

Registrierung und Veröffentlichung klinischer Studien

B. Burnand, M. Rège Walther

In der «Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln» werden klinische Studien definiert als «[...] am Menschen durchgeführte Untersuchung, mit der die Sicherheit, die Wirksamkeit oder weitere Eigenschaften eines Heilmittels oder die Bioverfügbarkeit systematisch überprüft werden» [1]. In der Schweiz konzentrieren sich die gesetzlichen Regelungen, welche sich mit klinischen Studien befassen, hauptsächlich auf die Heilmittel und die Medizinprodukte. Dagegen kann mit einer klinischen Studie theoretisch die Wirksamkeit der meisten Interventionen zur Gesundheitsversorgung nachgeprüft werden. Die randomisierte Studie ist derzeit das beste Prüfverfahren, um die Wirksamkeit einer medizinischen oder pflegerischen Intervention zu untersuchen. Da diese Studien zudem wertvolle Ergebnisse und Erkenntnisse für die medizinische Forschung und die Übernahme neuer Erkenntnisse für die Praxis liefern, ist es sehr wichtig, Gesundheitsfachleute und Patienten davon in Kenntnis zu setzen.

Jedes Jahr werden Tausende klinischer Versuche durchgeführt. Einige von ihnen werden durchgeführt, ohne dass ausser den Initianten der Versuche jemand von ihrer Existenz weiss oder ihre Ergebnisse veröffentlicht werden. In anderen Fällen wird lediglich ein Teil der Ergebnisse veröffentlicht.

Der Entscheid, die Ergebnisse einer klinischen Studie nicht zu veröffentlichen oder bloss eine Auswahl von Resultaten bekanntzugeben, kann fatale Konsequenzen nach sich ziehen. Das zeigt das jüngste Beispiel einer Studie zur Behandlung der Depression bei Kindern und Jugendlichen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (englisch: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor SSRI).

Ein in der Fachzeitschrift «Lancet» [2] publizierter systematischer Review verglich die Ergebnisse veröffentlichter und unveröffentlichter Studien, welche die Vor- und Nachteile dieser Medikamente aufzählen. Dabei stellte sich heraus, dass die Risiken der Behandlung mit einigen dieser Antidepressiva weit grösser waren als der Nutzen. Bei diesem Vergleich gaben die unveröffentlichten Ergebnisse den Ausschlag, denn

gemäss den veröffentlichten Studien war der Nutzen grösser als die Risiken (häufigere Suizidversuche bei der Behandlung mit SSRI).

Diese Studie zeigt somit klar: Werden Versuchsergebnisse – aus welchen Gründen auch immer – nicht veröffentlicht oder unterlässt man es, wichtige Teilergebnisse in den Veröffentlichungen zu erwähnen, so kann dies falsche Behandlungsempfehlungen zur Folge haben.

Die Nichtveröffentlichung von Ergebnissen, ist auch aus ethischer Sicht inakzeptabel. Denn die Patienten, die sich zur Teilnahme an einem klinischen Versuch bereiterklärt und die damit verbundenen Risiken auf sich genommen haben, erwarten zumindest, dass diese Studie nützliche Erkenntnisse für die Forschung erbringt. Im Bewusstsein, dass sie selber häufig keinen unmittelbaren Nutzen daraus ziehen werden, erwarten sie zumindest, dass die Studie die medizinische Forschung weiterbringt und zukünftigen Patienten nützt. Werden diese Studienergebnisse nicht veröffentlicht, so bedeutet dies, dass die Teilnehmer getäuscht werden.

Eine der gegenwärtig für diese Probleme vorgeschlagenen Lösungen besteht in der Einrichtung eines weltweiten zentralen Studienregisters, das unabhängig und öffentlich zugänglich wäre [3, 4]. Dies hätte den Vorteil, dass die Initianten von klinischen Studien dazu verpflichtet würden, ihre ethische, wissenschaftliche und wirtschaftliche Verantwortung wahrzunehmen [5]. Ein solches Register würde es erlauben, systematische Fehler infolge einer unvollständigen oder unterlassenen Veröffentlichung von Ergebnissen zu erkennen und zu verhindern sowie auf Studien hinzuweisen, die durchgeführt werden sollten, um bereits durchgeführte Studien zu ergänzen. Dadurch liesse sich die klinische Forschung besser planen und zudem könnten Prioritäten festgelegt und Doppelspurigkeiten von Studien vermieden werden.

Jede durchgeführte, geplante oder laufende klinische Studie müsste obligatorisch in dieses weltweite Register eingetragen werden, wo sie mit einer von einer international anerkannten Organisation vergebenen Kennziffer versehen

Korrespondenz:
Prof. Bernard Burnand
CepiC
Institut universitaire de médecine
sociale et préventive
Rue du Bugnon 17
CH-1005 Lausanne
Tel. 021 314 72 55
Fax 021 314 49 54
E-Mail:
Bernard.Burnand@hospvd.ch

würde. Die Protokolle und die Schlüsselmerkmale der Studie sollten ebenfalls im Register enthalten sein; zudem müssten auch die wichtigsten Ergebnisse veröffentlicht werden.

Letztlich sollte die Registrierung auch für andere Arten von Studien verlangt werden, die möglicherweise wichtige Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit oder den Risiken von Interventionen liefern könnten, wie zum Beispiel Postmarketing-Studien.

Derzeit gibt es noch kein solches zentrales Register. Zwar sind in verschiedenen Regionen der Welt Register vorhanden, doch beschränken sich diese auf ihr geographisches Anwendungsgebiet und/oder auf bestimmte medizinische Aspekte. Keines dieser Register ist verbindlich und gesetzlich festgelegt; ohne globale Gesamtsicht wurde für jedes eine eigene Politik definiert und eigene Kriterien festgelegt. Zudem ist bei einigen dieser Register der öffentliche Zugriff eingeschränkt.

Als Beispiel für solche Register sei das von den United States National Institutes of Health [6] über die National Library of Medicine eingerichtete Register genannt. Die European Science Foundation [7] hat Richtlinien veröffentlicht, in denen die Registrierung klinischer Studien empfohlen wird, und ihren Mitgliedern ausdrücklich nahegelegt, ein solches Register einzurichten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [8] ihrerseits hat beschlossen, dass sämtliche randomisierten klinischen Studien, die von ihrer Ethikkommission genehmigt wurden, mit einer Identifizierungsnummer (International Standard Randomised Controlled Trial Number) [9] versehen werden, die dazu dienen soll, die von der WHO unterstützten Versuche besser sichtbar und zugänglich zu machen.

In der Schweiz verfügt Swissmedic, die dem Departement des Innern unterstellte Fachbehörde für die Zulassung, die Herstellungs- und Qualitätskontrolle sowie die Marktüberwachung der Heilmittel, über ein Register der mit Medikamenten durchgeführten klinischen Studien. Dieses ist jedoch nicht öffentlich zugänglich.

In diese Situation scheint nun langsam Bewegung zu kommen: Die Rufe nach einer grösseren Transparenz und einer besseren Koordination mehren sich. Jüngst haben die im International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) vertretenen Herausgeber wichtiger medizinischer Journale die Initiative ergriffen und beschlossen, die Ergebnisse klinischer Studien, wel-

che nicht von Anfang an in einem öffentlichen Register eingetragen wurden, nicht mehr zu veröffentlichen [10]. Dieses Komitee will damit die Autoren verpflichten, die Ergebnisse (positive wie negative) der von ihnen durchgeführten Versuche zu veröffentlichen.

In der Schweiz bestünde der nächste grössere Schritt in Richtung einer höheren Transparenz darin, die gesetzlichen Grundlagen zu ändern, und zwar vor allem durch das künftige Humanforschungsgesetz. Ziel wäre es, die laufenden klinischen Studien öffentlich zugänglich zu machen und sämtliche Studien einzutragen, welche medizinische oder pflegerische Interventionen mit potentieller Wirkung auf den Menschen untersuchen. Letztlich wäre es wünschenswert, dass ein solches Schweizer Register Teil einer grösseren, europa- oder gar weltweiten Organisation würde!

Dank

Wir danken Herrn Doktor E. von Elm herzlich für das sorgfältige Korrekturlesen der deutschen Version.

Literatur

- 1 Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (Vklin), SR 812.214.2, 1. Abschnitt, Art. 5.
- 2 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 3 Steinbrook R. Public registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2004;351:315-7.
- 4 www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm.
- 5 Antes G. Registering clinical trials is necessary for ethical, scientific and economic reasons. *Bulletin of the World Health Organisation* 2004;82:321.
- 6 McCray AT. Better access to information about clinical trials. *Ann Intern Med* 2002;133:609-14.
- 7 Controlled clinical trials. European Science Foundation Policy Briefing 13. Strasbourg: European Science Foundation; 2001. www.esf.org/publication/90/esp13.pdf.
- 8 World Health Organization. WHO leads drive for internal coordination of clinical research. Press release WHO/23, 2. April 2004.
- 9 www.controlled-trials.com.
- 10 International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated October 2004. www.icmje.org.