



Deutsches Cochrane Zentrum
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Medizinische Biometrie
und Medizinische Informatik
Stefan-Meier-Str. 26,
D-79104 Freiburg
Email: mail@cochrane.de



Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
c/o Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Wegelystraße 3, 10623 Berlin
Email: kontakt@ebm-netzwerk.de

Stellungnahme des Deutschen Cochrane Zentrums und des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e. V.)

Öffentliche Anhörung
"Probanden- und Patientenschutz"
der Enquete-Kommission "Ethik und Recht der modernen Medizin"
am 25. Oktober 2004 in Berlin.

Zusammenfassung

Die Anhörung zum "Probanden- und Patientenschutz" hat zum Ziel, herauszufinden, wie die Probanden und Patienten ihre Studienteilnahme in Bezug auf ihre Rechte und Pflichten sowie ihre Einwilligung bewerten und ob etwaige Schutzlücken bestehen. Diese Zielsetzung und die daraus abgeleitete Fragenliste übersieht eine Schutzlücke, die seit langem bekannt ist und gegenwärtig Thema intensiver internationaler Diskussion ist, jedoch von deutschen Patienten- und Selbsthilfegruppen aufgrund mangelnder Information kaum als Defizit oder Schutzlücke benannt wird:

Zentraler Punkt der informierten Einwilligung in die Studienteilnahme müsste die Kenntnis bereits abgeschlossener Studien zur gleichen Fragestellung sein. Diese Information ist selbst auf professioneller Seite aufgrund großer struktureller Defizite nur unvollständig verfügbar und kann deswegen auf Patienten- und Probandenseite nicht einmal als Defizit wahrgenommen werden. Der Grund liegt in der außerordentlich unvollständigen Veröffentlichung klinischer Studien, die darüber hinaus in ihrer Auswahl ergebnisabhängig ist und damit ständig zur Quelle von Fehlinformation wird. Über laufende, Probanden einschließende Studien gibt es andererseits keine zuverlässige, leicht zugängliche Information, so dass Patienten mit einer bestimmten Erkrankung keine Möglichkeiten haben, sich im Rahmen einer geeigneten Studie behandeln zu lassen.

Als geeignete Lösung wird seit mehreren Jahrzehnten die verpflichtende Erfassung in einem öffentlichen Register gefordert, ohne daß es bisher zu einer Realisierung gekommen ist. Die gegenwärtige internationale Diskussion wurde entfacht durch eine Klage des Generalstaatsanwalts von New York gegen die Firma GlaxoKlineSmith. Der Vorwurf lautet auf Unterdrückung von Studienergebnissen zu Antidepressiva bei Kindern, die als Ursache für Selbstmorde in Verdacht stehen.

Transparenz über abgeschlossene und laufende Studien ist unverzichtbare Voraussetzung für die informierte Einwilligung von Patienten und Probanden. Aus diesem Grund muss die öffentliche zugängliche Registrierung klinischer Studien integraler Bestandteil der Diskussion um dieses Thema sein.

Das Deutsche Cochrane Zentrum und das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin bieten an, dabei beratend mitzuwirken und insbesondere die Erfahrungen aus der Zusammenarbeit mit internationalen Gruppen einzubringen.

1 Die zentrale Rolle klinischer Studien für die Bewertung medizinischer Maßnahmen

Patientenorientierte klinische Studien haben in den letzten Jahrzehnten eine weithin akzeptierte zentrale Rolle in der Bewertung jeglicher Verfahren in der Medizin eingenommen. Während viele Studien insbesondere in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung (Phase I und II) nur als inhärenter Forschungsschritt betrachtet werden, nutzt man die großen konfirmativen Studien der Phase III zunehmend als Grundlage für Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung. Klinische Studien sind im Forschungs- wie auch im Versorgungsgeschehen unverzichtbar, um die aus Theorie und Grundlagenforschung gewonnenen neuen Ideen bezüglich ihrer praktischen Einsetzbarkeit zu prüfen und gegebenenfalls zur Praxisreife zu führen. Da der Erkenntnisgewinn in klinischen Studien nicht nur beobachtend erfolgt, sondern klinische Abläufe und Entscheidungen im Sinne eines Experiments beeinflusst werden, müssen erhöhte Anforderungen an die Planung und Durchführung gestellt werden. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Sicherheit, was inzwischen zu im Grundsatz weltweit harmonisierten Regularien [9] geführt hat, deren Beachtung in unterschiedlichem Ausmaß auch gesetzlich verankert ist.

Methodik und Regeln für klinische Studien stammen zwar aus der Arzneimittelentwicklung, sind jedoch genauso anzuwenden für nichtmedikamentöse Studien wie z. B. für physiotherapeutische Verfahren, Akupunktur etc. Die zunehmende Bedeutung komplementärmedizinischer Verfahren hat Studien auch in diesem Bereich mehr Relevanz verschafft, wobei vor allem die Frage nach der Wirksamkeit im Mittelpunkt steht - auch hier jedoch unter Berücksichtigung potentiell schädlicher Wirkungen. Besondere Aktualität bekommt die Nutzen/Risiko - Untersuchung durch klinische Studien durch das weltweite Bemühen aller Gesundheitssysteme, Versorgungsentscheidungen auf eine transparentere Evidenzbasis hochwertiger Studien zu stellen.

Die sorgfältige Umsetzung aller Qualitätsanforderungen an Studien ist somit eine Grundvoraussetzung für bessere Entscheidungsgrundlagen und Fehlerreduzierung in Forschung und Versorgung. Da Probanden und Patienten in experimentellen Studien eine zentrale Rolle einnehmen und einen persönlichen und existentiellen Beitrag leisten, ist ihre Aufklärung als Voraussetzung für ihre informierte Einwilligung (*informed consent*) nicht nur ethisch und rechtlich geboten, sondern auch ein Qualitätsmerkmal.

Die Enquete-Kommission greift mit ihrer Anhörung ein Thema auf, daß aus ethischer Sicht hohe Relevanz hat und darüberhinaus von entscheidender Bedeutung für die Kultur klinischer Studien in Deutschland ist.

2 Für die Teilnahme an klinischen Studien unverzichtbar: Öffentlich zugängliche Information über laufende und abgeschlossene Studien

Probanden und Patienten unterschreiben mit Ihrer Einwilligung zur Teilnahme an klinischen Studien eine Art Generationenvertrag. Die dadurch gewonnene Information bildet die Grundlage für eine bessere Diagnose oder Behandlung für die nächste Generation Patienten. Der Einzelne zahlt dafür durch die zufällige Behandlungsauswahl den Preis, bei Überlegenheit eines der geprüften Verfahrens eventuell nur das schwächere zu erfahren. Ethische Voraussetzung für eine Studie ist allerdings, daß vorab gleiche Wirksamkeit beider Verfahren angenommen werden muß (*equity principle*) und die Information über die Überlegenheit erst nach Studienende bekannt wird.

Aus diesem Grund müssen Probanden und Patienten als potentielle Studienteilnehmer die Garantie haben, daß zu Studienbeginn möglichst vollständige Informationen über ähnliche, bereits abgeschlossene und laufende Studien vorliegen und in die Vorbereitung der aktuellen Studie eingeflossen sind [2]. Eine lange Reihe empirischer Untersuchungen zeigen, daß die Realität davon auch heute noch sehr weit entfernt ist [6,10]. In einer "konzertierten Aktion" scheinen alle an klinischen Studien beteiligten Gruppen dazu beizutragen, Studien nicht in geeigneter Weise an die Öffentlichkeit zu bringen: Abgebrochene Studien und Studien mit unspektakulären Ergebnissen (sogenannte "negative" Studien) werden oft gar nicht bzw. mit geringerer Wahrscheinlichkeit und darüberhinaus deutlich verzögert publiziert. Wissenschaftler verlieren die Lust an ihrer "negativen" Studie; Zeitschriften finden die Berichte von solchen Studien nicht interessant; Ethikkommissionen verfolgen nach ihrem Votum das Publikationsverhalten nicht; Förderer und Sponsoren fordern und kontrollieren die Publikation nicht; Firmen zeigen wenig Interesse an der Publikation negativer Studien und verhindern diese sogar [1]. Im Gegensatz dazu werden Studien mit erhofften positiven Ergebnissen oft massiv mehrfach publiziert und gelangen durch Sonderdrucke in hohen Auflagen direkt in die Arztpraxen.

Die Existenz dieser Mechanismen wird seit mehreren Jahrzehnten immer wieder durch empirische Studien belegt [12] und ihre schädlichen Auswirkungen sowohl für das Gesundheitssystem wie auch für die individuelle Situation abgeschätzt. Generell resultiert daraus eine chronische Überschätzung der untersuchten Effekte und Verfahren, darüber hinaus ist die unnötige Wiederholung einer Studie nicht nur ethisch ungerechtfertigt, sondern vergeudet auch Ressourcen, mit denen andere Studien finanzierbar wären. Dem Einzelnen droht die Gefahr, Sicherheitsrisiken ausgesetzt zu sein, die aus früheren Studien bekannt sein müssten.

3 Aktuelle internationale Diskussion um die öffentliche Registrierung klinischer Studien

Hochaktuell und vielfach in den Medien ist diese Problematik seit Frühsommer 2004 durch eine Anklage der Firma GlaxoSmithKline (GSK) durch den Generalstaatsanwalt von New York [16,19]. Im Zusammenhang mit vermuteter erhöhter Suizidgefahr bei Antidepressiva für Kinder stellte sich heraus, dass GSK von fünf Studien nur eine publizieren ließ, die die Wirksamkeit der Antidepressiva nachwies, und die anderen vier Studien unter Verschluss hielt. Diese Auseinandersetzung wurde in den letzten Monaten vielfach in den Medien (z. B. New York Times, Washington Post, Rundfunk und TV) und der wissenschaftlichen Literatur aufgegriffen und hat zu etlichen Reaktionen betroffener Institutionen und sogar des Kongresses der USA geführt [11]. Daraus resultierende zentrale Forderung ist die Einrichtung eines öffentlich und frei zugänglichen Registers, in dem Studien bei Beginn verpflichtend registriert werden müssen.

Die Realisierung eines globalen Studienregisters ist aus vielerlei Gründen nicht trivial. Am weitesten gediehen sind die Aktivitäten von Current Controlled Trials (CCT [5]). Dort wurde ein global anwendbares Nummernsystem (International Standardized Randomized Clinical

Trial Number, ISRCTN, ähnlich der ISBN-Nummer bei Büchern) entwickelt. Dazu wird ein sogenanntes Meta-Register geführt, in dem existierende Register enthalten sind. Durch CCT wird eine globalisierte und umfassende Plattform für die vielen bereits existierenden Register angeboten, die allesamt regional oder thematisch beschränkt sind.

Die WHO hat erklärt, ihre von der eigenen Ethik-Kommission genehmigten Studien bei CCT zu registrieren [3,7]. Dies ist Teil der Anstrengung, den Zugang zu medizinischer Versorgung und Information weltweit zu verbessern, was im Mittelpunkt des nächsten Global Health Forums (Mexico, Nov. 2004) steht. Die Herausgeber der großen medizinischen Fachzeitschriften (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE, auch bekannt als Vancouver Group) diskutieren, die frühzeitige, öffentlich zugängliche Registrierung zur Bedingung für die Publikation in ihren Zeitschriften zu machen [13]. Die American Medical Association hat (Juni 2004) eine gesetzliche Grundlage für die Pflicht zur Studienregistrierung gefordert [4]. Die Firmen GlaxoSmithKline, MerckSharpDome und Eli Lilly haben erklärt, ihre Studien registrieren zu wollen (allerdings teils mit erheblichen Einschränkungen). In den USA müssen Studien zu lebensbedrohlichen Krankheiten bereits seit 1997 aufgrund einer Verordnung der Federal Drug Administration (FDA) registriert werden [8]. Die Cochrane Collaboration, deren Arbeit entscheidend von der vollständigen Verfügbarkeit der relevanten Studien abhängt, hat ebenfalls die Forderung nach globaler Registrierung von Studien unterstützt [18]. Diese Aktivitäten völlig unterschiedlicher Interessengruppen zeigen die Bedeutung, die die Frage der öffentlichen Information über klinische Studien im internationalen Raum hat.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Einsicht in die Notwendigkeit der Studienregistrierung in jüngster Zeit sehr stark zugenommen hat, daß es jedoch auch verdeckten oder offenen Widerstand dagegen gibt. Insbesondere wird immer wieder auf das Pflichtregister der European Medicine Agency (EMA) hingewiesen, wodurch doch die Registrierung gewährleistet sei. Verschwiegen wird dabei jedoch, daß dieses Register höchst vertraulich ist und außerdem nur Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung aufnimmt.

4 Informationsmöglichkeiten in Deutschland über laufende und abgeschlossene klinische Studien

In Deutschland gibt es keine Möglichkeiten, sich auf einfache Weise eine Übersicht über hierzulande gegenwärtig laufende Studien zu verschaffen [15], weder im öffentlichen (wie z. B. das Register beim National Institute of Health, NIH, der USA [17]) noch im privaten Bereich (z. B. durch Firmen). Erwähnenswert sind allenfalls vereinzelte, sehr spezielle Register wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften. Das kürzlich begonnene gemeinsame Förderprogramm vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) schreibt die Registrierung vor und übernimmt die dafür erforderlichen Gebühren.

Im Rahmen der letzten Novellierung des Arzneimittelgesetzes ist versäumt worden, die Studienregistrierung in die Diskussion aufzunehmen.

Von Seiten der Selbsthilfegruppen und Verbraucherschutzorganisationen ist die weitreichende Bedeutung dieser Thematik bisher offensichtlich nicht erkannt und deswegen auch noch nicht aufgegriffen worden, obwohl die Schwierigkeiten, sich als potentieller Teilnehmer über klinische Studien zu informieren, seit Jahren bekannt sind [14]. Ein Grund dafür liegt sicherlich auch darin begründet, dass alle Studien zu den kontrovers diskutierten Themen der letzten Jahre im Ausland durchgeführt wurden. Insofern ist nicht überraschend, dass hierzulande wenig Sensitivität gegenüber den Defiziten des Informationsprozesses aus klinischen Studien besteht.

5 Forderungen an ein öffentlich zugängliches Informationssystem laufender und abgeschlossener klinischer Studien

Aus der oben beschriebenen Diskussion folgt die Forderung, dass alle Studien, die von einer Ethik-Kommission ein positives Votum erhalten, bindend in ein öffentliches Register aufgenommen werden müssen. Diese Forderung bezieht sich international gegenwärtig auf randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Therapien oder allgemeineren Interventionen. Wieweit dieser Bereich ausgedehnt werden soll und kann, ist in der Diskussion, ohne das bisher ein internationaler Konsens gefunden wurde. Erweiterter Einschluss kann sich zum einen auf andere Studientypen wie z. B. Beobachtungsstudien erstrecken, andererseits aber auch Studien zu anderen Gegenständen wie z. B. diagnostischen Verfahren mit einbeziehen. Die Anforderungen an in Deutschland durchgeführte Studien sollten sich unbedingt an der internationalen Entwicklung orientieren, da von nationalen Alleingänge angesichts des internationalen Studiengeschehens nur abgeraten werden kann.

6 Spezielle Beantwortung des Fragenkatalogs

Das Deutsche Cochrane Zentrum und das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin gehen an dieser Stelle nicht auf die einzelnen Fragen ein, da die Stellungnahme sich auf strukturelle Defizite bezieht, die in jeder der Fragen negativen Einfluss ausüben. Die fehlende Einbeziehung abgeschlossener oder laufender Studien in die Patienten- und Probandeninformation und -aufklärung ist eine unvermeidliche Folge der fehlenden Strukturen und der fehlenden Pflicht, Information über alle Studien an die Öffentlichkeit zu bringen.

Eine interessante Frage ist, wieweit die Anhörung ein Bewußtsein der oben beschriebenen Defizite seitens der Patienten- und Probandenvertreter zeigen wird. Die Mängel im Informationsprozess sind Teil des professionellen Bereichs der medizinischen Forschung, deswegen nicht oder nur wenig wahrgenommen und allenfalls mit einem Gefühl der Machtlosigkeit registriert. Die Anhörung bietet deswegen - neben der Information für die Enquete-Kommission - darüber hinaus auch die Chance, die Rolle der Information über Studien sowie die Defizite gegenüber den eingeladenen Organisationen zu verdeutlichen und diese dadurch in die Diskussion einzubeziehen.

7 Literatur und Internetquellen

- [1] Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard L (2003). Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events? JAMA. 290: 921-8.
- [2] Antes G, Chalmers I (2003). Underreporting of clinical trials is unethical. Lancet. 361: 978-9.
- [3] Antes G (2004). Registering clinical trials is necessary for ethical, scientific and economic reasons. Bulletin of the World Health Organization. 82, 5:322.
- [4] Council on Scientific Affairs, American Medical Association (2004). Featured CSA report: influence of funding source on outcome, validity, and reliability of pharmaceutical research. (www.ama-assn.org/ama/pub/article/print/2036-8608.html).
- [5] Current Controlled Trials. International standard randomised controlled trial register (www.controlled-trials.com/isrctn).
- [6] Dickersin K, Rennie D (2003). Registering clinical trials. JAMA; 290: 516-23.
- [7] Evans T, Gülmezoglu M, Pang T (2004). Registering clinical trials: an essential role for WHO. Lancet. 363: 1423-4.
- [8] Food and Drug Administration. Guidance for industry information program on clinical trials for serious or life-threatening diseases and conditions (2004).

- (www.fda.gov/cber/gdlns/clintrial.pdf).
- [9] International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org).
 - [10] McCray (2000). Better Access to Information about Clinical Trials. *Annals of Internal Medicine*. 133, 8:609-14.
 - [11] Meier B (2004). 3 Senators Seeking Details for a Drug-Trial Database. *New York Times*, 9 July 2004.
 - [12] Simes, RJ (1985). The case for an international registry of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 4, 10:1529-40.
 - [13] Steinbrook R (2004). Public Registration of Clinical Trials. *N Engl J Med*, 351,4:315-7.
 - [14] The Boston Consulting Group (2001). Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung (www.bcg.de).
 - [15] Victor, N. (2004). Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen. *Deutsches Ärzteblatt*, 101, 30: A2111-15.
 - [16] Wadman M (2004). Spitzer sues drug giant for deceiving doctors. *Nature*. 429, 10:589.
 - [17] www.clinicaltrials.gov
 - [18] www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm
 - [19] www.oag.state.ny.us/press/2004/jun/jun2b_04.html