Die (Un-)Abhängigkeit der klinischen Forschung

Was hat sich geändert? Oder: Hat sich etwas geändert?

P. Kleist[a], B. Althaus[a], A. Jaeger[b], M. Fenner[b], D. Grauer[b]

[a] Schweizerische Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin SGPM
[b] Arbeitsgruppe Klinische Forschung der Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie SGCI

Die Schweizer Forschung hat ein international anerkanntes hohes Niveau. Zur Sicherung eines qualitativ hochwertigen Forschungsstandortes Schweiz sind Wissenschafter, Kliniker und pharmazeutische Industrie angehalten, der Professionalität und Transparenz bei der Forschungskooperation weiterhin die Bedeutung zuzumessen, die ihr bis anhin eigen war.

Einleitung

Die Ärzteschaft und die pharmazeutische Industrie – sie sind «increasingly uneasy bedfellows», wie es ein Lancet-Beitrag [1] treffend zum Ausdruck brachte. Nun sind auch deren Forschungskooperationen in den angloamerikanischen Fachzeitschriften ins Schussfeld der Kritik geraten [2]. Nicht zu bestreiten ist, dass im Rahmen wissenschaftlicher Zusammenarbeit bei Ärzten potentiell Interessenskonflikte ausgelöst werden und Abhängigkeiten von der Industrie entstehen können. Mit diesem Artikel soll die Frage beantwortet werden, ob die klinische Arzneimittelforschung grundsätzlich ihre Unabhängigkeit verloren hat.

Gesetzliche Grundlagen

In den deutschsprachigen Medien wurde die Zusammenarbeit zwischen wissenschaftlichen Institutionen und Arzneimittelherstellern erst vor kurzem thematisiert [3, 4]. Auslöser waren die Neufassungen der Antikorruptionsgesetze im August 1997 in Deutschland [5] und im Mai 2000 in der Schweiz [6]. Allerdings: Mit den neuen Regelungen zur Vorteilsannahme und Vorteilsgewährung, die das ab Januar 2002 geltende Heilmittelgesetz [7] in der Schweiz bringt, ist der Bereich der klinischen Prüfungen primär *nicht* angesprochen. Für die Kooperation zwischen Industrie und wissenschaftlichen Institutionen im Rahmen einer Studie ist zunächst relevant, dass diese nach internationalen Standards der «Guten klinischen Praxis» («good clinical practice» GCP) vorbereitet und durchgeführt wird. Unbedenklich ist eine Forschungszusammenarbeit darüber hinaus dann, wenn ein Vertrag die Zusammenarbeit zwischen Forscher und pharmazeutischer Firma ethisch einwandfrei regelt, die Honorierung den erbrachten Leistungen angemessen ist und Zahlungen dafür ausschliesslich auf ein offizielles Drittmittelkonto eingehen [8], was die persönliche Bereicherung einzelner Beteiligter ausschliesst.

Die Glaubwürdigkeit der Arzneimittelforschung

In der Schweiz wurden die Glaubwürdigkeit der klinischen Arzneimittelforschung und deren publizierter Ergebnisse bisher nie direkt in Frage gestellt – anders im angloamerikanischen Sprachraum: Mitte September 2001 kritisierten die Chefredaktoren der 13 angesehensten, dort erscheinenden medizinischen Fachzeitschriften [9] in einem gemeinsamen Editorial eine klinische Forschung, in der sich die akademischen Zentren immer mehr in eine Nebenrolle gedrängt sehen, und stellten die Objektivität der von diesen publizierten Ergebnisse in Frage. Die Verfasser des Editorials machten ferner geltend, die Kontrolle über die Auswertung und Interpretation von Studiendaten liege oftmals allein in der Hand der pharmazeutischen Firmen, weshalb die als Autoren auftretenden Wissenschafter ihre Unabhängigkeit verloren hätten. Was ist aus schweizerischer und industrieller Sicht dazu zu sagen?

Die pharmazeutische Industrie hat ein vitales Interesse an der Wahrung der Glaubwürdigkeit und Sicherheit der klinischen Forschung, nicht zuletzt mit Blick auf das Wohl der Patienten, die sich für die Teilnahme an einer Studie zur Verfügung stellen. In diesem Sinne ist die Forderung nach unabhängigen Forschern in jedem Abschnitt einer klinischen Studie zu unterstützen. Ebenso ist der Forderung nach noch mehr Transparenz im Publikationsprozess und der Offenlegung potentieller Interessenskonflikte zuzustimmen [10, 11]. Das zitierte Editorial [9] zeigt aber gewisse Einseitigkeiten und Verzerrungen, die den gesamten Prozess von klinischen Arzneimittelstudien fragwürdig erscheinen lassen und die nicht unkommentiert bleiben können.

Forschungsstandort Schweiz

Das Ziel der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (SGPM) und der Arbeitsgruppe «Klinische Forschung», welche die Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI) schon vor etlichen Jahren eingesetzt hatte, ist seit jeher, mit gezielten partnerschaftlichen Anstrengungen die Attraktivität des Forschungsstandortes Schweiz zu

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
Novartis Pharma Schweiz AG
Südbahnhofstrasse 14d
CH-3007 Bern
E-mail: peter.kleist@pharma.novartis.com

fördern. Für beide Gesellschaften muss alle hierzulande durchgeführte klinische Forschung ethisch unbedenklich sowie qualitativ hochstehend sein, damit sie weiterhin weltweite Anerkennung findet. Abgesehen vom bedauerlichen, bei den Justizorganen hängigen und bisher einmaligen Fall VanTx gibt es keine Anzeichen dafür, dass die Beziehungen zwischen klinischen Prüfern und Sponsoren in der Schweiz zu grundlegenden Bedenken veranlasst hätten. Ebenso wenig gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die Schlüsselrolle, die den wissenschaftlichen Studienleitern bei der Durchführung klinischer Studien bisher stets zugekommen ist, unversehens auf die Industrie übergegangen wäre.

Anforderungen an klinische Studien

Gewandelt hat sich jedoch das Umfeld der klinischen Forschung, und erheblich zugenommen haben die Anforderungen, die vom Gesetzgeber und den Registrierungsbehörden an die klinischen Studien gestellt werden. Konsequenterweise tragen die pharmazeutischen Firmen ein hohes Mass an Verantwortung im gesamten Studienprozess. Nachfolgend gehen wir auf einzelne, in diesem Zusammenhang bedeutsame Punkte ein.

Behördliche Vorgaben

Klinische Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung werden mit dem Ziel durchgeführt, eine behördliche Zulassung, d.h., die Vertriebserlaubnis für das betreffende Arzneimittel zu erhalten. Deshalb haben die Anforderungen der Gesundheitsbehörden an diese Studien einen hohen Stellenwert. Der Harmonisierungsprozess der letzten 10 Jahre (getragen von der International Conference on Harmonisation, ICH) [12] hat zu einer weltweiten Annäherung der behördlichen Vorgaben für klinische Arzneimittelstudien und zu hohen Standards in bezug auf Studiendesign, Studienumfang und Datenqualität geführt. Studien können ohne Mitwirkung wissenschaftlicher Experten, Ethikkommissionen und Gesundheitsbehörden gar nicht geplant und durchgeführt werden. Nur eine auf soliden Studienresultaten basierende klinische Entwicklung garantiert die angestrebte spätere Zulassung des entsprechenden Arzneimittels, während verfehlte Anforderungen diese gefährden würde.

Good Clinical Practice

Die Durchführung klinischer Studien ist gesetzlich streng geregelt und wird behördlich überwacht. Den internationalen Standard dafür setzt die GCP-Richtlinie E6 der ICH [13]. In der Schweiz sind die GCP-Bestimmungen zurzeit noch durch das Reglement über die Heilmittel im klinischen Versuch [14] vorgegeben, ab Januar 2002, gestützt auf das neue Heilmittelgesetz (HMG) [7], durch die Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln [15]. Sie gelten für alle klinischen Studien, also unabhängig davon, ob die pharmazeutische Industrie oder jemand anders als Sponsor dafür verantwortlich zeichnet. Dass nun GCP in den Kliniken heute selbstverständlich angewandt wird, zum Beispiel in bezug auf Patientenaufklärung, Versicherungs- und Datenschutz, hängt vor allem mit den zahlreichen, von der Industrie gesponserten klinischen Arzneimittelstudien im Spital zusammen. Patienten und Probanden können sich auf jeden Fall bei den von der Industrie gesponserten klinischen Arzneimittelstudien darauf verlassen, dass sie im Schadenfall optimal geschützt sind, da die pharmazeutischen Firmen auf der konsequenten Beachtung und Umsetzung der GCP-Regeln bestehen. Es verdient besondere Beachtung, dass die GCP-Bestimmungen [13, 14] auch die Verantwortlichkeiten des Sponsors und des Prüfarztes klar voneinander abgrenzen. Somit existieren also gesetzliche Vorgaben, die dem Arzneimittelhersteller eine definierte Verantwortung im Rahmen der Studiendurchführung, Dokumentation und Berichterstattung zuweisen.

Standards und Kodizes

Jeder pharmazeutische Hersteller ist aus Qualitätssicherungs- und Haftungsgründen verpflichtet, die Abläufe innerhalb des Unternehmens, wie z.B. Begutachtungs- und Freigabeprozesse, in sogenannten «standard operating procedures» (SOP) festzulegen. Zudem ist die Zusammenarbeit zwischen der Ärzteschaft (einschliesslich deren Vertreter in der Forschung) und der pharmazeutischen Industrie über die staatlichen Vorschriften hinaus in ethisch begründeten Kodizes der nationalen Industrieverbände geregelt. Deren Mitgliedsfirmen sind zur Einhaltung dieser Regeln verpflichtet [16–19]. Damit sind mehrfache Vorkehrungen getroffen, dass sich die Industrie der Einhaltung der «Guten klinischen Praxis» gar nicht entziehen kann. Analoge Pflichten bestehen heute in den akademischen Einrichtungen noch nicht durchwegs. Zum Schutz der beteiligten Probanden und Patienten muss jede in der Schweiz durchgeführte Arzneimittelstudie gemäss GCP [13, 14] durch eine unabhängige Ethikkommission begutachtet und bei der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (ab 2002 beim Schweizerischen Heilmittelinstitut) notifiziert werden. Mit behördlichen Inspektionen wird die Qualität des gesamten Studienprozesses und der Studiendokumentation überprüft. Alle genannten Massnahmen gewährleisten, dass die rechtlichen Vorgaben, die wissenschaftlichen Kriterien und die in der Deklaration von Helsinki [20] dargelegten ethischen Grundsätze beachtet werden.

Experten und Sponsoren

Unabhängige klinische Experten aus herausragenden wissenschaftlichen Institutionen spielen nach wie vor eine Schlüsselrolle im gesamten Studienprozess. Sie wirken bei der Erstellung der Studienprotokolle aktiv mit. Sie überwachen im Rahmen von Steering Committees und unabhängigen «Data and Safety Monitoring Boards» (DSMB) [21] den Verlauf grosser multizentrischer Studien und die Sicherheit der Studienteilnehmer; und sie sind im Rahmen von «Writing Committees» für die Erstellung der Publi-

kationsmanuskripte zuständig. Das soll jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass ein erheblicher Teil der anfallenden Arbeiten im Studienprozess durch den Sponsor wahrgenommen wird (und gemäss internationaler Richtlinien wahrgenommen werden muss): Planung, Protokollerstellung, Studienmanagement, Bereitstellung der Studienmedikation, Monitoring, Datenerfassung, -auswertung, und -interpretation sowie Berichterstellung, in einigen Fällen auch die Vorbereitung des Publikationsmanuskriptes. Die zunehmende Komplexität der Studien mit modernen Arzneimitteln erklärt zum Teil die gewichtigere Rolle, die ein Sponsor heute einnimmt und ohne die ein Studienprojekt meistens scheitern würde. Eine zweite Ursache besteht in der Zunahme der medizinisch-wissenschaftlichen Kompetenz. Vor 15–20 Jahren war es noch eher die Ausnahme, dass die Aufgaben und Verantwortungen des Sponsors durch Ärzte wahrgenommen wurden; heute ist dies völlig selbstverständlich die Regel. Ihre berufliche Laufbahn starteten diese Ärzte meist als Kliniker und Wissenschafter und sie sind ihrer Berufsordnung und übergeordneten ethischen Prinzipien verpflichtet. In der Schweiz existiert mit dem Facharzt für Pharmazeutische Medizin seit drei Jahren eine FMH-Weiterbildung, die diesem Umstand Rechnung trägt, die die vielfältigen Aspekte klinischer Arzneimittelforschung als eigenständige Disziplin zusammenfasst und die eine innerhalb der Ärzteschaft anerkannte Spezialisierung darstellt. Die Schweizerische Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin verpflichtet sich, den hohen Qualitätsstandard in ihrem Fachgebiet mit qualifizierter Weiter- und Fortbildung zu erhalten.

Ausser den medizinischen Spezialisten sind im modernen Studienprozess auch Experten anderer Fachdisziplinen erforderlich, wie zum Beispiel Biometriker [22], die häufig vom Sponsor gestellt werden.

Contract Research Organisations

Klinische Studien der Phasen II–IV, das heisst am Patienten durchgeführte Untersuchungen, finden traditionellerweise in Zusammenarbeit mit Ärzten an Universitäten, in Spitälern und Praxen statt. In das unmittelbare Arzt-Patienten-Verhältnis darf die Sponsorfirma gemäss GCP nicht eingreifen. Massnahmen am Patienten wie Diagnosestellung und Behandlung, die Generierung und die Dokumentation von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels sowie Entscheidungen über Fortführung oder Abbruch einer Therapie liegen nach wie vor allein in der Hand des Arztes im Spital oder in der Praxis. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass Teile des Studienmanagements an Auftragsforschungsfirmen (Contract Research Organisations, CROs) ausgegliedert werden können. Die CROs sind uneingeschränkt den GCP-Regeln verpflichtet. Sie übernehmen bei Patientenstudien Aufgaben des Sponsors, zum Beispiel das Monitoring einer Studie, niemals aber die Aufgaben und Verantwortlichkeiten des ärztlichen Prüfers.

In den letzten Jahren hat eine Umverteilung der für die Arzneimittelentwicklung insgesamt bereitgestellten finanziellen Mittel stattgefunden. Davon fliesst heute ein nicht unbedeutender Anteil, der früher den universitären Einrichtungen zur Verfügung gestellt wurde, den CROs zu [23]. Wo treten denn nun akademische Einrichtungen und CROs in Konkurrenz zueinander und wo liegen die Ursachen dafür? Auf der einen Seite werden heute viele der Phase-I-Studien, also Untersuchungen an gesunden, freiwilligen Probanden, nicht mehr in der Klinik, sondern in spezialisierten Phase-I-Instituten durchgeführt. Die unmittelbare Verfügbarkeit von Probanden ist dort meistens höher, die räumliche Infrastruktur besser und die personellen Ressourcen eindeutig zugeteilt. Anders als vielfach in der Klinik besteht keine Konkurrenzsituation zwischen Forschungstätigkeit und Patientenversorgung. Studien werden so professionell durchgeführt und können – dies vor allem – schneller abgeschlossen werden, was mit Blick auf das nachfolgende Zulassungsverfahren entscheidend ist.

Auf der anderen Seite sind die Anforderungen an die Organisation und das Management multizentrischer, internationaler Studien so komplex, dass diese Aufgaben von den Kliniken häufig gar nicht wahrgenommen werden können. In diesem Bereich haben sich CROs in den vergangenen 10 Jahren etabliert, während die Entwicklung an vielen universitären Zentren vorbeigelaufen ist. Dies trifft leider auch für die Schweiz zu. Nur in wenigen Spezialgebieten existieren funktionierende Forschungsnetzwerke (zum Beispiel die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung, SAKK), die den organisatorischen Herausforderungen multizentrischer Studien gewachsen sind. Aber selbst im Bereich des rein klinikinternen Studienmanagements bestehen Defizite, um deren schrittweisen Ausgleich die erst seit wenigen Jahren eingerichteten Klinischen Forschungseinheiten an den universitären Kliniken bemüht sind. Es ist ein erklärtes Ziel der SGCI-Arbeitsgruppe Klinische Forschung, die Schaffung solcher Forschungseinheiten zu fördern und deren Bedeutung als gut funktionierende Drehscheiben für eine erfolgreiche wissenschaftliche Zusammenarbeit mit den schweizerischen Universitätskliniken zu stärken. Erfolgreich ist dieses Modell dann, wenn die auf dieser Basis durchgeführten Studien im internationalen Vergleich qualitativ hochstehend, ethisch unanfechtbar und überdies für die beteiligten Partner wirtschaftlich sinnvoll sind.

Publikation der Ergebnisse

Wissenschaftlichen Studienleitern und Prüfärzten ist der vollständige Zugang zu allen Daten und den statistischen Auswertungen zu geben. Werden Publikationsmanuskripte durch Mitarbeiter der pharmazeutischen Firmen oder beauftragte professionelle «medical writers» erstellt, so muss den Wissenschaftern, die später als Autoren zeichnen, ausreichend Zeit für eine kritische Durchsicht, Korrekturen oder Ergänzungen eingeräumt werden, denn sie sind am Schluss dafür verantwortlich. Wissenschaftliche Mitarbeiter in pharmazeutischen Firmen stehen dem un-

ternehmerischen Interesse ihres Arbeitgebers gegenüber; dies darf jedoch nicht dazu führen, dass die ärztliche Berufsordnung und ethische Prinzipien nicht beachtet werden.

Die Industrie erkennt in vollem Umfang die Richtlinien der medizinischen Zeitschriften an, die von jedem genannten Autor einen substantiellen Beitrag zur Studie verlangen. Veröffentlichungen dürfen von den pharmazeutischen Firmen nicht behindert werden, auch wenn die Studienresultate gegebenenfalls für sie ungünstig sind. Für ein Arzneimittel unvorteilhafte Daten dürfen weder unterdrückt noch beschönigt werden. Artikel 27 der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki [20], der die Veröffentlichung positiver wie negativer Studienergebnisse zum ethischen Grundprinzip erklärt, ist daher uneingeschränkt zu unterstützen. Verfehlungen gegen dieses Prinzip und andere unrühmliche Beispiele für eine gegensätzliche Praxis sollen nun weder ignoriert noch bagatellisiert werden. Fehlverhalten ist vorgekommen und wird auch in Zukunft nicht zu vermeiden sein. Auch wenn Verstösse gegen die Publikationsrichtlinien bei Studien, an denen Arzneimittelhersteller beteiligt sind, eher selten sind, schaffen gerade solche ein Klima des Misstrauens. Sie sind für den Aufbau einer fairen und tragenden Partnerschaft zwischen Wissenschaft und pharmazeutischer Industrie kontraproduktiv. Vorgekommene Einzelfälle berechtigen nicht zur Verallgemeinerung, Kooperation mit der Industrie sei a priori kritisch. Und es ist unzulässig, die Glaubwürdigkeit oder Objektivität eines klinischen Forschers nur deshalb anzuzweifeln, weil seine Arbeiten von einer Einrichtung finanziert werden, die ein kommerzielles Interesse am Ergebnis der Forschungstätigkeit hat. Sie verkennen die Realität der heutigen Vernetzung von Forschung, Fortschritt und dem damit verbundenen Gewinn für die gesamte Gesellschaft [24, 25].

Ebenfalls unzutreffend ist, dass die Forschungszusammenarbeit mit der Arzneimittelindustrie für Fehlverhalten besonders anfällig sein soll, wogegen dies bei der rein akademischen Forschung nicht anzutreffen sei. Jeder Wissenschafter einer Medizinischen Fakultät ist heute auf Drittmittel angewiesen, um die Finanzierung der Forschung zu sichern. Ohne Drittmittel ist eine Karriere in der universitären Forschung heute kaum noch möglich [26]. Nicht auszuschliessen ist, dass der Zwang zu erfolgreicher Forschung und zur finanziellen Absicherung langfristig angelegter Forschungsprojekte den Wissenschafter zu Fehlverhalten verleiten können. Und dazu bedarf es nicht der Abhängigkeit von der unterstützenden Industrie. Es gibt – zum Glück wenige – Beispiele dafür, dass Wissenschafter Daten manipulierten, um ihre Reputation und Karrierechancen zu beeinflussen [27, 28]. Solche Verstösse kommen unabhängig davon vor, wie das jeweilige Projekt finanziert ist. Selbst der Peer-review-Prozess ist nicht immer frei von Interessenskonflikten [29]. Und dass Studien mit einem nicht-signifikanten oder negativen Resultat zu einem hohen Prozentsatz nicht oder mit erheblicher Verzögerung publiziert werden, ist ein lange bekanntes Phänomen, das die gesamte Wissenschaft betrifft [30, 31].

Transparenz

Es kann kein Lösungsansatz sein, wenn sich die akademische Medizin auf wissenschaftliche Autonomie beruft und das Verhältnis zwischen pharmazeutischer Industrie und Ärzteschaft verallgemeinernd anprangert. Dafür sind die meisten universitären Forscher zu sehr in den wissenschaftlich-wirtschaftlichen Komplex eingebunden und von ihm abhängig [24, 25]. Es muss zur allgemein verbindlichen Regel werden, potentielle Interessenskonflikte und materielle Abhängigkeiten in jedem Fall offenzulegen [25]. In diesem Sinne sind die revidierten Autorenrichtlinien der führenden medizinischen Zeitschriften zu begrüssen [9, 11]. Sie tragen dazu bei, die Glaubwürdigkeit der klinischen Arzneimittelforschung zu wahren.

Für forschende pharmazeutische Firmen ist die Offenlegung potentieller Interessenskonflikte nichts Neues: Die amerikanische Gesundheitsbehörde «Food and Drug Administration» (FDA) verlangt gemäss der «Financial Disclosure Rule» [32] seit 1999 von allen Prüfern inner- und ausserhalb der USA die Offenlegung finanzieller Zuwendungen der Sponsorfirma, des Aktienbesitzes oder der Inhaberschaft von Patentrechten an der untersuchten Substanz, wenn sie an klinischen Studien teilnehmen, die für die Zulassung eines Arzneimittels relevant sind. Die entsprechenden Informationen sind von der pharmazeutischen Firma zusammenzustellen und mit dem Registrierungsdossier bei der FDA einzureichen.

Schlussfolgerung

Von akademischer Medizin und pharmazeutischer Industrie partnerschaftlich durchgeführte Arzneimittelforschung ist unverzichtbar und liegt im öffentlichen Interesse. Sie unterliegt strengen, international harmonisierten Regeln. Darüber hinaus haben sich die Industrieverbände verpflichtet, ethisch begründete Kodizes einzuhalten, die die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit der Ärzteschaft und klinischen Prüfzentren regeln.

Für Forscher ausserhalb der pharmazeutischen Industrie wird es immer schwieriger, die durch ethisch begründete Verhaltensregeln und Gesetze verschärften Anforderungen an klinische Studien zu erfüllen. Dies erklärt die heute gewichtigere Rolle der pharmazeutischen Industrie im Studienprozess. Dennoch sind wir überzeugt und vital daran interessiert, dass die Unabhängigkeit der wissenschaftlichen Medizin und ihre Rolle in den wichtigen Bereichen der Methodenentwicklung, der Studiendurchführung und der Publikation der Ergebnisse gewahrt bleibt. In der Schweiz hat bisher kein Anlass bestanden, die Glaubwürdigkeit der klinischen Arzneimittelforschung zur Diskussion zu stellen. Wissenschafter, Kliniker und pharmazeutische Industrie haben dazu beizutragen, dass dies auch in Zukunft der Fall sein wird.

Literatur

1 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. Lancet 2000;355:1574.
2 Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Engl J Med 2000;342:1539-44.
3 Subkommission «Ärzteschaft und Industrie» der Kommission Qualitätssicherung SGGG. Drittmittel und Sponsoring. Zur Beziehung zwischen Ärzteschaft und Industrie. Schweiz Ärztezeitung 2001;82:692-4.
4 Kuhn HP. Rechtliche Zusatzinformationen zum revidierten Korruptionsstrafrecht. Schweiz Ärztezeitung 2001;82:695-7.
5 Deutsches Strafgesetzbuch, §§ 299 und 331–334; Gesetz zur Bekämpfung der Korruption vom 13. August 1997.
6 Schweizerisches Strafgesetzbuch, seit 1. Mai 2000 geltende Art. 322ter–322^{octies}.
7 Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz), Art. 33.
8 Burmester G-R. Wissenschaftliche Fortbildung, Sponsoring und Forschungskooperationen im Spannungsfeld des Antikorruptionsgesetzes – Auswirkungen für die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Z Rheumatol 2000;59:162-71.
9 Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. Authorship, sponsorship, and accountability. Ann Intern Med 2001;135(6):463-6; CMAJ 2001;165(6):786-8; JAMA 2001;286:1232-4; Lancet 2001;358(9285):854-6; N Engl J Med 2001;345:825-7.
10 DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. JAMA 2001;286:89-91.
11 JAMA instructions for authors. JAMA 2001;286:101-8.
12 ICH-Richtlinien in Bezug auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. www.emea.eu.int/index/indexh1.htm (Zugriff am 4. Oktober 2001).
13 ICH E6 Consolidated Guideline on Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95; adopted January 1997.
14 Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS), Reglement vom 18. November 1993 über die Heilmittel im klinischen Versuch.
15 Bundesrat. Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln, gestützt auf die Artikel 53–57 und 82 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 (in Vorbereitung).
16 Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (Hrsg.). Pharma-Fachwerbungskodex. Revidierte Fassung vom 8. Juni 1995. www.sgci.ch/d/pos/kodiz/pfk/index.html.
17 EFPIA's European Code of Practice for the Promotion of Medicines. 1993 edition. http://www.efpia.org/6_publ/codecon/promomedicin_.pdf.
18 Hinweise des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. zur Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischer Industrie und Ärzten in medizinischen Einrichtungen. Stand 9. Juni 2000.
19 Bundesverband Medizintechnologie e.V. Kodex Medizinprodukte. Mai 1997. www.bvmed.de/text/kodex.htm.
20 World Medical Association. Declaration of Helsinki (amended October 2000). www.wma.net/e/policy/17-c_e.html.
21 Fleming TR, DeMets DL. Monitoring of clinical trials: issues and recommendations. Controlled Clin Trials 1993;14:183-97.
22 Phillips A, Ebbutt A, France L, Morgan D. The international conference on harmonization guideline "statistical principles for clinical trials": issues in applying the guideline in practice. Drug Information Journal 2000;34:337-48.
23 Henderson L. More AMCs finding growth from reform. CenterWatch Newsletter 2000;7:10-13.
24 Creutzfeldt W. Klinische Forschung heute und ihre Förderung durch die Industrie – Vorteile und Risiken. Z Gastroenterol 2000;38(suppl 2):4-11.
25 Lüscher TF. «Conflict of interest» oder Interesse am Konflikt? Vom Umgang mit Erkenntnis und Interesse in der Medizin. Schweiz Ärztezeitung 2001;82:2137-44.
26 Adler G. Schafft die Finanzierung der Forscher und der Forschung an Universitätskliniken Interessenskonflikte und Abhängigkeiten? Z Gastroenterol 2000;38(suppl 2):28-32.
27 Hagmann M. Scientific misconduct: panel finds scores of suspect papers in german fraud probe. Science 2000;288:2106-7.
28 Weiss RB, Gill GG, Hudis CA. An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. J Clin Oncol 2001;19:2769-70.
29 Enserink M. Peer review and quality: A dubious connection? Science 2001;293:2187-8.
30 Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991;337:867-72.
31 Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. Br Med J 1997;315:640-5.
32 Food and Drug Administration. Financial disclosure by clinical investigators. Final rule of February 2, 1998. www.fda.gov/guidance/financialdis.html.