigen zur Erprobung von Therapeutika gesetzlich verboten sind.

1997 betrug der Anteil der Studien mit minderjährigen Teilnehmern 19,1% (21). Für 1996 liegen keine Daten vor.

³⁵Laufs, Uhlenbrock (1999)Handbuch des Arztrechts, Beck'sche Verlagsbuchhandlung. München, 2.Aufl.

³⁶<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

Für das Jahr 1998 ließen sich die Studien wie folgt aufteilen:

Bei 53,3% (8) der an Minderjährigen durchgeführten Studien handelt es sich um nicht-invasive diagnostische Studien. 26,6% (4) Studien wurden zu rein wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt. 20% (3) der insgesamt 15 Studien an Minderjährigen unterlagen dem Medizinproduktegesetz.

Studien an minderjährigen Personen wird bei der Beratung durch die zuständige Kommission ein besonderes Augenmerk zugeschrieben. Dieses gilt auch für Menschen, die krankheitsbedingt für eine bestimmte Zeit oder gar dauerhaft nicht einwilligungsfähig sind. Das AMG erlaubt hier nur „eine klinische Prüfung, wenn ein Nutzen für den Betroffenen erwartet werden kann“. Forschungsprojekte ohne möglichen Nutzen für die betroffene Person, z.B. zur Gewinnung von Grundlagenwissen, gelten in der BRD als gesetzlich nicht zulässig.

Bei der Beratung und Entscheidung von „pädiatrischen“ Studien stützt sich die Ethik-Kommission fast regelmäßig auf die Vorgaben der zentralen Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer, die 2004 einen „Ethischen Rahmen der medizinischen Forschung mit Minderjährigen“ unter „Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin“ vorlegte.

Bei der Auswertung der dokumentierten Daten fiel auf, dass in 59,4% (60) der 101 Studien nur Probanden bzw. Patienten rekrutiert wurden, die älter als 18 Jahre waren. Zum Teil gab es Studien, bei denen nur Schwangere, Latexallergiker oder auch nur Geschwisterpaare eingeschlossen wurden.

Eine Studie stach besonders hervor, denn hier wurden keine Menschen rekrutiert, sondern lediglich medizinische Präparate.

4.6 Studiendauer (in Monaten)

Zunächst erfolgt vor der Antragsstellung an die Ethik-Kommission die Festlegung eines Studienprogramms mit Zielrichtung und grober Planung der Abfolge. Hier sollte auch die voraussichtliche Dauer des Vorhabens festgelegt werden.

In den analysierten Daten lag die minimale Studiendauer bei drei Tagen (hierbei handelte es sich um eine diagnostische Studie aus dem Bereich der Dermatologie). Die längste beantragte Studie wurde mit einer voraussichtlichen Dauer von 84 Monaten festgelegt.

Nach bereits 10 Monaten wurde hier eine Verlängerung um weitere sechs Monate beantragt, dem folgte nach 1,5 Jahren ein erneuter Antrag auf Verlängerung um sechs Monate.

Eine Studiendauer von mehr als fünf Jahren wurde für vier Studien angegeben. Die Dauer der beantragten und mit einem positiven Votum versehenen Studien betrug im Durchschnitt 16,3 Monate (Mittelwert).

In drei Studien wurde zusätzlich eine Nachbeobachtungszeit (2-24 Monate) festgelegt. Ein weiteres Vorhaben wurde zunächst für 60 Monate geplant. Nach Ablauf dieser Zeit beantragte man eine Erweiterung und eine Verlängerung des Projektes, gleichzeitig wurden vorläufige Ergebnisse präsentiert. Ein Antrag wies keine zeitliche Limitierung auf.

4.7 Votum der Amendments

In der englischsprachigen Rechtsterminologie bezeichnet der Begriff „*Amendments*“ eine Gesetzesänderung oder nachträglichen Gesetzesanhang.

In klinischen Prüfungen spricht man von *Amendments*, wenn es sich um Ergänzungen oder Änderungen in einem bereits laufenden Forschungsvorhaben handelt. [Für diese Antragsänderungen z.B. die Nachmeldung eines Prüfzentrums gelten die Bestimmungen der GCP-Verordnung, hier speziell § 10. Dieses ist eine „Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“] (siehe hierzu S.20).

Der englische Begriff Good Clinical Practice (GCP) (deutsch: „Gute klinische Praxis“) bezeichnet international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien. Dabei steht der Schutz der Studienteilnehmer und deren informierte Einwilligung sowie die Qualität der Studienergebnisse im Mittelpunkt.

GCP ist Teil der GxP genannten Richtlinien für „gute Arbeitspraxis“ in der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln (GxP bezeichnet zusammenfassend alle Richtlinien für "gute Arbeitspraxis", welche insbesondere in der Medizin, der Pharmazie und der pharmazeutischen Chemie Bedeutung haben)³⁷.

Der Sponsor, meist der Auftragsgeber, sowie auch der Projektleiter (je nachdem, wer den ursprünglichen Antrag gestellt hat), hat die Pflicht bei der zuständigen Ethik-Kommission das *Amendment* zur Beratung vorzulegen. Die Änderung bzw. Neuauflage des Prüfplans wird als „substantial *Amendment*“ bezeichnet.

³⁷<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

Bei der Datenauswertung wurde nicht nur die Anzahl erfasst sondern auch das Datum der dazu erteilten Voten. Die Erfassung diente der Berechnung des Zeitraums von der Erteilung des Votums bis zur Publikation auf die später eingegangen werden soll.

Die Auszählung ergab, dass bei 21 von 101 Studien ein *Amendment* registriert werden konnte. Einige Studien wiesen sogar mehrere auf, bei einer Studie konnten insgesamt sechs registriert werden. Bei drei Studien kam es nach erteiltem Votum zur Änderung des Titels des Forschungsvorhabens. Bei weiteren zwei bereits begonnenen Studien wechselte der Versuchsleiter. Häufig gab es Ergänzungen zu den ursprünglichen Anträgen. Verlängerungen der Studiendauer wurden bei insgesamt sechs Studien beantragt. Auch die Rekrutierung weiterer Studienteilnehmer konnte unter den *Amendments* registriert werden.

4.8 SAEs (Serious Adverse Events)

Von Serious Adverse Events spricht man, wenn innerhalb einer klinischen Prüfung unerwartete schwerwiegende Ereignisse bzw. Komplikationen auftreten.

Laut GCP-Verordnung und deutschem Arzneimittelgesetz gelten alle unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, die:

- den Tod eines Probanden zur Folge haben oder unmittelbar lebensbedrohend sind
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen
- eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben.

Tritt ein SAE auf, muss der Prüfarzt innerhalb von 24 Stunden den Sponsor der Studie benachrichtigen. Besteht der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz oder dem Prüfverfahren, ist der Sponsor der Studie verpflichtet, alle zuständigen Gesundheitsbehörden und alle beteiligten Ethik-Kommissionen zu informieren sowie die für die Pharmakovigilanz zuständige Abteilung des entsprechenden Herstellers und das Unternehmen, welches die Patientenversicherung für diese spezielle Studie abgeschlossen hat, von dem SAE in Kenntnis zu setzen. Darüber hinaus schreibt die GCP-Verordnung auch eine ausführliche Dokumentation des SAE vor³⁸.

³⁸Stapff, Manfred (2007) Arzneimittelstudien. Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen speziell für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München

Bei der Registrierung erfolgte lediglich die Erfassung der Anzahl der gemeldeten SAEs. Einzelheiten der Ereignisse wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt traten bei zehn der 101 Studien unerwartete, schwerwiegende Ereignisse auf. Zwei Studien konnten jeweils mit neun SAEs (9,9%) registriert werden. Daraufhin wurde bei einer von den beiden Studien das Studienprotokoll mehrfach geändert. Insgesamt konnten hier vier *Amendments* ermittelt werden. Die andere Studie wurde entsprechend dem Antrag der Erstberatung durchgeführt und publiziert.

Eine weitere Studie wies das Auftreten von zehn SAEs auf. Sie wurde trotzdem fortgesetzt, in der geplanten Zeit beendet und daraufhin publiziert.

Ein Vergleich dieses Kriteriums mit den Jahren 1996 und 1997 erschien nicht als sinnvoll.

Der Schwerpunkt lag hier besonders darauf kausale Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Komplikationen und zum einem der zeitlichen Verzögerung des Projektes zum anderen auch zum Abbruch einer Studie zu erfassen. Dazu konnte folgendes ermittelt werden: Zum einen wurde nur eine Studie aufgrund des Auftretens von Komplikationen vier Monate nach Erhalt des positiven Votums abgebrochen. Das zeigt, dass begonnene Studien, trotz auftretender schwerwiegender Ereignisse nahezu nie vorzeitig beendet werden. Siehe dazu auch Abschnitt „Studienabbrüche“.

Weiterhin lässt sich feststellen, dass es bei 30% (3) der Studien durch aufgetretene Komplikationen zu einer zeitlichen Verzögerung des Projektes kam. Diese Aussage muss allerdings als nicht eindeutig angesehen werden, denn ob der Grund für die zeitliche Verzögerung die aufgetretenen Ereignisse waren, ist unklar.

Bemerkenswert ist ebenfalls, dass bei 80% (8) der zehn registrierten Studien klinische Prüfungen von Arzneimitteln durchgeführt wurden. Die übrigen zwei Studien unterlagen dem Medizinproduktegesetz. Bei anderen Studientypen wie z.B. operativ-therapeutischen oder rein wissenschaftlichen Studien konnten keine unerwünschten Ereignisse gelistet werden.

4.9 Studienabbrüche

Ein weiteres Kriterium zur vollständigen Erfassung der Daten ist die Registrierung der Anzahl der abgebrochenen oder nach Erhalt des Votums nicht begonnenen Studien, wobei in der Regel nicht bekannt war, ob die beantragten Studien direkt nach Erteilung des Votums begonnen wurden oder das Projekt eingestellt wurde.

Hierbei wurde unter anderem das Datum des stattgefundenen Abbruchs dokumentiert. Laut AMG § 40 „darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels beim Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind“.

Daraus folgt, dass ein Patient aus der laufenden Studie genommen werden muss, wenn dieses aus medizinischen Gründen sinnvoll und notwendig erscheint. In der Regel kommen aufgetretene, unerwartete Nebenwirkungen, Nicht-Wirksamkeit oder pathologische Laborwerte dafür in Betracht. Sollten sich derartige Fälle häufen, muss die Studie abgebrochen werden. Informationen, die die teilnehmenden Probanden vor Beginn der Studie erhalten, müssen ausdrücklich auf mögliche Situationen dieser Art hinweisen.

Dieses Vorgehen wird auch durch die Deklaration von Helsinki durch den Weltärztebund in der Revision von Edinburgh aus dem Jahr 2000 gestützt. Dort heißt es „Ärzte müssen den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Risiko den möglichen Nutzen übersteigt“³⁹.

Zum Teil kommt es auch vor, dass ein Studienabbruch stattfindet, weil Sponsoren nicht mehr vorhanden sind, da sie Konkurs angemeldet haben oder durch Fusionen mit anderen Firmen nicht mehr existieren.

Laut eines Artikels des Deutschen Ärzteblattes 2004 dürfen „Klauseln in Verträgen, in denen den Sponsoren zugestanden wird, die Studie aus beliebigen Gründen abbrechen zu können, die zuständigen Ethik-Kommissionen prinzipiell nicht mehr zustimmen“. „Dieser Vorbehalt gilt auch für Studienprotokolle und Patienteninformationen“⁴⁰.

Die Auszählung für das Jahr 1998 ergab, dass insgesamt 2,9% (3) Studien nach Erhalt des Votums und Beginn der klinischen Prüfung abgebrochen wurden.

Eine Studie wurde vierzehn Monate nach Beginn aufgrund von unzureichender Patientenrekrutierung abgebrochen. Trotz Veränderung des Prüfprotokolls (*Amendment*) und Inseraten in Tageszeitungen wurden zu wenig Studienteilnehmer rekrutiert und daraufhin die Studie abgebrochen. Bei einer zu geringen Teilnehmerzahl ist es häufig nicht möglich signifikante Unterschiede aufzuzeigen.

³⁹Taupitz, J.(2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung, Deutsches Ärzteblatt 2001, 98, A2413-A2420

⁴⁰<http://www.aerzteblatt.de/archiv/artikel> (letzter Zugriff: 03.02.2008)

Eine weitere Studie, bereits erwähnt im Abschnitt „SAEs“, wurde aufgrund von gehäuften Auftreten schwerwiegender Ereignisse vorzeitig beendet.

Für zwei weitere Studien wurde ein vorzeitiger Abbruch gemeldet. Die Gründe dafür blieben allerdings unklar.

Rein spekulativ wird hier angenommen, dass die Finanzierung durch den Sponsor nach zu langer Rekrutierungsphase eingestellt wurde oder die Zwischenauswertung bereits Unterschiede bzw. Tendenzen erkennbar machen ließ.

Im Vergleich zu den Vorjahren waren nahezu gleiche Ergebnisse ersichtlich. Im Jahr 1996 wurden 4% der begonnenen Studien vorzeitig beendet, 1997 waren es ebenfalls 4%.

4.10 Die Initiatoren der Studien (sponsor/ investigator)

Besonders bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln sind die Initiatoren häufig auch die Sponsoren des Forschungsvorhabens.

Der Sponsor ist eine „natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt“. „Er trägt die Verantwortung für die Qualitätssicherung und –kontrolle“ (Richtlinie 2001/20/EG)⁴¹.

Ein Sponsor kann seine prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben ganz oder auch nur zum Teil einem sogenannten Auftragsforschungsinstitut übertragen.

Trotzdem bleibt die Gesamtverantwortung beim Sponsor. Er trifft die Entscheidung, eine Studie durchzuführen und leitet die entsprechenden formalen Schritte zur Initiierung ein.

Unter anderem trägt er die Verantwortung für:

- die Finanzierung der Studie (nicht notwendigerweise die Finanzierung selbst)
- die Auswahl der Prüfer / Prüfzentren
- Vertragliche Absicherung mit allen Beteiligten
- Anträge bei der zuständigen Ethik-Kommission und Behörden
- Abschluss einer Versicherung für den Prüfer zum Schutz vor rechtlichen oder finanziellen Forderungen aus der klinischen Prüfung
- gegebenenfalls Regelung einer finanziellen Entschädigung für die Prüfteilnehmer
- Information zum Prüfpräparat

⁴¹<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

- Herstellung, Verpackung und Kennzeichnung der Prüfpräparate
- Ständige Bewertung der Sicherheit der verwendeten Präparate
- Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Als weitere Aufgaben werden die „Überwachung des Fortganges der klinischen Prüfung, sowie Sicherstellung, dass diese gemäß Prüfplan, Standardarbeitsanweisungen sowie geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird“ angesehen (Richtlinie 2001/20/EG)⁴². Dem Sponsor kommt dem zu Folge nicht nur eine finanzielle, sondern auch eine Verantwortung tragende Rolle zu.

Einem Artikel aus dem Deutschen Ärzteblatt von 2004 hingegen zufolge, spricht man von „Investigator sponsored Trial“(IST), wenn es sich um eine Studie handelt, „bei der die Initiative von einem Prüfarzt ausgeht“. Unabhängig von der Finanzierung einer solchen Prüfung „liegt die Sponsorenschaft hierfür bei dem Prüfarzt bzw. Institut, dem er angehört“. Genauer gesagt bedeutet dieses, dass „der Prüfarzt die Verantwortung für die Initiierung, das Management und/oder die Finanzierung einer mono- oder multizentrisch angelegten Studie wahrnimmt“⁴³.

Diese Art von Prüfung wird häufig auch als „Investigator Initiated Trial“, kurz auch IIT genannt, bezeichnet.

Desweiteren gibt es Studien, bei denen der Sponsor gleichzeitig auch den Prüfarzt darstellt. Häufig ist es eine Person, die alleine oder zusammen mit anderen die klinische Prüfung sowohl initiiert wie auch durchführt. Zu den Pflichten zählen die eines Sponsors wie auch die des Prüfers.

Für das Jahr 1998 konnten 68,3% (69) Studien registriert werden, bei denen der Initiator auch als Sponsor des Forschungsvorhabens auftrat. Diese Studien unterlagen fast ausschließlich dem Arzneimittelgesetz, nur wenige dem Medizinproduktegesetz. Studien, bei denen die Initiative von einem Prüfarzt ausgeht, sogenannte IIT, fanden sich bei 29,7% (30) der insgesamt 101 Studien. Nur in zwei Studien stellte der Sponsor auch gleichzeitig den Prüfarzt dar.

⁴²<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

⁴³Sponsor-Definition in ICH-GCP, Glossar 1.53.

In dem Jahr zuvor waren im Vergleich dazu 40% (44) der Projekte durch den Sponsor initiiert worden. In 59,1% (65) der 1997 registrierten Studien handelte es sich um eine Prüfarzt-initiierte Studie. Bei nur einer Studie (0,9%) war der Sponsor gleichzeitig auch der Prüfer.

Betrachtet man die Universitätsklinik Münster getrennt von den sonstigen Kliniken und Praxen ist festzustellen, dass 59,4% (41) der Sponsor-initiierten Studien auf das UKM entfielen. Die Studien, bei denen ein Prüfarzt als Initiator des Projektes registriert wurde entfielen zu 86,6% (26) auf das Universitätsklinikum Münster.

Im Vergleich dazu zeigte die Arbeit aus dem Jahr 1997, dass je die Hälfte der Sponsor-initiierten Studien auf das UKM (22) bzw. andere Kliniken (22) entfielen.

80% der Prüfarzt-initiierten Studien wurden durch die Universitätsklinik Münster beantragt.

Bezogen auf die Studientypen wird deutlich, dass im Jahr 1998 bei den 58 registrierten Arzneimittelstudien 34 (58,6%) der Initiator auch das Forschungsvorhaben finanzierte. 37,9% (22) der Studien waren Prüfer-initiiert.

1998 wurden von den 21 registrierten randomisierten, placebokontrollierten und als doppelblind angelegten Arzneimittelstudien 14 (66,6%) durch den Sponsor initiiert.

Bei den Studien, die dem MPG unterlagen, konnten zwei Studien (66,6%) als Sponsor-initiierte Studien in die Tabelle aufgenommen werden. Nur eine Studie (33,3%) wurde registriert, bei der der Sponsor gleichzeitig auch der Prüfarzt war. Keine dieser Studien wurde durch einen Prüfer initiiert.

1997 hingegen waren 50% (4) der Medizinproduktstudien sponsor-initiiert, 37,5% (3) durch den Prüfer veranlasst und finanziert worden. Eine Studie (12,5%) ist gemeinsam von Sponsor und Prüfarzt geführt worden.

Weiterhin wurde beobachtet, dass 87,5% (7) der nicht-invasiven diagnostischen Studien durch einen Prüfarzt beantragt wurden. 1997 waren es 91,7% (11).

4.11 Förderung (industrielle / sonstige)

Die Aufnahme dieses Kriteriums in die zu erstellende Tabelle erschien als äußerst wichtig. Denn eines der Hauptziele dieser Arbeit war, die möglichen Einflussfaktoren auf die Veröffentlichungen von Studienergebnissen zu analysieren und zu bewerten.

Als ein Schwerpunkt wurde hierbei der mögliche Einfluss von finanziellen oder sonstigen Förderungen auf die gegebenenfalls daraufhin folgenden Publikationen gesehen.

Wie bereits erwähnt ist die Beteiligung an der Finanzierung einer klinischen Arzneimittelprüfung seitens der pharmazeutischen Industrie oder auch anderer Institute nicht automatisch mit der Übernahme der „Sponsorrolle“ gleichzusetzen.

Laut einem Auszug aus einem Artikel aus dem Deutschen Ärzteblatt, Ausgabe 3 vom 16.01.2004, ist „ein Förderer nur dafür verantwortlich, dem Sponsor gegenüber gemachte Zusagen, einzuhalten“⁴⁴.

Förderung bedeutet oftmals eine finanzielle Unterstützung, obgleich es auch die Bereitstellung von Sachmitteln oder Prüfarzneimitteln sein kann.

Laut des Deutschen Ärzteblattes sollte „bei der Planung eines Investigator sponsored Trial sich der Initiator darüber im Klaren sein, dass ein als potentieller Förderer vorgesehenes Institut, die Förderungswürdigkeit eines Projektes sorgfältig prüfen wird“⁴⁵.

Weiterhin ist der Initiator verpflichtet, die einwandfreie Durchführung der Studie sowohl im wissenschaftlichen wie auch im ethisch-rechtlichen Sinne, sicherzustellen.

„Er ist verpflichtet, dem Förderer die Bestätigung der Genehmigung des Forschungsvorhabens, vorzulegen“. Damit soll sichergestellt werden, dass die Voraussetzungen des § 40 AMG erfüllt sind. Bei Förderung einer Studie ist daher eine schriftliche Vereinbarung zwischen Initiator und Förderer unerlässlich⁴⁶.

Bei der Auswertung der Daten für das Jahr 1998 konnte lediglich die Beantragung von Fördermitteln registriert werden, da im Allgemeinen die Ethik-Kommission keine Meldung über die Bewilligung jeglicher Mittel bekommt. Fördermittel kommen nicht nur von der pharmazeutischen Industrie, sondern auch von öffentlichen (bzw. staatlichen) Institutionen oder Stiftungen.

So wurde bei der tabellarischen Registrierung der Förderung eine Unterscheidung zwischen industrieller und sonstiger Förderung vollzogen. Folgende Ergebnisse wurden hierfür ermittelt:

Eine industrielle Förderung des Forschungsvorhabens (pharmazeutisch, Medizinprodukteunternehmen) wurde bei 57,4% (58) der Studien angegeben.

Auch die nicht Industrie-veranlasste Forschung gewinnt zunehmend an Bedeutung, so konnte eine Förderung durch Sonstige (nicht-kommerzielle) wie z.B. die am häufigsten durch Bereitstellung von Fördermitteln beteiligte Deutsche Krebshilfe sowie auch Krankenkassen, ver-

⁴⁴<http://www.aerzteblatt.de/archiv/artikel> (letzter Zugriff: 03.02.2008)

⁴⁵<http://www.aerzteblatt.de/archiv/artikel> (letzter Zugriff: 03.02.2008)

⁴⁶<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

schiedene Stiftungen, die Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) wie auch in zwei Studien die Mercedes Benz AG, für 26,7% (27) der 101 Studien, ermittelt werden.

Eine Förderung sowohl durch die Industrie wie auch durch sonstige Institutionen wurde für 11,8% (12) registriert. Bei vier Studien war die Beantragung von Fördermitteln unklar bzw. wurde kein Antrag gestellt.

Im Vergleich dazu sehen die Ergebnisse der Vorjahre wie folgt aus: 1996 ließ sich für 45% (45) Studien aus dem Protokoll ein industrieller Förderer ausmachen. Sonstige, meist staatliche Förderungsmaßnahmen, wie auch erneut die Deutsche Krebshilfe, die WHO oder auch die DFG, beantragten 19% (19) der Antragsteller. In nur zwei Studien lag ein Antrag auf industrielle und auch sonstige Förderung vor.

1997 wurde eine Förderung durch die Industrie für 50,9% (56) der insgesamt 109 berücksichtigten Studien, angegeben. Eine Förderung durch sonstige Drittmittelgeber wurde für 30% (33) der Studien beantragt. Eine Förderung zur Hälfte durch die Industrie, zur Hälfte durch sonstige Förderungsmaßnahmen, erhielten nach Angaben der Antragsteller 16,4% (18).

4.12 Benachrichtigung über Studienende / Abschlussberichte

Bereits bei der Erteilung des Votums werden die Antragsteller gebeten, nach Beendigung des Forschungsvorhabens der Ethik-Kommission einen Bericht über die gewonnenen Ergebnisse zukommen zu lassen.

Dieser Bitte kamen im Jahr 1998 nur 16,8% (17) der Antragsteller nach. Hingegen sendeten 81,1% (84) der Antragsteller keinen abschließenden Bericht.

Im Jahr 1997 konnte nur bei 5,5% (6) der durchgeführten Studien die Zusendung eines Berichtes registriert werden.

Alle 17 (100%) Studien, bei denen ein Bericht erstellt und versandt wurde, waren durch den Sponsor initiiert worden. Insgesamt wurden 88,2% (15) der 17 Forschungsvorhaben durch die Industrie gefördert. Weiterhin konnte die Zusendung von zwei Zwischenberichten ermittelt werden. Hier wurde ebenfalls nach Abschluss der Studien ein Ergebnisbericht erstellt.

Beide Studien waren sponsor-initiiert und unterlagen einer industriellen Förderung.

Über das Studienende wurde die Ethik-Kommission bei 25,7% (26) der Anträge informiert.

Im Vergleich dazu waren es im Jahr 1997 nur 16,4% (18).

5. Die Recherche im Internet

Die systematisch aus den Protokollen der Sitzungen der Ethik-Kommission zur Erstberatung vorgelegten Anträge für das Jahr 1998 wurden nach abgeschlossener tabellarischer Registrierung und Bewertung einer intensiven Internet-Recherche in einschlägigen Literaturdatenbanken unterzogen.

Ziel war, die Rate der Durchführungen der beantragten Forschungs-vorhaben und deren mögliche Veröffentlichung in der Fachliteratur zu ermitteln. Dabei wurde lediglich nicht nur das Vorhandensein einer Publikation registriert, sondern auch das Datum, die Art der Veröffentlichung, sowie die Namen der Zeitschriften, deren *Impact Factors*, die Autorenschaft und die Anzahl der Publikationen.

Anschließend erfolgte ein Vergleich der gewonnenen Daten mit den Jahren 1996 und 1997.

5.1 Die verwendeten Datenbanken

Die Veröffentlichungen wurden durch Recherche im Internet bei den großen Literaturdatenbanken unter anderem wie PubMed (Medline) sowie ISI Web of Science auf der ISI Web of Knowledge Plattform, ermittelt.

PubMed ist eine englischsprachige, textbasierte Datenbank mit medizinischen Artikeln der Nationalen Medizinischen Bibliothek von Amerika (National Library of Medicine, NLM). Entwickelt wurde die Datenbank durch das Nationale Zentrum für Biotechnologische Informationen National Centre of Biotechnological information, NCBI).

PubMed ist die frei zugängliche Version der Datenbank Medline. Sie dokumentiert medizinische Artikel in Fachzeitschriften und ist mit Links auf Volltextzeitschriften ausgestattet. Das Sachgebiet umfasst die Medizin, Zahnmedizin, Tiermedizin, sowie das öffentliche Gesundheitswesen, die Psychologie, Biologie, Genetik, Biochemie, Zellbiologie, Biotechnologie und die Biomedizin.

Insgesamt sind in PubMed bibliographische Angaben und Abstracts aus über 4800 Zeitschriften aus den Vereinigten Staaten und 70 anderen Ländern enthalten. Es sind weit über 12 Millionen Einträge verzeichnet. Jährlich wächst PubMed um rund 500 000 Dokumente⁴⁷.

⁴⁷Mc Entyre, J. , Lipman, D.(2001)PubMed - Bridging the information gap

Das Web of Science ist ein Angebot mit mehreren Zitationsdatenbanken , erstellt vom Institute for Scientific Information, dem ISI.

Im Web of Science kann der Anwender nach relevanter Literatur in den Fachbereichen suchen. Neben bibliographischen Basisdaten lässt sich auch untersuchen, welche Artikel im ausgewählten Datensatz zitiert werden und welche anderen Artikel den ausgewählten Datensatz zitieren. Das Web of Science trägt das Merkmal der Interdisziplinarität, also das breite Fächerspektrum von Medizin, Geistes-, Natur-, Sozial- und Wirtschaftswissenschaften. Das ISI Web of Science wird vermittelt durch ISI Web of Knowledge, eine dynamische, web-basierte Plattform der Thompson Corporation.

ISI Web of Knowledge enthält rund 3,5 Millionen Zitate und umfasst circa 22 000 renommierte, internationale Fachzeitschriften, 2.000 Bücher, zwei Millionen Abstracts von Tagungsbeiträgen von 60.000 internationalen Konferenzen der letzten zehn Jahre und von ISI laufend auf ihre Verfügbarkeit kontrollierte Links zu mehreren 1.000 fachrelevanten Webseiten.

Das ISI Web of Science bietet einen Zugriff auf „Science Citation Index Expanded“, welcher 6613 Zeitschriften aus dem Gesamtgebiet der Naturwissenschaften, Technik, Medizin und Tiermedizin auswertet.

Desweiteren auf „Social Science Citation Index“, welcher 1944 Zeitschriften aus den Gebieten: Sozialwissenschaften, Psychologie, Recht, Geschichte, Philosophie und Politikwissenschaften auswertet und dem „Arts and Humanities Citation Index“, der 1152 Zeitschriften aus dem Gesamtbereich der Kunst, Literatur, Theater und Architektur etc. auswertet.

Auf dem Web of Science gibt es drei Suchmöglichkeiten:

In der „General Search“ lässt sich auf einfache Weise die Fachdatenbank nach Thema, Autor, Gruppenautor, Quellen (gezielte Suche nach bestimmten Zeitschriften), Publikationsjahr, Sprache und Dokumentationsart durchsuchen. Bei der „Cited Reference Search“ kann man nach zitierten Autoren und/ oder Arbeiten bestimmter Jahrgänge stöbern. Die dritte Suchmöglichkeit ist die „Advanced Search“, die ermöglicht mit Hilfe von Abkürzungen, indexspezifische Einträge aller Dokumente zu durchsuchen⁴⁸.

⁴⁸Stock, M., Stock, W.G.(2005)Web of Knowledge, Wissenschaftliche Artikel, Patente und deren Zitationen. Hier wird die von Taupitz vorgelegte wortgetreue deutsche Übersetzung der aktuellen Fassung der Deklarationen von Helsinki zitiert. In: Taupitz, J.(2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 2001,98, A2413-A2420

Da in den Arbeiten der Vorjahre nicht in der Cochrane Library recherchiert wurde und kaum zusätzliche Ergebnisse zu erwarten waren, wurde diese auch bei dieser Recherche nicht mit einbezogen.

Bei einigen Studienanträgen ergab die Suche in PubMed und ISI Web of Knowledge keine positiven Ergebnisse. Daraufhin wurde die Recherche in der Internet-Suchmaschine Google Scholar (<http://www.scholar.google.com>) erweitert.

Dieses ist eine Dienstleistung der Suchmaschine „Google“ und ein Suchdienst, der speziell der wissenschaftlichen Recherche dient.

Der Schwerpunkt hierbei liegt auf Fachzeitschriften, wobei auch Volltexte kostenpflichtiger Dokumente kommerzieller Anbieter, von denen der Benutzer ohne Zugangsberechtigung nur einen Abstract zu sehen bekommt, durchsucht werden.

Nach dem Prinzip eines „Citation Index“ versucht Google Scholar die in einem Fachbeitrag zitierte Literatur zu erkennen und als solche suchbar zu machen⁴⁹.

Bei dem Hinweis auf hinter dem Forschungsvorhaben stehender Dissertationen und Habilitationen wurde ebenfalls bei der Suche auf Google Scholar zurückgegriffen.

Weiterhin wurde das Register der „International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations“, das IFPMA, bei Studien mit Beteiligung der Pharmazeutischen Industrie, durchsucht.

Der Internationale Pharmazeutische Dachverband (IFPMA) hat auf <http://www.ifpma.org/clinicaltrials> seit September 2005 ebenfalls ein Webportal eingerichtet, welches einen einfachen Zugriff auf laufende und bereits abgeschlossene klinische Studien von forschenden Pharmaunternehmen ermöglicht. Insgesamt sind auf der Plattform über 88 000 Quellen aufgelistet. Das Portal bietet unter anderem zwei Arten der Informationssuche: zum einen findet der Nutzer ein Register aktueller Studien, aufgelistet mit: Kurztitel, Beschreibung, Phase und Art der Studie, Status und Zweck, Therapiemittel, Informationen zu den untersuchten Krankheiten, Kriterien der Rekrutierung der Studienteilnehmer und Durchführungsort. Zum anderen kann man nach abgeschlossenen Studien recherchieren⁵⁰.

⁴⁹Noruzi, Alireza (2005)Google Scholar: The new Generation of Citation Indexes
Dollfuß, H.(2005)Google Scholar Kleiner Fisch oder zukünftiger Hecht im medizinischen Literaturteich

⁵⁰Pharmig, Verband der pharmazeutischen Industrie, Österreich unter: <http://www.pharmig.at/de>

Wenn auch hier erneut negative Ergebnisse auftraten, wurde außerdem den weiteren Veröffentlichungen der Antragsteller nachgegangen, soweit diese vorhanden waren.

5.2 Methodik

Bei der Recherche im Internet wurden keine zufälligen Stichproben gezogen sondern die Grundgesamtheit, sprich alle Anträge, die nach Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe, für das Jahr 1998 mit einem positiven Votum versehen wurden, einbezogen.

Die Häufigkeiten der Veröffentlichungen konnten durch die anschließende Auszählung ermittelt werden. Diese wurden dann in Prozentwerten, zum Teil auch in absoluten Zahlen angegeben. Zusammenhänge wie z.B. zwischen Förderung und erfolgter Publikation konnten ebenfalls ausgezählt und angegeben werden.

Zum Vergleich der Ergebnisse der Recherchen aus den Jahren 1996 und 1997 mit den Ergebnissen des Folgejahres wurde nach den Vorgaben dieser Arbeiten eine Einteilung der Publikationen in folgende Kriterien vollzogen:

Antragsidentische Publikation (+):

Methodik, Fragestellung, Prüfungsteilnehmern, Antragstellern/Autoren mit dem Ethik-Antrag übereinstimmten, wurden sie als sicher / antragsidentisch erfasst. Dabei wurden formalinhaltliche Aspekte der Planung und Durchführung untersucht, nicht die Ergebnisse. Bei mehreren etwa gleichwertigen Publikationen wurde die früheste einbezogen.

teilweise identisch:

Die Originalartikel, die die Kriterien für antragsidentische Publikationen nicht erfüllten, sowie Reviews (einschließlich Therapieempfehlungen und Guidelines), Letters, Abstracts und Editorials wurden grundsätzlich dieser Kategorie zugeordnet. Daraufhin wurden sie 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 / indikationsbezogene Guideline, Methoden / Untersuchungen teilweise, Kontrollen / Teilnehmergruppen, Antragsteller nicht Autor bzw. unklar, ob Antrag-

steller 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), mono-/ multizentrisch.

a) teilweise übereinstimmend (+?): in der Regel Studie identifizierbar, aber nur Teilaspekte, geplante Methoden teilweise beschrieben, anderer Beobachtungszeitraum, abweichende Teilnehmerzahl, mehrere Publikationen mit Teilergebnissen, Antragsteller / Gruppenautor, nicht in ISI oder PubMed

b) sehr unsicher (-?): inhaltlich im Umfeld des Antrags angesiedelt, 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

keine Publikation (-):

Die Einordnung in diese dritte Kategorie erfolgte, wenn in PubMed, ISI Web of Science, Google Scholar, IFPMA, sonstigen Quellen wie Literaturverzeichnissen keine in die oben genannten Kategorien fallende Veröffentlichungen.

5.3 Die Ergebnisse der Recherche

Bei der Recherche im Internet fiel zunächst auf, dass über Google Scholar nahe die gleichen Ergebnisse gefunden wurden, wie über PubMed und ISI Web of Science.

Im Gegensatz dazu konnten bei der Suche in den Datenbanken des Web of Science häufig Fehler in den Angaben gesehen werden. So kam es vor, dass z.B. der Name des Autors falsch geschrieben wurde. Dadurch kann es vorkommen, dass eine existierende Publikation nicht gefunden werden kann.

Weiterhin traten Schwierigkeiten bei der Suche nach Multizenterstudien auf.

Häufig wurden die Ergebnisse dieser Studien unter dem Namen des Prüfarztes oder eines beteiligten Wissenschaftlers und nicht dem Namen des Initiators veröffentlicht. Die exakte Recherche dieser Fälle erforderte deshalb einen deutlich größeren Zeitaufwand.

5.3.1 Anzahl der Veröffentlichungen

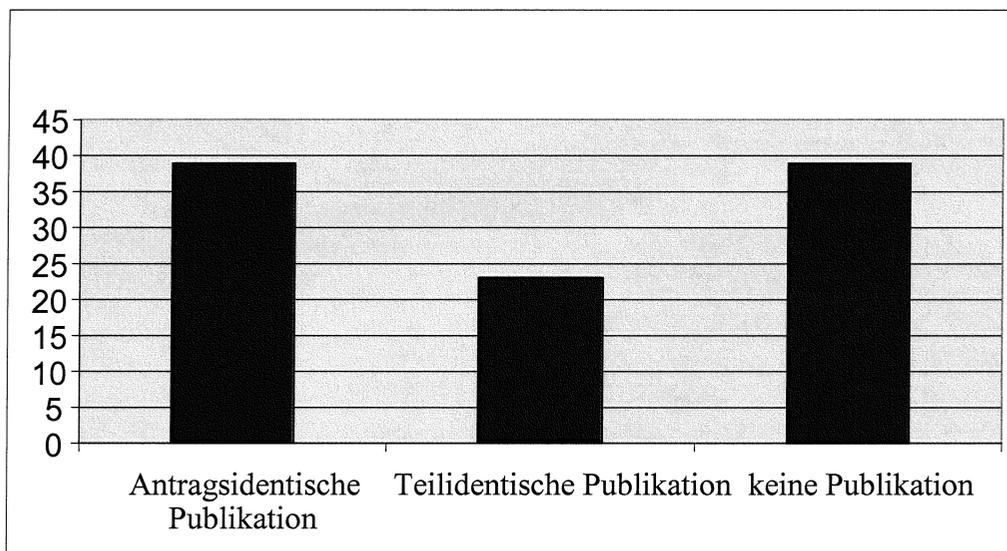
Die Anzahl der Publikationen der Studien, die für das Jahr 1998 zur Beratung der Ethik-Kommission vorgelegt wurden, konnte wie folgt recherchiert werden:

Insgesamt wurden 38,6% (39) der beratenen Studien antragsidentisch durchgeführt und veröffentlicht (siehe Grafik 3). 22,8% (23) Studien wurden teilidentisch publiziert. Wobei hier erneut in „teilweise übereinstimmend“ und „unsicher“ unterschieden wurde.

Bei 47,8 % (11) der 23 als teilidentisch erfassten Studien waren die Studien zwar identifizierbar aber es waren nur Teilaspekte des Antrages wiederzufinden.

Zwölf Studien waren als „unsicher“ zu kategorisieren, da oftmals große Zweifel bestanden, ob es sich um die tatsächliche Studie handelte.

61,3% (62) konnten den Kategorien „antragsidentisch“ und „teilweise identisch“ zugeordnet werden. Für 38,6% (39) konnte keine Publikation recherchiert werden.



Grafik 4: Anzahl der Veröffentlichungen (absolute Zahlen)

Im Vergleich dazu gab es im Jahr 1996 von den insgesamt 99 ausgewerteten Studien 70% (69) antragsidentische Publikationen. Nur in 2% (2) der Fälle wurden Teilaspekte publiziert. 21% (21) Studien wurden als „unsicher“ eingestuft und Publikationen im Umfeld des Antrages recherchiert. In 7% (7) der Studien fand sich keine Publikation.

Bereits zum Jahr 1997 zeigten diese Ergebnisse große Differenzen. Hier wurden nur 24,8% (27) der Studien antragsidentisch publiziert. Ebenfalls 27 Studien wurden teilidentisch veröffentlicht.

Im Umfeld des Antrages wurden in diesem Jahr 13,8% (15) Studien registriert. Das bedeutete, dass für insgesamt 36,7% (40) der Fälle keine Veröffentlichung ausgemacht werden konnte.

5.3.2 Art der Publikationen

Die Recherche in den Datenbanken zeigte, dass die Ergebnisse der Forschungsvorhaben auf vier verschiedene Arten publiziert wurden.

Zum einen gab es den *Abstract*, eine Zusammenfassung des Projektes. Ein *Abstract* umfasst zwischen 75 bis 150 Wörter. Er erlaubt Lesern einen raschen Einblick in den Inhalt der Arbeit und wird ebenso wie der Titel meist zur Verschlagwortung für Fachbibliographien und Literaturdatenbanken verwendet. Er sollte die Fragestellung, das methodische Vorgehen und die Ergebnisse kurz umreißen. Im *Abstract* darf keine Information vorkommen, die nicht auch im Originaltext enthalten ist. Ferner darf auch keine wesentliche Information fehlen.

Dabei wird im Wesentlichen berichtet und nicht interpretiert. Die Zusammenfassung sollte auch ohne spezifische Fachkenntnisse verständlich sein.

Weiterhin gab es systematische Übersichtsarbeiten (Synonym mit der Bezeichnung *Review*). Sie stellen Sichtungen und kritische Würdigungen bereits publizierten Materials zu einer bestimmten Forschungsfrage dar. Weiterhin sollen sie den aktuellen Forschungsstand und dessen mögliche Lücken aufzeigen. Unter anderem enthalten *Review*-Artikel folgende Elemente: Aufzeigen von Beziehungen, Widersprüchen und Inkonsistenzen in der Literatur, Vergleich von Theorie und Realität und den Vorschlag für weitere Forschungsschritte.

Der Aufbau einer Übersichtsarbeit orientiert sich mehr an den zu vergleichenden inhaltlichen Gesichtspunkten als an dem chronologischen Ablauf einer Studie⁵¹.

Als weitere Publikationsart trat das *Editorial* auf. Der Begriff stammt aus dem Englischen und ist in der Regel das Vorwort des Herausgebers in einer Zeitung, der Leitartikel einer Zeitung (Hauptbedeutung) oder gegebenenfalls auch das Impressum der Redaktion oder des Verlages. In angelsächsischen, besonders amerikanischen Medien gibt das Editorial meist dezidiert die Meinung der oder des Herausgeber(s) und/oder der Chefredaktion wieder, was bei einem europäischen Leitartikel in der Regel auch der Fall ist – allerdings gibt es einige bemerkenswerte Unterschiede, so z.B. werden in *Editorials* seit jeher auch Wahlempfehlungen abgegeben.

Die Originalarbeit (*Paper*) stellt hingegen die am häufigsten vorkommende Publikationsart dar.

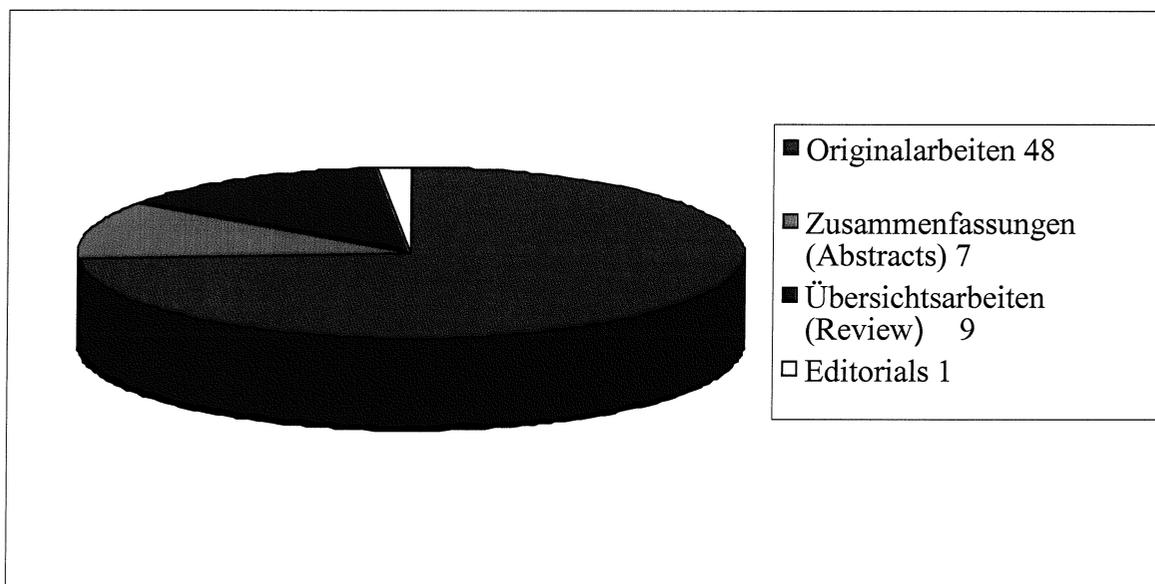
⁵¹Niehaus, Mathilde(1999)Wissenschaftliche Arbeiten- Anmerkungen und Empfehlungen

Bei der Auswertung der Art der publizierten Studien wurden lediglich die Publikationen der Kategorien + und +? berücksichtigt. Diese waren zum einen die Studien, die antragsidentisch durchgeführt wurden.

Hier wurden allerdings grundsätzlich nur Originalartikel berücksichtigt. Wenn diese in Design, Methodik, Fragestellung, Prüfungsteilnehmern, Antragstellern/ Autoren mit dem Ethik-Antrag überein stimmten, wurden sie als sicher / antragsidentisch erfasst.

Zum anderen die teilidentischen Publikationen, bei denen die Veröffentlichung zum Teil mit den Daten des Antrages übereinstimmte. Die Originalartikel, die die Kriterien für antragsidentische Publikationen nicht erfüllten, sowie *Reviews*, *Letters*, *Abstracts* und *Editorials* wurden grundsätzlich dieser Kategorie zugeordnet.

In dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungsjahr waren 77,4% (48) der unter die Kategorien „antragsidentisch“ und „teilweise identisch“ fallenden Publikationen Originalarbeiten bzw. *Papers* (siehe Grafik 1). Ferner fanden sich 11,3% (7) Zusammenfassungen (*Abstracts*), 6,4% (4) Übersichtsarbeiten (*Reviews*) und nur ein Editorial konnte registriert werden. Weiterhin war kein *Letter* unter den Veröffentlichungen.



Grafik 5: Anteil der Publikationsarten der antragsidentischen und teilidentischen Veröffentlichungen (absolute Zahlen)

Den Erwartungen entsprechend waren alle antragsidentischen Publikationen Originalarbeiten (Papers). Bei den unter die Kategorie „teilweise identisch“ fallenden Arbeiten fanden sich 61,8% (21) Originalarbeiten, 23,5% (8) *Abstracts*, 8,8% (3) Übersichtsarbeiten und 5,8% (2) *Editorials*.

Weiterhin fiel auf, dass einige Studienergebnisse zunächst als *Abstract* veröffentlicht wurden, um später erneut als Originalarbeit abgedruckt zu werden.

Gelegentlich kam es vor, dass es zu einer Studie mehrere Veröffentlichungen in der gleichen Fachzeitschrift gab, in denen jeweils Teilaspekte aufgegriffen wurden.

Die Publikation von Studienergebnissen in mehreren (verschiedenen) Zeitschriften trat hingegen nicht auf.

Für das Jahr 1996 wurden ausgehend von 71 Publikationen (antragsidentische und zwei mit Teilaspekten) insgesamt 88,7% (63) Originalartikel erfasst. Weiterhin wurden 9,8% (7) und ein *Review*-Artikel in medizinischen Fachzeitschriften gefunden.

1997 waren im Vergleich dazu 81,5% (44) aller Publikationen der Kategorien + und +? Originalarbeiten. 9,3% (9) *Abstracts*, 7,4% (4) Übersichtsarbeiten und 1,9% (1) *Editorial* konnten ferner erfasst werden. Ein *Letter* war auch hier nicht dabei.

Definitionsgemäß waren auch hier alle antragsidentischen Veröffentlichungen Originalarbeiten. Wobei bei den teilweise antragsidentischen der überwiegende Teil ebenfalls Originalarbeiten waren (17 von 27). Weiterhin wurden für diese Kategorie *Abstracts*, *Reviews* und ein *Editorial* recherchiert.

Hierbei wurden allerdings die Mehrzahl der *Review*-Artikel (63,6%) lediglich im Umfeld des Antrages publiziert (-?).

5.3.3 Autoren der Artikel

Weiterhin wurden die Autoren der verfassten Artikel zunächst ermittelt und anschließend genauer beleuchtet. Dabei fiel unter anderem auf, dass die Wissenschaftler, die einen Antrag zur Beratung der Ethik-Kommission vorlegt hatten, im weiteren Verlauf der Forschungsvorhaben und insbesondere bei den Publikationen nicht unbedingt als „treibende Kraft“ erschienen. So gab es Publikationen, bei denen der Antragsteller gar nicht als Autor zu Tage trat.

Ferner gab es zum überwiegenden Teil Mehrautorenschaften, bei denen mehrere Urheber zusammen Autoren eines gemeinsam verfassten Werkes sind. Die Autoren werden dabei

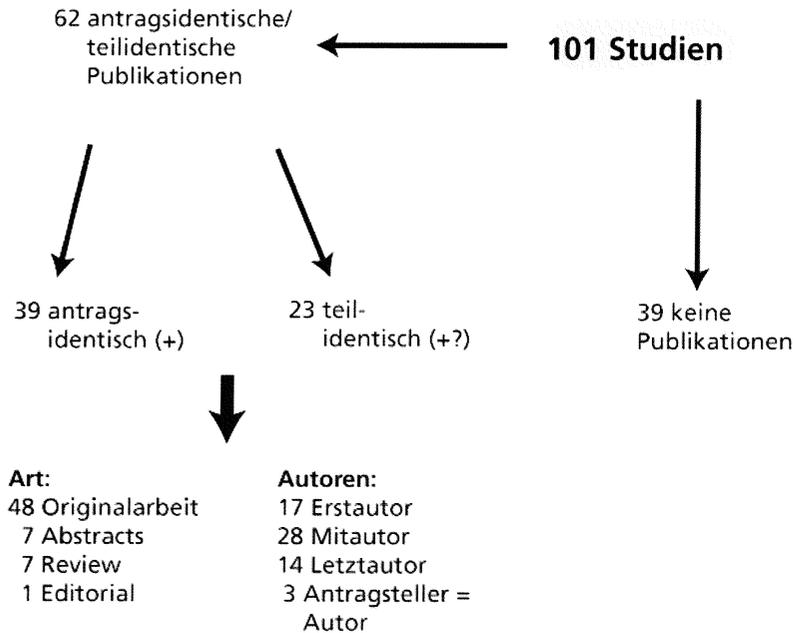
untereinander als Koautor oder Mitautor bezeichnet. Während früher Monographien üblich waren, gibt es inzwischen wissenschaftliche Aufsätze mit im Extremfall bis zu mehreren Hundert Autoren. Allerdings basieren auch viele Werke von einzelnen Autoren direkt oder auch indirekt auf der Arbeit von vielen Mitwirkenden⁵².

Bezogen auf die antragsidentischen und teilidentischen Publikationen ergab die Auszählung, dass bei 27,4% (17) von den insgesamt 62 erschienenen Publikationen die Antragsteller als Erstautor genannt wurden. In 45,1% (28) der Veröffentlichungen als Mitautor und 22,6% (14) der Fälle als Letztautor erwähnt. Bei 4,8% (3) Publikationen tauchte keiner der Antragsteller als Autor auf.

1996 hingegen wurde in 41% (29) der Publikationen der Antragsteller als Erstautor genannt und nur bei 19 Publikationen lag eine Mehrautorenschaft vor.

Im Vergleich dazu lag die Rate der Mitautorenschaft für das Jahr 1997 deutlich über den Werten des Vorjahres. Bei 61,1% (33) der Veröffentlichungen traten mehrere Autoren als Urheber auf, hingegen bei 46,3% (25) als Erstautor. In 40,7% (22) der Fälle konnte ein Letztautor ausgemacht werden. Äußerst bedeutsam war hier, dass die Antragsteller bei acht Publikationen gar nicht beteiligt waren.

⁵²Rousseau, Ronald (2004) A classification of author co-citations- definitions and search strategies.



Grafik 6: Die Ergebnisse der Recherche in absoluten Zahlen

5.3.4 Die publizierende Fachliteratur und deren *Impact Factors*

Bei der Erfassung der Publikationsraten durch die Recherche im Internet wurden ferner die Namen der publizierenden Fachzeitschriften registriert. Die insgesamt 62 unter die Kategorien + und +? fallenden Veröffentlichungen erschienen in 36 englischsprachigen und in fünf deutschsprachigen Fachmagazinen.

Diese Zeitschriften waren mit Ausnahme einer deutschen und zwei englischsprachigen Journalen auf bestimmte Fachgebiete der Medizin spezialisiert.

Die Artikel erschienen in folgenden deutsch- bzw. englischsprachigen Fachzeitschriften:

- Anesthesiology
- Advances in cancer Research
- Anti-cancer drugs
- Artherosclerosis
- American Journal of respiratory and critical care medicine
- American journal of clinical oncology

- Academic radiology
- Anals of rheumatic diseases
- Blood pressure
- British Journal of Dermatology
- British Journal of Urology
- Current oncology reports
- Clinical Therapeutics
- Clinical cancer Research
- Cor et vasa
- Der Anästhesist
- European journal of Cancer
- European journal of clinical investigation
- European Respiratory journal
- Fertility and sterility
- Fortschritte der Medizin
- Gastroenterology
- Gastrointestinal Endoscopy
- Human Reproduction
- Investigative Radiology
- International journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics
- Journal of dermatology science
- Journal of Autoimmunity
- Journal of Allergy and clinical Immunology
- Journal of Cardiology
- Journal of the American society of Echocardiography
- Journal of antimicrobial chemotherapy
- Journal of Physiology und Pharmacology
- Kognitive Neuropsychiatrie
- Medical Pediatric oncology
- Neuroscience letters
- NeuroImage
- Pediatric Research
- Praxis und Klinik der Pneumologie
- Research in Experimental medicine
- Scandinavian journal of Gastroenterology
- The journal of international medical Research
- World Journal of Urology
- The international Tinnitus journal
- Zeitschrift für Orthopädie

Über die Zentralbibliothek Medizin der WWU Münster konnten die *Impact Factors* unter <http://www.uni-muenster.de/ZBMed/Zeitschriften/impact>, ermittelt werden.

Sie wurden für die antragsidentisch publizierten Originalartikel für das Jahr ihrer Veröffentlichung berechnet.

Der *Impact Factor* einer Fachzeitung misst, wie oft andere Zeitschriften einen Artikel aus ihr zitieren. Je höher der *Impact Factor* (kurz IF), desto angesehener ist die Fachzeitung. Dies wirkt insbesondere auf die akademische Beurteilung von Wissenschaftlern (wer in Zeitschriften mit höherem IF publiziert, hat größere Karrierechancen).

Der *Impact Factor* spielt vor allem in den Naturwissenschaften und in der Medizin eine bedeutende Rolle und wird ermittelt aus Datenbanken, wie dem ISI Web of Science. Er eignet sich nicht, große Fachdisziplinen (viele Forscher und Publikationsorgane, d.h. höhere Zitierfrequenzen) mit kleineren Disziplinen, in denen das nicht so ist, zu vergleichen.

Daher gilt für einen möglichst objektiven Einsatz, dass nur Leistungen innerhalb einer Disziplin, also über thematisch ähnliche Fachzeitschriften verglichen werden dürfen. Zudem reflektiert die Dauer, während deren ein Artikel durchschnittlich zitiert wurde, neben der Zitierhäufigkeit die langfristige Bedeutung der Einzelveröffentlichung. Sie ermittelt sich als Halbwertszeit eines Artikels (Cited half-life) ebenfalls vom ISI aus⁵³.

Die Berechnung des *Impact Factors* erfolgt nach der Formel:

Zahl der Zitate im laufenden Jahr auf die Artikel der vergangenen zwei Jahre

Zahl der Artikel in den vergangenen zwei Jahren

Die Cited Half-Life (CHL), der Halbwertszeit von Zitaten, ist die Anzahl von Publikationsjahren einer bestimmten Zeitschrift zurückgerechnet vom laufenden Jahr, in denen 50% aller Originalartikel, die in dem laufenden Jahr in anderen Zeitschriften zitiert worden sind, erschienen sind. Daraus folglich hat eine Zeitung, die Artikel veröffentlicht, welche kurz nach dem Erscheinen oft zitiert werden, hat eine kurze CHL. Hingegen führt die Dominanz von Review-Artikeln zu einem langen Cited-Half-Life⁵⁴.

Dieser Wert wird allerdings nur für Zeitschriften vergeben, die mindestens 100mal zitiert wurden. Eine hohe oder niedrige CHL beinhaltet keinen Wert für eine Zeitung.

⁵³http://www.ma.uni-heidelberg.de/bibl/lit-suche/impact_factor_info

⁵⁴http://www.ma.uni-heidelberg.de/bibl/lit-suche/impact_factor_info

Zur Vereinfachung der Darstellung werden hier nicht die für die jeweiligen Fachzeitschriften berechneten *Impact Factors* und Cited Half Life angegeben, sondern die arithmetischen Mittel (die rechnerisch bestimmten Mittelwerte – die Durchschnitte), das Minimum und das Maximum (die Spanne).

Ferner erfolgt die Angabe des Median. Er bezeichnet die Grenze zwischen zwei Hälften und halbiert die Stichprobe. Gegenüber dem arithmetischen Mittel hat er den Vorteil „robuster“ gegenüber stark abweichenden Werten zu sein. Aus der Summe der einzelnen *Impact Factors* ergab sich ein Mittelwert von 3,424 bei einer Spanne von 0,440 – 19,374 (Minimum - Maximum). Der Median lag bei 1,928.

Weiterhin erwartete man die früheste Publikation der im Jahr 1998 durchgeführten Studien im Jahr 1999 (Minimum des Erscheinungsjahres).

Ferner erfolgte der letzte Zugriff auf die Datenbanken im Juni 2007, damit wurde das Maximum des möglichen Erscheinungsdatums bzw. – jahres festgelegt. Für zwei Fachzeitschriften konnte kein *Impact Factor* ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Jahre zuvor sahen wie folgt aus:

<u>Impact Factor</u>	<u>1996</u>	<u>1997</u>	<u>1998</u>
Mittelwert	4.494	3,012	3,424
Median	2,766	1,851	1,928
Spanne	1,001-40,361	0,363-17,482	0,440-19,374

Tabelle 1: Vergleich der Impact Factors

Die Halbwertszeiten der Zitate (Cited Half-Life) konnten recherchiert und der Mittelwert berechnet werden. Er lag bei 4,39 und bei einem Median von 4,22.

5.3.5 Dauer bis zur Publikation

In der Regel war nicht bekannt, ob die beantragten Studien direkt nach Erteilung des Votums begonnen wurden, so wurde zur Erfassung der Dauer der Forschungsvorhaben bis zu ihrer Veröffentlichung in der Fachliteratur der Zeitraum von der Erteilung des Votums bis zu dem Datum der erfolgten Publikation (durch die Recherche in den Datenbanken ermittelt) gesehen.

Die Dauer betrug im Median 49 Monate (n= 62, arithmetisches Mittel 53,0; Minimum 12 Monate; Maximum 94 Monate). Allerdings betrug der Beobachtungszeitraum der Publikationen nur acht Jahre (1999-Juni 2007) sodass Projekte, die nach dieser Zeitspanne veröffentlicht wurden, nicht mehr berücksichtigt wurden.

Im Vergleich dazu ergab die Zeit von Votum bis zur Publikation für das Jahr 1996 ein Median von 46 Monate (9-88). Für das Jahr 1997 wurde ebenfalls das Ergebnis der Stichprobe halbiert und ein Median von 48 Monaten (9-98) berechnet.

6. Parameter mit möglichem Einfluss auf Veröffentlichungen

Bereits in der von Uebing⁵⁵ verfassten Dissertationsarbeit wurden mögliche Einflussfaktoren auf Publikationen angerissen. Unter anderem wurden hier drei Parameter untersucht. Zum einen wurde die Herkunft der Antragsteller als möglichen Einflussfaktor auf Veröffentlichungen gesehen. Die Ergebnisse der Auszählung sahen wie folgt aus:

Von den 54 untersuchten Publikationen der Kategorien + (antragsidentisch) und +? (teilidentisch) stammten 41 aus dem Universitätsklinikum bzw. der WWU Münster, 13 aus anderen Praxen und Kliniken. Dies entsprach einer Veröffentlichungsquote von 55,4 % für die WWU bzw. das Universitätsklinikum und 37,1 % für andere Praxen / Kliniken.

Bei einer Differenzierung nach identischen und teilidentischen Publikationen ergaben sich etwa die gleichen Verhältnisse.

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem Initiator bzw. der Förderung und den Veröffentlichungen der Studienergebnisse durch Uebing näher beleuchtet. Sie kam zu diesen

⁵⁵Uebing,B.(2008)Biomedizinische Forschungsvorhaben, die im Jahr 1997 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen Lippe zugestimmt begutachtet wurden, die Veröffentlichung ihrer Studienergebnisse und ihre Repräsentation in Datenbanken, Münster, Diss.

Ergebnissen: 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.

49,1 % (27) der Industrie-geförderten Studien, 60,6 % (20) der meist staatlich (sonstige) geförderten Studien und 33,3 % (1) der sowohl Industrie- als auch anders geförderten Studien wurden publiziert. Von den Studien ohne Finanzierung wurden 33,3 % (6) publiziert.

Als dritten Parameter untersuchte sie zunächst die Art der Studien und kam zu dem Ergebnis, dass 35,7 % (20) der monozentrischen Studien und 64,2 % (34) der multizentrischen Studien antragsidentisch oder teilidentisch veröffentlicht wurden. Insgesamt lag bei den antragsidentischen Publikationen das Verhältnis 14,3 % der monozentrischen zu 35,8 % der multizentrischen Studien.

Ferner wurden die Studientypen und das Studiendesign betrachtet, dabei wurden 44,8 % (30) der insgesamt 67 ausgewerteten Arzneimittelstudien antragsidentisch oder teilidentisch publiziert.

36,8 % (7) konnten der Phase I und II (einschließlich Pharmakokinetik) und 47,9 % (23) der Phase III und IV (einschließlich Therapieoptimierungen und Anwendungsbeobachtungen) zugeordnet werden.

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 therapeutischen Studien, 56,3 % (9) der rein wissenschaftlichen Studien, 66,7 % (2) der epidemiologischen Studien und 100 % (1) der sonstigen Studien wurden veröffentlicht.

Die bisher für das Jahr 1997 durchgeführte Analyse der Einflussfaktoren auf die Publikationen wurden erneut aufgegriffen und zunächst durch die Analyse weiterer wichtig erscheinender Parameter ergänzt.

Unter anderem wurden die Zusammenhänge zwischen den Studienteilnehmern (Umfang der Studien – Anzahl der Teilnehmer, Studien an einer selektiven Population z.B. Minderjährigen), das Auftreten von unerwarteten, unerwünschten Ereignissen (SAEs), Abbruch von Studien und der Bereitstellung der Studienergebnisse für die Öffentlichkeit, untersucht.

Zunächst wurde die Herkunft der Antragsteller der publizierten Forschungsvorhaben erneut aufgegriffen und für das Jahr 1998 ermittelt und ausgezählt, wobei man zu folgenden Ergebnissen kam:

Von 62 der unter die Kategorien „antragsidentisch“ und „teilweise identisch“ fallenden Veröffentlichungen, konnten 72,6% (45) dem Universitätsklinikum bzw. der WWU Münster zugeordnet werden. Das entspricht einer Veröffentlichungsquote von 66,2% bei der WWU Münster.

Die anderen Praxen und Kliniken konnten insgesamt neun Studien „antragsidentisch“ und „teilweise identisch“ veröffentlichen. Das entspricht einer Veröffentlichungsquote von 34,6%.

Ferner wurde unter diesem Gesichtspunkt ein möglicher Zusammenhang zwischen den medizinischen Disziplinen (Fachgebieten) und der Veröffentlichung von Ergebnissen gesehen. Von den bereits ermittelten 45 der Universitätsklinik Münster entstammenden Projekten wurden 28,8% (13) durch das Zentrum für Innere Medizin und 22,2% (10) durch das Zentrum für Anästhesie und Laboratoriumsmedizin publiziert.

Die Publikationsraten für diese Fachgebiete lagen für das Jahr 1998 bei 59,0% für die Innere Medizin und bei 60,6% für die Anästhesie und Laboratoriumsmedizin.

Als bedeutsame Einflussfaktoren erschienen ebenfalls die Studientypen, das Studiendesign und die Art der Studien. Zunächst wurden die einzelnen Studientypen näher betrachtet, dabei ergab sich folgendes Ergebnis: Der überwiegende Anteil der antragsidentisch bzw. teilweise identisch publizierten Studien standen im Zusammenhang mit Arzneimitteln.

Für das Jahr 1998 wurden insgesamt 58 klinischen Prüfungen von Arzneimitteln (Arzneimittelstudien) registriert. Von diesen wurden 56,8% (32) in den darauffolgenden Jahren publiziert. Unter den 58 Arzneimittelstudien waren 21 randomisiert, doppelblind und zum Teil placebo-kontrolliert angelegt. Hier lag die Rate der Veröffentlichungen bei 42,8% (9).

Die Ergebnisse der Arzneimittelstudien wurden bei mehr als der Hälfte der Fälle (56,8%) in der Fachliteratur veröffentlicht. Das bedeutete, dass ein Großteil der erschienen Artikel im Zusammenhang mit Arzneimitteln standen. Rein spekulativ könnte das bedeuten, dass insbesondere Arzneimittelstudien aus kommerziellen Zwecken durchgeführt wurden um anschließend durch die Repräsentation der Ergebnisse das Produkt vermarkten zu können. Ein Aufgreifen dieser äußerst bedeutsamen Hypothese soll in der sich dieser Darstellung anschließenden Diskussion erfolgen.

Ferner wurde eine (von drei) dem Medizinproduktegesetz unterliegenden Studien veröffentlicht.

62,5% (5) der insgesamt acht der invasiven Diagnostik zugeordneten Studien und 50% (2) der nicht-invasiven wurden publiziert. Weiterhin erschienen 42,8% (3) der insgesamt sieben rein wissenschaftlich angelegten Studien in der Fachliteratur.

Betrachtete man die Art der im Jahr 1998 durchgeführten Studien, fiel auf, dass von den 49 Multizenterstudien 69,4% (34) in den Folgejahren publiziert wurden. Hingegen wurden die Ergebnisse von den 51 monozentrisch angelegten Studien 39,2% (20) veröffentlicht.

Wie bereits auch schon im Jahr zuvor fiel auch hier auf, dass besonders die Studienergebnisse veröffentlicht wurden, die aus mehreren Prüfzentren zusammengetragen wurden.

In diesem Zusammenhang wurde ein weiterer Parameter untersucht, nämlich der Einfluss der Umfang der Studien (bezogen auf die Anzahl der Teilnehmer) auf mögliche Publikationen:

Es wurde festgestellt, dass von den 62 unter die Kategorien + und +? fallenden Studien 36 (58,1%) eine Teilnehmerzahl von über 100 Patienten aufwiesen.

Hingegen lag bei 27,4% (17) der antragsidentisch und teilidentisch publizierten Studien die Anzahl der Teilnehmer unter 20.

Diese Ergebnisse erweckten den Anschein, dass groß angelegte Studien mit Teilnahme vieler Probanden und Durchführung an mehreren Prüferten, als besonders repräsentativ und für die Fachpresse bedeutsam erschienen. Dieser Aspekt soll ebenfalls in der folgenden Diskussion aufgegriffen werden.

Desweiteren sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Studien an speziellen Populationen, wobei hier die Studien an Minderjährigen betrachtet wurden, und der Veröffentlichung der Ergebnisse untersucht werden.

Für das Jahr 1998 konnten 15 Studien an Personen unter 21 Jahren registriert werden. Hier von erschienen allerdings nur 19% (4) in der Fachpresse. Eine zu starke Fokussierung auf eine bestimmte Population mag die Studien als nicht repräsentativ erscheinen lassen, wobei allerdings spezifische Fachmagazine für diesen Fachbereich existieren.

Ferner erfolgte die Analyse eines möglichen Zusammenhanges zwischen den Initiatoren, der Förderung und der Bereitstellung der Ergebnisse für die Öffentlichkeit. Insgesamt wurden 57,4% (58) Projekte durch die Industrie finanziert, davon wurden von 62,1% (36) die

Ergebnisse in der Fachliteratur publiziert. 44,4% (15) der 27 durch nicht-kommerziell (sonstige z.B. DFG) geförderten Studien wurden veröffentlicht.

12 Studien wurden im Jahr 1998 sowohl durch industrielle wie auch durch nicht-kommerzielle Drittmittelgeber finanziert. 33,3% (4) dieser Projekte wurden daraufhin publiziert. Bedeutsam erschien auch, dass 50% (2) der insgesamt vier nicht geförderten Forschungsvorhaben publiziert wurden.

Der Vergleich zum Vorjahr zeigte, dass die Publikationen der durch die Industrie geförderten Studien zunahmen, nahezu um das 1,3-fache, hingegen spielte die Beteiligung sonstiger (meist staatlicher) Förderung eine geringe Rolle als im Jahr zuvor.

Rein spekulativ konnte hier davon ausgegangen werden, dass zum einen ohne das Geld der Pharmaindustrie weniger Forschung betrieben wird zum anderen aber auch ein großer Einfluss der Industrie eventuell sogar auf die Ergebnisse (Selektive Publikationen?) aber zumindest auf die Veröffentlichung dieser Ergebnisse besteht, denn ein großer Anteil (62,1%) wurden nach abgeschlossenem Projekt publiziert.

Die Veröffentlichungsquote bei den nicht-kommerziell-geförderten Studien lag bei 44,4%. Möglicherweise unterliegen diese strengeren Qualitätskontrollen. Beiden Hypothesen wird in der anschließenden Diskussion eine besonders große Bedeutung zugeschrieben.

Als weiterer wichtiger Aspekt erschien der mögliche Einfluss der Initiatoren auf die Publikationen.

68,3% (69) der insgesamt 101 Studien wurden durch einen Sponsor initiiert. Im Anschluss an diese Projekte wurden in 50,7% (35) der Fälle die gewonnenen Ergebnisse veröffentlicht. 29,7% (30) der Studien waren Prüfer-initiiert, davon wurden 43,3% (13) publiziert.

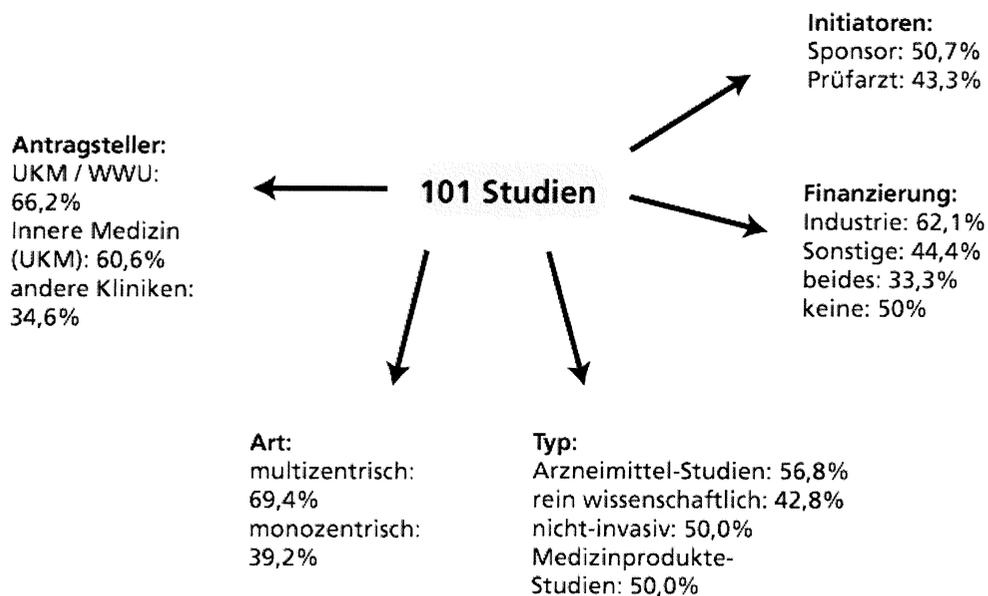
Die Ergebnisse von Uebing stimmten mit diesen nahezu überein (51,2% Sponsor-initiiert, 49,2% Prüfarzt-initiiert). Das zeigt, dass ein Initiator, sofern er auch als Sponsor agiert, zum Großteil schon darauf bedacht ist, nach Abschluss des Projektes die Ergebnisse der Öffentlichkeit zu repräsentieren.

Weiterhin wurden Studien registriert, bei denen unerwartete, unerwünschte Ereignisse auftraten (SAEs). Die Auswirkungen dieser Ereignisse auf die Publikationen sollen folgende Daten aufzeigen: Insgesamt wiesen zehn Studien das Auftreten von Komplikationen auf. Sechs der zehn Studien (60%), bei denen SAEs auftraten, wurden trotz der unerwünschten Ereignisse publiziert. Bemerkenswert war dabei, dass alle sechs (100%) publizierten Studien dem Arzneimittelgesetz unterlagen.

Weiterhin wurden drei Studien aufgrund schwerwiegender Gründe abgebrochen. Erstaunlicherweise wurde eine Studie davon sogar publiziert.

Eventuell fand hier eine Zwischenauswertung statt, bei der bereits Unterschiede und Tendenzen erkennbar wurden, die als signifikant und publikationswürdig erschienen.

(siehe auch hierzu: Grafik 6-Ergebnisse der Recherche)



Grafik 7: Übersicht über die analysierten Anträge

7. Diskussion

Die vorliegende Arbeit lieferte eine retrospektive und systematisch erfasste Analyse und Auswertung der Studienanträge die im Jahr 1998 der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe zur Beratung vorgelegt wurden. Die erfassten Daten wurden durch Einsichtnahme in die Original-Antragsunterlagen der Ethik-Kommission unter vorheriger Zustimmung durch den Vorsitzenden, gewonnen. Als Grundlage dieser Arbeit dienten zwei bereits durchgeführte Analysen und Bewertungen zu dieser Fragestellung für die Antragsjahre 1996 und 1997.

Wie bereits in den Vorarbeiten wurden auch hier alle Studientypen und -designs berücksichtigt, d.h. es fand keine Einschränkung auf z.B. randomisierte kontrollierte Studien statt. Es erfolgte weiterhin die Darstellung einer durch Datenbanken-gestützten Analyse der Publikationsraten der mit einem positiven Votum versehenen Anträge. Die Ergebnisse wurden mit den Vorjahren verglichen und Tendenzen deutlich hervorgehoben. Ferner wurde eine tiefgreifende Bewertung der möglichen Einflussfaktoren auf die Veröffentlichungen durchgeführt.

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Recherche

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Jahr 1998 insgesamt 101 Studien beantragt wurden. Davon wurden 61,3% (62) antragsidentisch bzw. teilidentisch publiziert.

72,6% (45) davon wurden vom Universitätsklinikum bzw. der WWU Münster (vor allem durch das Zentrum der Inneren Medizin und das Zentrum für Anästhesie und Laboratoriumsmedizin) durchgeführt.

Weiterhin konnte gesehen werden, dass mehr als 60% (66,2%) der von der Universitätsklinik bzw. der WWU Münster beantragten Studien, nach Abschluss der Forschungsvorhaben publiziert wurden.

Der überwiegende Teil der veröffentlichten Studien stand im Zusammenhang mit Arzneimitteln, mitunter lag die Veröffentlichungsquote hier bei 56,8%.

Die Studien wurden überwiegend (69,4%) multizentrisch angelegt und wiesen Teilnehmerzahlen von über 100 (meist nicht einer selektiven Population zugehörigen) Probanden bzw. Patienten auf.

Die Finanzierung der Forschungsvorhaben wurde größtenteils durch die Industrie gewährleistet die großes Interesse an den Veröffentlichungen zeigten, denn die Publikationsraten lagen über 60% (62,1%), siehe hierzu auch: Grafik 6- Die Ergebnisse der Recherche und Grafik 7- Übersicht über die analysierten Anträge

7.2 Der Vergleich mit den Ergebnissen aus den Vorjahren - Trends

Da die Ergebnisse der Evaluationen für die Jahre 1996 und 1997 in wesentlichen Fragestellungen Differenzen aufwiesen, soll diese Arbeit für das Jahr 1998 zeigen, ob es sich bei den Unterschieden um natürliche Schwankungen, um einen Trend oder lediglich die subjektive Beurteilung vieler Evaluationsparameter handelt.

Die nach gleichen Kriterien systematisierten Daten wurden für ein weiteres Sitzungsjahr analysiert und bereits bei der Auswertung der Ergebnisse mit den Vorjahren verglichen.

Die folgende zusammenfassende Darstellung soll die komplexen Zusammenhänge und Tendenzen näher verdeutlichen.

Die Zahl der evaluierten Anträge war vergleichbar, denn mit rund 100 Studien war das Antragsvolumen der drei Auswertungsjahrgänge nahezu gleich hoch.

Im Vergleich der drei Jahre konnte gesehen werden, dass der Anteil der eingereichten Anträge zum überwiegenden Teil der Universitätsklinik Münster zugeordnet werden konnte.

Jedoch nahm die Zahl der Antragsteller aus den Fachkliniken und Praxen zu, wobei dort der Initiator häufiger der Industrie-Sponsor war. Dieser Trend wurde bereits durch Uebing beim Vergleich der Jahre 1996 und 1997 beobachtet.

Nach Aufteilung des Universitätsklinikums Münster in verschiedene medizinische Disziplinen wurde für das Jahr 1998 deutlich, dass mit Abstand die meisten Anträge aus dem Zentrum für Innere Medizin kamen. Dieses Ergebnis bestätigte die Jahre zuvor, denn hier waren deutliche Parallelen zu erkennen. Auch in diesen Jahren wurde der Großteil der Studien durch das Zentrum für Innere Medizin geleitet.

Der Trend zu multizentrisch-angelegten Studien war bereits in den Vorjahren zu erkennen. 1996 lag das Verhältnis von mono- zu multizentrischen Studien noch bei 2:1, 1997 bereits bei 1:1 und 1998 ebenfalls bei nahezu 1:1. In allen drei Auswertungsjahrgängen fiel weiterhin auf, dass insbesondere Arzneimittelstudien einen multizentrischen Charakter aufwiesen.

Ferner war der Anteil der klinischen Prüfung von Arzneimitteln in den drei erfassten Jahren bedeutend hoch (um 60%). Ein Großteil dieser Studien wurde in randomisierter, doppelblinder und zum Teil placebokontrollierter Form durchgeführt.

Der Anteil der medizinischen Prüfung von Medizinprodukten lag weit unter 10%.

Weiterhin war die Anzahl der Studienabbrüche vergleichbar. Sie lag in den drei ausgewerteten Jahren zwischen 3-4%. Die Zahl der Studien, für die SAEs gemeldet wurden, nahm hingegen zu.

Eine industrielle Förderung des Forschungsvorhabens wurde im Jahr 1998 für ca. 60% der Studien beantragt. Im Vergleich zu den Vorjahren war hier eine stetig steigende Tendenz zu erkennen. 1996 waren es lediglich 45%, 1997 bereits ca. 50%. Der Anteil der nicht Industrie veranlassten Forschung nahm vom Jahr 1996 auf das Jahr 1997 an Bedeutung zu.

Hierfür war 1998 eine geringe abnehmende Tendenz zu sehen. Der Anteil der nicht geförderten Studien nahm in den drei Auswertungsjahrgängen ab.

Ferner wurden ausschließlich bei Sponsor-initiierten Studien die Erstellung und Zusendung eines Abschlussberichtes registriert. Im Vergleich zu den Vorjahren wurden im Jahr 1998 deutlich mehr Abschlussberichte zugesandt. Auch wurde die Ethik-Kommission in mehr Fällen über das Studienende informiert.

Charakteristika	1996	1997	1998
Anzahl ausgewerteter Anträge	99	110	101
Studiendesign:			
○ monozentrisch	63 %	51 %	51%
○ multizentrisch	37 %	49 %	49%
Studientyp:			
○ AMG	57 %	62 %	57%
○ MPG	keine Angaben	7 %	3%
○ Diagnostik	31 %	15 %	23%
○ operativ-therapeutisch	5 %	0 %	0%
○ sonstige therapeutisch	6 %	5 %	2%
geplante Studiendauer (Median; Spanne)	14 Monate (1-108)	12 Monate (1-180)	16 Monate (3-84)
Antragsteller:			
○ UKM / WWU	86 %	69 %	62%
○ sonstige Kliniken/Praxen	14 %	31 %	26%
Förderung durch:			
○ Industrie	42 %	51 %	57%
○ sonstige	20 %	30 %	27%
○ beide	3 %	3 %	12%
○ keine	34 %	16 %	4%
Bericht an die EK	12 %	6 %	17%
Studie abgebrochen oder nicht begonnen	4 %	4 %	3%
SAE-Meldungen	2 %	9 %	10%

Tabelle 2: Vergleich der Anträge aus den Jahren 1996/ 97 und 1998

Die Publikationsraten der Jahre 1996 und 1997 wiesen große Differenzen auf, denn 1996 lag sie um ein vielfaches höher als im Folgejahr. Besonders die Auszählung der antragsidentischen Veröffentlichungen wies Unterschiede auf.

Die Gesamtpublikationsrate lag für die Studien aus 1996 bei 72 %.1997 hingegen bei 50 %. Im Jahr 1996 wurden von den insgesamt 99 ausgewerteten Studien 70% (69) antragsidentisch publiziert. Nur in 2% (2) der Fälle wurden Teilaspekte publiziert. 21% (21) Studien wurden als „unsicher“ eingestuft und Publikationen im Umfeld des Antrages recherchiert.

In 7% (7) der Studien fand sich keine Publikation.

Bereits zum Jahr 1997 zeigten diese Ergebnisse große Differenzen. Hier wurden nur 24,8% (27) der Studien antragsidentisch publiziert. Ebenfalls 27 Studien wurden teildentisch veröffentlicht.

Im Umfeld des Antrages wurden in diesem Jahr 13,8% (15) Studien registriert. Das bedeutete, dass für insgesamt 36,7% (40) der Fälle keine Veröffentlichung ausgemacht werden konnte.

Von den Arzneimittelstudien wurden im Jahr 1996 ca. 66 % publiziert, 1997 waren es 45 %. Im Jahr 1998 wurden insgesamt 101 Studien beantragt, wovon 61,3% antragsidentisch bzw. teilidentisch publiziert wurden. Ferner stand der überwiegende Teil der veröffentlichten Studien im Zusammenhang mit Arzneimitteln. Hier lag die Veröffentlichungsquote im Jahr 1998 bei 56,8%.

Es waren deutliche Schwankungen der Publikationsraten zu erkennen und dementsprechend war hier keine eindeutige Tendenz sichtbar, sondern die starken Schwankungen waren am ehesten durch die stark subjektive Beurteilung der Evaluationsparameter zu erklären.

Wobei deutlich wird, dass die Ergebnisse der Jahre 1997 und 1998 nicht so große Abweichungen aufzeigen, wie die Ergebnisse aus dem Jahr 1996. Hier scheinen die Ergebnisse der Recherche für die antragsidentischen Publikationen und auch für die Gesamtpublikationsrate zu hoch gegriffen zu sein.

Möglicherweise erfolgte bei der Recherche der Ergebnisse für die Folgejahre (1997/98) eine detailliertere und eventuell auch strengere Selektion.

Dieses zeigt, dass verschiedene subjektive Maßstäbe hier zu einer Verzerrung von Ergebnissen führen konnten.

Hinsichtlich der Publikationen ergab sich folgendes Bild:

Charakteristika	1996	1997	1998
Zeit von Votum bis Publikation (Median; Spanne)	46 Monate (9-88)	48 Monate (9-98)	49 Monate (12-94)
Publikationsrate:			
○ insgesamt	72 %	50 %	61%
○ antragsidentisch	70 %	25 %	23%
○ teilidentisch	2 %	25 %	39%
Publikationsart:			
○ Originalartikel	89 %	82 %	78%
○ Abstract	10 %	9 %	11%
○ Review	1 %	7 %	7%
Antragsteller:			
○ Erstautor	41 %	46 %	28%
○ Fehlend	4 %	15 %	5%
Zeitschrift:			
○ Impact factor (Mittel; Median; Spanne)	4,493; 2,766 (1,007-40,361)	3,012; 1,851 (0,363-17,482)	3,424; 1,928 (0,440-19,374)

Tabelle 3: Vergleich der Publikationen aus den Jahren 1996/ 97 und 1998

7.3 Mögliche Einflussfaktoren auf Publikationen und deren Problematik

Bereits in den Vorarbeiten wie auch bei dieser Auswertung wurde deutlich, dass ein Großteil der Anträge im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln stand.

Die Finanzierung insbesondere dieser aber auch anderer Forschungsvorhaben wurde größtenteils durch die Industrie gewährleistet die großes Interesse an den Veröffentlichungen zeigten, denn die Publikationsraten lagen weit über 60%.

Schon seit einiger Zeit gibt es Presseberichte und Stimmen, die beklagen, dass die pharmazeutische Industrie bezüglich klinischer Studien Geheimnisse verbergen, da klinische Prüfungen nicht in einem öffentlich zugänglichen Register eingetragen und deren Ergebnisse letztendlich nur zum Teil und vornehmlich nur dann publiziert werden, wenn sie positiv ausgefallen sind.

So brachte der Verband forschender Arzneimittelhersteller (kurz VFA) einen Artikel heraus, in dem postuliert wird, dass „die pharmazeutische Industrie sich seit einiger Zeit mit dem Vorwurf konfrontiert sieht, dass primär nur positive Forschungsergebnisse publiziert werden, selten aber negative“.

Darüber hinaus würden bei Publikationen Produkte positiver dargestellt als dies auf Basis der Daten zu rechtfertigen wäre. Auch im Hinblick auf die evidenzbasierte Medizin wird immer öfter eine Publikationspflicht für alle Daten aus klinischen Studien gefordert, um einen vollständigen Überblick über die durchgeführten Studien zu erhalten⁵⁶.

Vor diesem Hintergrund haben sich die forschenden pharmazeutischen Unternehmen bereits im Januar 2006 in einer freiwilligen Selbstverpflichtung bereit erklärt, die öffentliche Registrierung klinischer Studien und die Veröffentlichung von Studienergebnissen aus diesen Studien zu gewährleisten.

Um die Transparenz bei klinischen Studien für Ärzte, Patienten und für die Allgemeinheit zu verbessern, haben sich die pharmazeutischen Unternehmen weltweit auf die folgenden Elemente geeinigt:

Zum einen sollen laufende klinische Studien mit Patienten in einer öffentlich zugänglichen Datenbank innerhalb von 21 Tagen nach dem Einschluss der ersten Patienten registriert werden. Dabei werden folgende Daten genannt: Titel, Beschreibung, Phase, Typ, Status, Ziel, Art der Intervention, Indikationsgebiet, Auswahlkriterien für Patienten einschließlich Alter und Geschlecht, sowie Länder, in denen diese Studie durchgeführt wird und eine Kontaktmöglichkeit.

⁵⁶<http://www.vfa.de/de/politik/position/pos-registrierung.html>

Jede Studie erhält eine Identifizierungsnummer, die bei späteren Publikationen anzugeben ist, damit der weitere Werdegang einer Studie problemlos verfolgt werden kann. Die Registrierung kann dabei in einem Internet-basiertem Register erfolgen. Zum anderen sollen alle Studienergebnisse von bei mindestens in einem Land zugelassenen und vermarkteten Arzneimitteln in einer öffentlich zugänglichen, gebührenfreien Datenbank veröffentlicht werden.

Dies gilt auch für Studien, die medizinisch bedeutsam sind, aber bei denen die Entwicklung des Prüfartzeimittels abgebrochen wurde. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse soll eine eindeutige Identifizierungsnummer beinhalten.

Auch in diesem Fall sieht die Selbstverpflichtung vor, dass die Veröffentlichung in einer Internet-basierten Datenbank, z.B. einer Firma oder eines Verbands erfolgen kann⁵⁷.

Um die Suche nach bestimmten klinischen Studien bzw. Studienergebnissen zu vereinfachen, hat der internationale Pharmaverband IFPMA im September 2005 ein Internetsuchportal der Öffentlichkeit unter <http://www.ifpma.org/clinicaltrials> zugänglich gemacht. Dieses Portal erlaubt nach Informationen über laufende Studien und Ergebnisse von abgeschlossenen klinischen Prüfungen zu suchen.

Darüber hinaus sind seit 1995 bei allen Arzneimitteln, die ihre Zulassung im zentralisierten Verfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten haben, die klinischen Studienergebnisse im so genannten EPAR (European Public Assessment Report) öffentlich zugänglich. Diese EPARs enthalten ausführliche Zusammenfassungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von neuen Arzneimitteln.

Da die meisten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen über die EMA zugelassen werden, besteht bereits jetzt nach erfolgter Zulassung eine gute öffentliche Information über klinische Studienergebnisse. Seit Ende 2005 müssen auch für nationale Zulassungen öffentliche Bewertungsberichte (PARs) erstellt werden⁵⁸.

Es gibt viele fachspezifische Studienregister, deren Inhalte jedoch nicht standardisiert sind und teilweise überlappen. Auch Datenbanken der pharmazeutischen Industrie über Medikamente, die sich in der Entwicklung befinden könnten als Informationsquellen über gegenwärtig laufende Medikamentenstudien dienen.

⁵⁷Verband forschender Arzneimittelhersteller unter: <http://www.vfa.de>

⁵⁸European Medicines Agency unter: <http://www.emea.europa.eu>

Manheimer und andere verglichen im Jahr 2002 drei dieser Quellen, von denen zwei für sich beanspruchten, ein vollständiges Bild der aktuellen US-Medikamentenforschung zu liefern. Nur drei von 32 Vorhaben waren tatsächlich in allen drei Datenbanken registriert. Die Hälfte war nur in jeweils einem Register zu finden. Von zwölf in der Entwicklung befindlichen Medikamentenstudien zur Behandlung von Prostatakrebs waren drei in anderen Studienregistern nicht auffindbar. Bei Dickdarmkrebs waren es sogar acht von 20 Studien⁵⁹.

Offenbar gewähren derzeit existierende Studienregister keinen vollständigen Überblick über das Forschungsgeschehen.

Weiterhin wird in vielen Fachartikeln der Begriff „*Publications Bias*“ aufgeworfen.

Hierbei wird die Frage nach einer gezielten Zurückhaltung von Studienergebnissen durch die Initiatoren deutlich. Das was Wissenschaftler, Ärztinnen und Patienten im Rahmen einer Literaturrecherche finden, ist häufig kein getreues Abbild dessen, was tatsächlich in Kliniken und Labors zu dem Thema erforscht worden ist.

Man spricht von *Publications Bias*, wenn die veröffentlichten Forschungsergebnisse nicht repräsentativ für alle erzielten Resultate sind.

Laut einer Arbeit aus dem Jahr 2004 von Hans-Hermann Dubben und Hans-Peter Beck-Bornholdt „Unausgewogene Berichterstattung in der medizinischen Wissenschaft“ vom Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf kann das Ausbleiben einer Publikation verschiedene Gründe haben. Zum einen sind meist einige finanzielle und auch logistische Hürden bis zum Abschluss der Studie zu nehmen.

Danach stehen die Studienleiter vor der Entscheidung, ob sie das Ergebnis publizieren wollen und, wenn ja, in welcher Zeitschrift.

Anscheinend gibt es keine Standards an die sich ein Wissenschaftler halten kann und muss, um zu entscheiden, welche Ergebnisse es wert sind, veröffentlicht zu werden und welche nicht⁶⁰.

⁵⁹Manheimer, E. , Anderson D. (2002)Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *BMJ* 2002;325, S.528–31

⁶⁰Dubben ,Hans-Hermann, Beck-Bornholdt ,Hans-Peter (2004)Unausgewogene Berichterstattung in der medizinischen Wissenschaft

Eine weitere Frage ist, ob und wo das Manuskript zur Veröffentlichung angenommen wird. Manche Studien werden in Literaturdatenbanken geführten englischsprachigen Zeitschriften publiziert. Andere erscheinen in kleinen nationalen Zeitschriften. Und wieder andere werden nie gedruckt.

Einer Studie von Dickersin und Min aus dem Jahr 1993 zufolge, beträgt der Anteil positiver Ergebnisse einer der führenden medizinischen Fachzeitschriften, dem *New England Journal of Medicine* ca. 88 %.

In psychologischen Fachzeitschriften beträgt der Anteil sogar über 95 %. Solche hohen Anteile an positiven Ergebnissen lassen deutlich Zweifel aufkommen, ob diese Berichte repräsentativ für das sind, was tatsächlich erforscht wurde⁶¹.

Easterbrook et al. (1991) untersuchten die Forschungsprojekte, die vom Central Oxford Research Ethics Committee zwischen 1984 und 1987 genehmigt worden waren. Es fand sich dabei eine bevorzugte Veröffentlichung positiver Ergebnisse. Statistisch signifikante Ergebnisse hatten eine mehr als dreifach höhere Chance, publiziert zu werden als nicht-signifikante⁶².

Ferner untersuchten Stern & Simes (1997) 748 Studien, die zwischen 1979 und 1988 vom Royal Prince Alfred Hospital Ethics Committee in Sydney genehmigt worden waren. Dabei zeigte sich, dass Studien mit positivem Ergebnis fast doppelt so häufig publiziert wurden wie Studien mit negativen Ergebnissen. Außerdem wurden negative Studien später veröffentlicht als positive, denn die mediane Dauer bis zur Publikation betrug etwa 5 Jahre für positive und 8 Jahre für negative Ergebnisse⁶³.

Manche Wissenschaftler sind enttäuscht und entmutigt, wenn sie negative Ergebnisse haben und zögern, diese zur Publikation einzureichen, so kommt es häufig zu einer zeitlichen Verzögerung der Veröffentlichung von negativen Ergebnissen, der sogenannten „Time lag bias“.

⁶¹Dickersin K., Min, Y.I. (1993) Publication bias: The problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993, 703, S.135-48

⁶²Easterbrook P.J., Berlin, J.A., Gopalan, R., Matthews, D.R. (1991) Publication bias in clinical research, *Lancet* 1991, 337, S.867-872

⁶³Stern, J.M., Simes, R.J. (1997) Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997, 315, 640-5

So untersuchte Ioannidis (1998) den Verbleib von 109 randomisierten Wirksamkeitsstudien, die im Zeitraum von 1986 bis 1996 von der ACTG (AIDS Clinical Trials Group) und von der CPCRA (Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS) durchgeführt wurden. Er kam zu dem Ergebnis, dass positive Studien schneller nach Abschluss der Studie zur Veröffentlichung eingereicht wurden als negative.

Ferner wurden die positiven Studien schneller von den Zeitschriften publiziert.

Ioannidis (1998) zeigte auch, dass die Studien mit negativem Ergebnis etwa doppelt so viele Patienten wie die positiven eingeschlossen hatten. So sind sie nicht nur aussagekräftiger als die kleineren Studien, sondern die Vorbereitung dieser Studien zeigt auch einen höheren Zeitaufwand. Dem zu Folge beginnen die negativen Studien häufig mit Verspätung.

Demnach erscheinen daher Studien mit negativem Ergebnis meist einige Jahre nach den positiven Studien zu derselben Fragestellung⁶⁴.

Viele Studien beschäftigten sich bereits mit der Frage, warum bestimmte Studien bzw. deren Ergebnisse im Anschluss nicht durch eine Publikation in der Fachpresse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Bei einer Befragung von Dickersin und Min im Jahr 1992 werden von Forschern unterschiedliche Gründe angegeben, weshalb sie ihre Ergebnisse nicht veröffentlicht haben: unter anderem sei das Ergebnis nicht signifikant, der Sponsor halte die Daten zurück, die Veröffentlichung sei nicht Ziel der Studie gewesen, keine Zeit oder kein Interesse mehr, „unwichtige“ Ergebnisse, Ablehnung des Manuskriptes wurde befürchtet, andere Publikation mit ähnlichen Ergebnissen wurden gefunden, oder ein Wechsel der Arbeitsstelle wurden hier als Gründe angegeben. Weiterhin fanden sie heraus, dass methodische Probleme oder eine tatsächliche Ablehnung des Manuskriptes nur jeweils ca. 10 % der nicht publizierten Studien betrafen⁶⁵.

In einer Untersuchung von Timmer et al. (2002) gaben die befragten Autoren Zeitmangel als Hauptgrund an, nicht zu publizieren⁶⁶.

⁶⁴Ioannidis, J.P.A (1998)Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998, 279, S.281-286

⁶⁵Dickersin K, Min, Y.I., Meinert, C.L. (1992)Factors influencing publication of research results. Follow up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992, 267,374-8.

⁶⁶Timmer, A., Hilsden, R.J., Cole, J., Hailey, D., Sutherland, L.R. (2002)Publication bias in gastroenterological research– a retrospective cohort study based on abstracts submitted to a scientific meeting. *BMC Medical Research Methodology* 2002, 2:7 and <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/7>

Laut Easterbrook et al. (1991) gaben einige Forscher auf Befragung an, dass die beteiligten pharmazeutischen Firmen die Daten verwalten und somit diese Firmen die Publikation initiieren sollten. Häufig wurden solche Studien nur für die Produktzulassung durchgeführt, ohne dass eine Veröffentlichung beabsichtigt war⁶⁷.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass es für Forscher zahlreiche Beweggründe gibt Ergebnisse zurückzuhalten. Dies betrifft in erster Linie negative Ergebnisse.

Die (veröffentlichte) Literatur über *Publications Bias* zeigt, dass die Autoren in erheblichem Ausmaß zur Unausgewogenheit der Berichterstattung in der Wissenschaft beitragen.

Erwähnenswert erscheint hierbei, dass es mittlerweile Fachzeitschriften wie z.B. das Journal of negative Results in Biomedicine gibt, das gezielt Studien mit negativen Ergebnissen publiziert.

Ferner zeigte sich ein weiteres Problem bei Veröffentlichungen von „authentischen“ Studienergebnissen.

Hierzu fand sich in einem Artikel aus dem Forum Gesundheitspolitik erstmals der Begriff des „Ghost Management“ mit der Frage, ob viele wissenschaftliche Veröffentlichungen aus der Feder von Marketingfirmen entstammen.

Der Autor geht davon aus, dass 20-40% aller Veröffentlichungen in medizinischen Fachzeitschriften über Arzneimittelstudien vermutlich nicht von den im Artikel genannten Autoren, sondern von kommerziellen Unternehmen geplant und geschrieben werden. Das Ziel dieser Firmen, ist das Marketing für Arzneimittel auf dem Weg über wissenschaftliche Publikationen, wobei die tatsächlichen Ghostwriter und ihre zahlreichen Zuarbeiter im Verborgenen bleiben⁶⁸.

Weiterhin sind bei einer Vielzahl von Arzneimittelstudien "Ghost-Writer" beteiligt, Personen, die bei den Hersteller-Firmen beschäftigt sind und nachweislich an den Studien beteiligt waren, aber nicht als Mitautor der Studie genannt werden. Sie versprechen Pharma-

⁶⁷Easterbrook, P.J. , Berlin, J.A. , Gopalan, R., Matthews, D.R. (1991)Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991, 337, S.867-872

⁶⁸Marstedt, Gerd (2007)Ghost Management der Pharmaindustrie: Stammen viele wiss. Veröffentlichungen aus der Feder von Marketingfirmen? unter: <http://www.forum-gesundheitspolitik.de/artikel>

Unternehmen auf diese Weise "das Vertrauen von Ärzten in Ihre Markenprodukte zu maximieren".

Die überaus subtilen und hochgradig organisierten Publikationsstrategien der Firmen werden aus ihren eigenen Beschreibungen deutlich und ihr Ziel lautet: "Produkt-Akzeptanz und -konsum durch die systematische und geplante Verbreitung von Meldungen und Daten an geeignete Zielgruppen, und dies zu den günstigsten Zeitpunkten über die effektivsten Kommunikations-Kanäle".

Eine rasche und unkomplizierte Möglichkeit der Abhilfe erkennt der Verfasser des Artikels hingegen nicht. Er spricht allerdings einige Empfehlungen aus. Verlage von Fachzeitschriften sollten Manuskripte, die direkt von Marketingfirmen eingereicht werden, zurückweisen, sollten Autoren mehrfach befragen über nicht genannte Mitautoren und Sponsoren und bei Zuwiderhandlungen auch Strafen verhängen⁶⁹.

Mit einer höheren Publikationsrate einher gingen in den hier untersuchten Studien folgende Parameter: 72,6% (45) der 101 Studien wiesen einen Antragsteller aus dem Universitätsklinikum bzw. der WWU Münster auf.

Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass ein größeres Eigeninteresse der wissenschaftlich tätigen Ärzte an einer Publikation dadurch besteht, dass diese mögliche positive Einflüsse auf ihre berufliche Laufbahn darstellt. Weiterhin könnte das Durchsetzen eines Antrages auf Fördermittel hier deutlich erleichtert sein aufgrund des Ansehens und der Dominanz einer solchen Einrichtung. Die Gesamtpublikationsrate lag hier bei 66,2%.

Ferner konnte gesehen werden, dass der überwiegende Teil der veröffentlichten Studien im Zusammenhang mit Arzneimitteln stand, mitunter lag die hier bei 56,8%.

Die Studien wurden überwiegend (69,4%) multizentrisch angelegt und wiesen Teilnehmerzahlen von über 100 (meist nicht einer selektiven Population zugehörigen) Probanden bzw. Patienten auf. Ein Grund dafür könnte sein, dass zu geringe Fallzahlen zu den verschiedenen Studientypen keine signifikante Aussage zulassen. Eine Ausnahme stellen hier sicherlich die Arzneimittelstudien dar, wo bereits eine geringe selektive Studiengruppe aussagekräftige Ergebnisse bieten kann.

⁶⁹Marstedt, Gerd (2007) Ghost Management der Pharmaindustrie: Stammen viele wiss. Veröffentlichungen aus der Feder von Marketingfirmen? unter: <http://www.forum-gesundheitspolitik.de/artikel>

Weiterhin erwecken die Ergebnisse den Anschein, dass groß angelegte Studien mit Teilnahme vieler Probanden und Durchführung an mehreren Prüferten, als besonders repräsentativ und für die Fachpresse bedeutsam erschienen.

Die Ergebnisse der Arzneimittelstudien wurden bei mehr als der Hälfte der Fälle in der Fachliteratur veröffentlicht. Das bedeutete, dass ein Großteil der erschienen Artikel im Zusammenhang mit Arzneimitteln standen. Das könnte bedeuten, dass insbesondere Arzneimittelstudien aus kommerziellen Zwecken durchgeführt wurden, um anschließend durch die Repräsentation der Ergebnisse das Produkt vermarkten zu können. Dementsprechend sind hier die Publikationsraten hoch.

Desweiteren konnte gesehen werden, dass Förderung durch die Industrie einen hohen Stellenwert einnahm. Die Publikationen der durch die Industrie geförderten Studien nahmen zu, hingegen spielte die Beteiligung sonstiger (meist staatlicher) Förderung eine geringe Rolle. Möglicherweise könnte hier davon ausgegangen werden, dass zum einen ohne das Geld der Pharmaindustrie weniger Forschung betrieben wird zum anderen aber auch ein großer Einfluss der Industrie eventuell sogar auf die Ergebnisse aber zumindest auf die Veröffentlichung dieser Ergebnisse besteht, denn ein großer Anteil wurde nach abgeschlossenem Projekt publiziert.

Die Veröffentlichungsquote bei den nicht-kommerziell geförderten Studien lag bei 44,4%.

8. Fazit

Da die Ergebnisse der Evaluationen für die Jahre 1996 und 1997 in wesentlichen Fragestellungen differierten, sollte diese Promotionsarbeit über das Jahr 1998 zeigen, ob es sich bei den Unterschieden um natürliche Schwankungen, um einen Trend oder lediglich die subjektive Beurteilung vieler Evaluationsparameter handelte.

So wurden im Rahmen dieser Arbeit die Daten nach gleichen Kriterien systematisiert, für ein weiteres Sitzungsjahr analysiert und mit den Ergebnissen der Vorjahre verglichen. Die Differenzen wurden herausgearbeitet und mögliche Gründe dafür angegeben.

Weiterhin wurde bei der Bewertung der Daten deutlich, dass die bereits für das Jahr 1997 nur teilweise durchgeführte Analyse der Einflussfaktoren auf die Publikationen einen besonders wichtigen Stellenwert einnahm. Sie wurden erneut aufgegriffen, durch weitere wichtige Aspekte ergänzt und anschließend einer Auswertung unterzogen.

Bei der Betrachtung der durch die Fachliteratur der Öffentlichkeit zugänglichen Informationen wurde deutlich, dass nur bestimmte „signifikante“ Studien bzw. Ergebnisse repräsentiert wurden.

Hierdurch wurde erstmalig die Frage nach einer gezielten Zurückhaltung von Studienergebnissen durch die Initiatoren aufgeworfen. Dies bezüglich wurde dem Begriff der „*Publications Bias*“ eine große Bedeutung zugeschrieben. Dieser Aspekt und weitere aufgeworfene Fragen wurden in der anschließenden Diskussion einer tiefgreifenden Bewertung unterzogen.

Im Hinblick auf die evidenzbasierte Medizin wurde deutlich, dass immer öfter eine Publikationspflicht für alle Daten aus klinischen Studien gefordert wird, um einen vollständigen Überblick über die durchgeführten Studien zu erhalten. Vor diesem Hintergrund wurden einige aus der einschlägigen Literatur ermittelte Datenbanken und fachspezifische Studienregister vorgestellt.

Häufig waren deren Inhalte jedoch nicht standardisiert und überlappten in bestimmten Fragestellungen. Auch waren einige Studien darin gar nicht auffindbar, so kam man zu dem Ergebnis, dass die derzeitigen Register keinen vollständigen Überblick über das tatsächliche Forschungsgeschehen zeigen. Hier sollten in den nächsten Jahren Verbesserungen angestrebt werden.

Weiterhin wurden verschiedene Gründe für das Ausbleiben einer Publikation genannt. Dabei wurde deutlich, dass bedeutend mehr Studien veröffentlicht wurden, die zu einem positiven Ergebnis kamen. Die hohen Anteile an positiven Ergebnissen ließen deutliche Zweifel aufkommen, ob diese Berichte überhaupt repräsentativ sind, für das, was tatsächlich erforscht wurde. Auch dieser Aspekt wurde beleuchtet und die in Frage kommenden Gründe dafür aus bereits durchgeführten Untersuchungen und Befragungen zitiert.

Alles in allem wurde immer wieder deutlich, dass es anscheinend noch keine Standards gibt, an die sich ein Wissenschaftler halten kann und muss, um zu entscheiden, welche Ergebnisse es wert sind, veröffentlicht zu werden und welche nicht.

Literaturverzeichnis

1. Druckwerke:

- Bork, Reinhard** (1984) Das Verfahren vor den Ethik- Kommissionen der medizinischen Fachbereiche, Berlin
- Brennan, T.-A.** (1999) Proposed revisions to Declaration of Helsinki- will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl. J Med*, 341 (7)
- Bundesärztekammer** (1991) Ethik-Kommissionen: Verfahrensgrundsätze. *Deutsches Ärzteblatt* 1991, 88 (31/32), B1779- B1780
- Czwalina, J.** (1987) Ethik- Kommissionen- Forschungslegitimation durch Verfahren, Frankfurt am Main
- Daele, W., Van den Müller- Salomon, H.** (1990) Die Kontrolle der Forschung am Menschen durch Ethik-Kommissionen. *Medizin in Recht und Ethik*, Band 22, Stuttgart
- Deutsch, E.** (1990) Die rechtlichen Grundlagen und Funktionen der Ethik- Kommissionen.
- Deutsch, Erwin** (1999) *Medizinrecht*, 4. Aufl., Berlin
- Deutsch, Erwin, Lippert, Hans-Dieter** (1998) *Ethik-Kommission und klinische Prüfung*, Berlin
- Deutsch E., Taupitz J.** (2000) *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin- zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki*, New York
- Dickersin K, Min, Y.I.** (1993) Publication bias: The problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993
- Dickersin K, Min, Y.I., Meinert, C.L.** (1992) Factors influencing publication of research results. Followup of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992
- Doppelfeld, E.** (2001) Stellung und Aufgaben der Medizinischen Ethik- Kommissionen. In: *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen*, Band 20, 442-452, Würzburg
- Doppelfeld, E.** (1990) Arbeitskreis medizinischer Ethik- Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin
- Dollfuß, H.** (2005) *Google Scholar- Kleiner Fisch oder zukünftiger Hecht im medizinischen Literaturteich*
- Dubben, Hans-Hermann, Beck-Bornholdt, Hans-Peter** (2004) *Unausgewogene Berichterstattung in der medizinischen Wissenschaft*
- Easterbrook, P.J., Berlin, J.A., Gopalan, R., Matthews, D.R.** (1991): Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991
- Gärtner, Armin** (2008) *Medizinproduktegesetzgebung und Regelwerk*, Band 1 der Reihe *Medizinproduktesicherheit*, TÜEV Media Verlag GmbH
- Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln** (1987) *Bundesanzeiger* 243 vom 09.12.1987
- Hasskarl, Horst, Kleinsorge, Hellmuth** (1979) *Arzneimittelprüfung, Arzneimittelrecht. Nationale und internationale Bestimmungen und Empfehlungen.*, Stuttgart, 2. Aufl.
- Helmchen, H.** (1995) *Ziele, Beratungsgegenstände und Verfahrensweisen medizinischer Ethik Kommissionen.* *Ethik Med* 1995
- ICH Harmonised Tripartite Guidelines Topic E 6: Note for Guidance on Good Clinical Practise.** CPMP/ICH/135/95
- ICH-GCP, Glossar 1.53.:** Sponsor-Definition
- Ioannidis, J.P.A.** (1998) Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998
- Kanzow, U.** (1990) *Die Ethik- Kommissionen der Landesärztekammern*

- Klinkhammer, G.(1999)Medizinische Ethik- Kommissionen. Gegen Minimierung ethischer Standards, Deutsches Ärzteblatt 1999, 95 (49), A3103
- Laufs, Uhlenbrock (1997)Handbuch des Arztrechts, München, 2.Aufl. 1999
- MBO-Ä 1997 in:Deutsches Ärzteblatt 1997,41, A-A-2730
- Mc Entyre, J., Lipman, D.(2001)PubMed- Bridging the information gap
- Manheimer E., Anderson D.(2002)Survey of public information about on going clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *BMJ* 325
- Marstedt, Gerd(2007)Ghost Management der Pharmaindustrie: Stammen viele wiss. Veröffentlichungen aus der Feder von Marketingfirmen?
- Neitzke, G.(2000) Mitglieder Deutscher Ethik- Kommissionen- Wer sind sie und wer sollen sie sein?
- Niehaus, Mathilde(1999)Wissenschaftliche Arbeiten- Anmerkungen und Empfehlungen
- Noruzi, Alireza (2005)Google Scholar: The new Generation of Citation Indexes.
- Rousseau, Ronald (2004)A classification of author co-citations- definitions and search strategies.
- Schreiber, Stephan (2001)Das Transfusionsgesetz vom 1.Juli 1998, Frankfurt am Main
- Stamer, Kathrin(1998)Die Ethik- Kommission in Baden- Württemberg, Frankfurt am Main
- Stapff, Manfred(2007)Arzneimittelstudien. Ein Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen speziell für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal, München
- Stern, J.M., Simes, R.J.(1997)Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997
- Stock, M., Stock, W.G.(2005)Web of Knowledge: Wissenschaftliche Artikel, Patente und deren Zitationen
- Taupitz, J.(2001)Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 2001, 98, A2413-A2420
- Taupitz, Jochen (2001)Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000, *MedR* 2001
- Taupitz, Jochen (2003)Die Stellung der Ethik-Kommissionen im Entwurf eines Forschungsprotokolls des Europarates. In: Urban Wiesing (Hrsg.) Die Ethik-Kommissionen
- The Lancet (2000)A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *Lancet*, 356, 1123
- Timmer, A, Hilsden, R.J., Cole, J., Hailey, D., Sutherland, L.R. (2002)Publication bias in gastroenterological research– a retrospective cohort study based on abstracts submitted to a scientific meeting. *BMC Medical Research Methodology* 2002
- Toellner, R.(1990)Die Ethik- Kommission in der Medizin, Gustav Fischer, Stuttgart
- Wiesing, U., Siemon, A., Von Engelhardt, D.(2000)Ethik in der medizinischen Forschung. *Jahrbuch Medizinethik* 13.Schattauer, Stuttgart

2. Internetquellen:

European Medicines Agency unter: <http://www.emea.europa.eu>

<http://www.wikipedia.org/wiki/klin.Studien>

<http://www.bah-bonn.de> (letzter Zugriff: 20.01.2008)

<http://www.aerzteblatt.de/archiv/artikel> (letzter Zugriff: 03.02.2008)

http://www.ma.uni-heidelberg.de/bibl/lit-suche/impact_factor_info

<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (letzter Zugriff: Januar 2008)

Pharmig, Verband der pharmazeutischen Industrie, Österreich unter:

<http://www.pharmig.at.de>

Vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller unter: <http://www.vfa.de>

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Hucklenbroich als Doktorvater für die Betreuung bei der Erstellung meiner Dissertation danken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. Bärbel Uebing für die ständige Ansprechbarkeit und konstruktive Hilfe.

Ganz besonders möchte ich mich allerdings bei meinen Eltern bedanken, die immer an meiner Seite standen, große Geduld zeigten und mir stets eine große Unterstützung waren.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	1
1. Grundlagen und Schwerpunkte der Arbeit.....	2
2. Die Ethik-Kommissionen.....	3
2.1 Die Entstehungsgeschichte	4
2.2 Zweck und Funktion von Ethik-Kommissionen	5
2.3 Personelle Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen.....	7
3. Methodik	8
3.1 Die Recherche im Internet	11
3.2 Aufgeworfene Fragen	12
4. Die Ergebnisse	13
4.1 Die Herkunft der Antragsteller/Institutionen	13
4.2 Die Art der Studien	16
4.3 Das Design der Studien.....	17
4.4 Die Studientypen.....	18
4.5 Die Studienteilnehmer.....	23
4.6 Studiendauer (in Monaten)	25
4.7 Votum der Amendments	26
4.8 SAEs (Serious Adverse Events).....	27
4.9 Studienabbrüche.....	28
4.10 Die Initiatoren der Studien (sponsor/ investigator).....	30
4.11 Förderung (industrielle / sonstige)	32
4.12 Benachrichtigung über Studienende / Abschlussberichte	34
5. Die Recherche im Internet	35
5.1 Die verwendeten Datenbanken	35
5.2 Methodik	38
5.3 Die Ergebnisse der Recherche	39
5.3.1 Anzahl der Veröffentlichungen.....	39
5.3.2 Art der Publikationen.....	41
5.3.3 Autoren der Artikel	43
5.3.4 Die publizierende Fachliteratur und deren <i>Impact Factors</i>	45
5.3.5 Dauer bis zur Publikation.....	49
6. Parameter mit möglichem Einfluss auf Veröffentlichungen.....	49
7. Diskussion.....	55
7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Recherche	55
7.2 Der Vergleich mit den Ergebnissen aus den Vorjahren - Trends	56
7.3 Mögliche Einflussfaktoren auf Publikationen und deren Problematik	60
8. Fazit.....	67
Literaturverzeichnis	69
Danksagung	72
Lebenslauf	73