

Faktenblatt: Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien

Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien - KKS-Netzwerk e.V.

13. Februar 2020

In den letzten Monaten wurde die Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien in den Medien mehrfach thematisiert. Ausgelöst wurde die Debatte von kritischen Positionen der All Trials Initiative (<https://www.alltrials.net/>), die u.a. vom British Medical Journal, dem Centre for Evidence-based Medicine (<https://www.cebm.net/>) und der Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>) getragen wird. Dabei standen insbesondere die akademischen klinischen Forscher und Forscherinnen in der Kritik, Studienergebnisse nicht oder nicht zeitnah öffentlich verfügbar zu machen und damit zur Verzerrung der Evidenzlage beizutragen. Das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk e.V. – KKSNetz) hat sich frühzeitig dieser Problematik angenommen. Im Folgenden findet sich kurzgefasst die Faktenlage aus Sicht des KKSNetz.

Die zeitnahe Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien ist ein wissenschaftliches und ein ethisches Gebot

Die Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien ist ein wissenschaftliches und ethisches Gebot, wozu maßgebliche Organisationen wie die World Medical Association und die WHO aufrufen (12, 3). Um die Vor- und Nachteile von medizinischen Verfahren oder Medikamenten abwägen zu können, ist ein möglichst vollständiger Überblick über das vorhandene Wissen (Evidenz) zu diesem Thema notwendig. Dieses trifft nicht nur für neue Medikamente und Verfahren zu; eine solche Bewertung ist immer im zeitlichen Kontext mit dem Stand des aktuellen Wissens zu sehen und dementsprechend zu überprüfen und zu aktualisieren, sobald neue Erkenntnisse vorliegen. Wenn Ergebnisse von klinischen Studien verspätet oder gar nicht veröffentlicht werden, kann dieses die Grundlage einer solchen Bewertung verzerren (Publikationsbias). Weiterhin ist eine verspätete oder ganz unterbliebene Veröffentlichung von Studienergebnissen unethisch den Studienteilnehmern gegenüber, die mit ihrer Einwilligung und der aktiven Teilnahme an der Studie auch eine entsprechende Veröffentlichung der Ergebnisse erwarten können. Und nicht zuletzt ist es eine Verschwendung erheblicher personeller und finanzieller Ressourcen, wenn klinische Studien ohne Veröffentlichung der Ergebnisse beendet werden. Dies wurde bereits in der Publikationsserie „Research: increasing value, reducing waste“ des Lancet thematisiert (<https://www.thelancet.com/series/research>).

Wo werden Ergebnisse klinischer Studien veröffentlicht?

Ergebnisse klinischer Studien werden im Allgemeinen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert. Während des Publikationsprozesses durchlaufen eingereichte Manuskripte dabei einen strengen wissenschaftlichen Begutachtungsprozess durch unabhängige Experten (Peer Review).

Daneben können Studienergebnisse über öffentlich zugängliche Studienregister verfügbar gemacht werden. Ein unabhängiger Peer Review erfolgt hierbei jedoch nicht. Für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln besteht sogar die gesetzliche Verpflichtung, Studienergebnisse in einem öffentlichen Register zu publizieren (1, 2). Dies gilt unabhängig davon, ob die Ergebnisse in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden oder nicht.

Welche Studienregister gibt es?

In Übereinstimmung mit den Festlegungen der Deklaration von Helsinki (3) fordert das International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (4), dass nur Studien publiziert werden sollen, die vor Beginn der Patientenrekrutierung in einem von der ICMJE anerkannten Register angemeldet wurden. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl öffentlich einsehbarer Register für klinische Studien. Die World Health Organisation hat ein Portal eingerichtet, das als Meta-Plattform global existierende Register vereint und über das die Eckdaten aller in diesen nationalen Registern erfassten Studien abrufbar sind (<https://www.who.int/ictrp/search/en/>).

Öffentlich zugängliche Studienregister mit besonderer Relevanz für Deutschland sind:

Deutsches Register Klinischer Studien DRKS ([drks.de](https://www.drks.de))

Das DRKS informiert über in Deutschland durchgeführte klinische Studien in Deutsch und Englisch. Es können alle Arten von klinischen Studien (z.B. interventionelle Studien mit Arzneimitteln, Medizinprodukten oder anderen Therapieverfahren, prospektive Beobachtungsstudien, Studien zu diagnostischen Verfahren) registriert werden. Die Registrierung ist freiwillig, jedoch wird das DRKS bei der von öffentlichen Förderern wie DFG oder BMBF geforderten Studienregistrierung explizit genannt. Zu jeder Studie sind Eckdaten wie Studientitel, Kurzbeschreibungen, Ein- und Ausschlusskriterien, Studienstatus und Endpunkte abrufbar. Ergebnisse können hochgeladen werden. Das DRKS ist kostenfrei und wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Behörde im Ressort des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) betrieben. Es ist von der WHO als Register anerkannt.

ClinicalTrials.gov ([clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov))

ClinicalTrials.gov ist ein Register primär für klinische Studien in den USA, jedoch offen für Studien aus anderen Ländern. Es wird von den National Institutes of Health (NIH) betrieben. Wie auch beim DRKS können alle Arten von Studien registriert werden, und auch Ergebnisse erfasst werden. Sponsoren und Prüfer bestimmter Studien sind in den USA seit 2008 gesetzlich verpflichtet, ihre Studien auf ClinicalTrials.gov zu registrieren und Ergebnisse zu übermitteln (5, 6). Mit gegenwärtig über 300 000 Studien aus 209 Ländern ist ClinicalTrials.gov das umfangreichste WHO-anerkannte Register.

EU Clinical Trials Register ([clinicaltrialsregister.eu](https://www.clinicaltrialsregister.eu))

Das EU Clinical Trials Register (EUCTR) greift auf die EudraCT Datenbank (**E**uropean **U**nion **D**rug **R**egulating **A**uthorities **C**linical **T**rials **D**atabase) zu, einer Datenbank ausschließlich für interventionelle klinische Prüfungen mit Arzneimitteln in der Europäischen Union. Die Datenbank wird von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) betrieben und von den Arzneimittelbehörden der Mitgliedstaaten bei der Genehmigung und Überwachung klinischer Studien mit Arzneimitteln genutzt. Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, die in der EU durchgeführt werden, müssen vorab von den zuständigen Arzneimittelbehörden genehmigt werden (7). Im Zuge des Genehmigungsprozess ist eine Registrierung im EUCTR verpflichtend. Das EUCTR bietet Sponsoren klinischer Studien zudem die Möglichkeit, Studienergebnisse in einer standardisierten Form zu erfassen. Die Ergebnisse werden jedoch erst nach Prüfung und Freischaltung durch die EMA für die Öffentlichkeit sichtbar. Leider erfolgt der Prozess der Freischaltung teilweise erst mit erheblicher Verzögerung.

PharmNet.Bund ([pharmnet-bund.de](https://www.pharmnet-bund.de))

PharmNet.Bund ist das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder in Deutschland. Die integrierte Datenbank „Klinische Prüfungen“ enthält Informationen über in Deutschland genehmigte klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, einschließlich der Ergebnisberichte. Die Datenbank wird ausschließlich von den zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI)) gepflegt. Die Ergebnisberichte,

die von Sponsoren klinischer Prüfungen bei den Bundesoberbehörden eingereicht werden, werden von diesen teilweise erst mit jahrelanger Verzögerung in das PharmNet.Bund-Portal eingestellt und erst damit der Öffentlichkeit zugänglich. Dieser langwierige Prozess lässt sich durch die Sponsoren der klinischen Prüfungen nicht beeinflussen.

Gibt es eine gesetzliche Verpflichtung, Ergebnisse klinischer Studien zu veröffentlichen?

Die gesetzliche Verpflichtung, Studienergebnisse zu veröffentlichen, umfasst für Deutschland nur klinische Prüfungen mit Arzneimitteln. Für alle anderen Typen von klinischen Studien besteht keine unmittelbare rechtliche Verpflichtung, die Ergebnisse der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen. Allerdings fordert die Deklaration von Helsinki (3) von klinisch Forschenden „die Ergebnisse ihrer Forschung am Menschen öffentlich verfügbar zu machen“, und entsprechend der (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte ist die Deklaration von Helsinki im Rahmen der Forschung zu beachten.

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln

Aktueller Stand: Für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, die in der Europäischen Union durchgeführt werden, basiert die gesetzliche Verpflichtung, Studienergebnisse öffentlich verfügbar zu machen, auf den Europäischen Verordnungen 726/2004 (8) und 1901/2006 (9). Diese bilden die Rechtsgrundlage für die Einrichtung der öffentlichen Studiendatenbank im PharmNet.Bund-Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder in Deutschland. Das deutsche Arzneimittelgesetz und die nachgeordnete Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (1, 2) geben verpflichtend vor, dass Sponsoren klinischer Prüfungen ein Jahr nach Beendigung der Prüfung der zuständigen Bundesoberbehörde einen Ergebnisbericht vorlegen müssen. Dies gilt für alle klinischen Prüfungen, die seit 2004 in Deutschland begonnen wurden. Der Bericht wird – nach Prüfung durch die zuständige Behörde – im öffentlich zugänglichen PharmNet.Bund-Portal veröffentlicht.

In 2012 hat die EU die Leitlinie 2012/c302/03 (10) veröffentlicht, welche die vorherigen Verordnungen 726/2004 (8) und 1901/2006 (9) in Bezug auf die Veröffentlichung von Studienergebnissen ergänzt. Insbesondere wird hier geregelt, dass die EudraCT-Datenbank (und damit das EUCTR) um die Ergebniserfassung in standardisierter Form ergänzt wird. Die Erweiterung der EudraCT-Datenbank ist am 21.07.2014 fertiggestellt worden und seitdem können in der EudraCT-Datenbank Ergebnisdaten direkt durch die Sponsoren klinischer Studien eingegeben werden.

Allerdings hat eine europäische Leitlinie nicht die unmittelbar rechtlich bindende Wirkung einer Verordnung. Für Sponsoren klinischer Prüfungen ist in Deutschland weiterhin das deutsche Arzneimittelgesetz maßgeblich. Das KKS-N hat bereits 2014 in einem ausführlichen Schreiben an die EU-Kommission diese Problematik adressiert, der Eingang des Schreibens war bestätigt worden.

Zukünftiger Stand: Am 16. Juni 2014 ist die EU-Verordnung 536/2014 (11) zu klinischen Studien mit Arzneimitteln in Kraft getreten. Allerdings beginnt die Gültigkeit dieser Verordnung erst mit Fertigstellung und vollständiger Funktion eines zu errichtenden EU-Portals und einer zugehörigen Datenbank für die Übermittlung von Daten und Informationen zu klinischen Prüfungen. Deren Fertigstellung war für 2016 geplant, hat sich aber mehrfach verschoben. Auch jetzt – fast sechs Jahre nach dem Inkrafttreten der Verordnung - lässt sich noch nicht absehen, wann die entsprechende Datenbank funktionsfähig sein und somit die Verordnung gültig wird. Mit Gültigkeit der Europäischen Verordnung 536/2014 wird entsprechend Artikel 37 die Übermittlung von Studienergebnissen über das EU-Portal in der gesamten Europäischen Union rechtlich verpflichtend (Joint Letter by the European Commission, EMA and HMA, June 2019).

Zusammenfassend besteht in Deutschland gegenwärtig die gesetzliche Verpflichtung, Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln öffentlich zu machen. Dies erfolgt durch Einreichung des Abschlussberichts an die Bundesoberbehörden. Für andere klinische Studien, z.B. mit Medizinprodukten, bestehen diese gesetzlichen Vorgaben derzeit nicht. Durch die EU-Verordnungen 536/2014 (Arzneimittel) und 2017/745 (Medizinprodukte - ab Mai 2020 verbindlich (12)), wurden die rechtliche Grundlage geschaffen, die Ergebnisse von klinischen Studien an entsprechende Studienregister zu übermitteln. Für Arzneimittelstudien ist diese Übermittlungspflicht jedoch an eine entsprechende europäische Datenbank-Struktur geknüpft, deren Fertigstellung sich schon mehrere Jahre verschoben hat. Dessen ungeachtet sollte es jedoch für alle Forschenden ein ethisches Gebot sein, Studienergebnisse in einer geeigneten Form zu veröffentlichen.

Wie ist die Veröffentlichungsrate von Studienergebnissen universitärer klinischer Studien?

Die Veröffentlichung von Studienergebnissen ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der methodischen Forschung, aber auch der öffentlichen Diskussion gerückt. Verlässliche Aussagen zur Veröffentlichungsrate sind allerdings methodisch schwierig. Dies liegt daran, dass es – wie oben dargestellt – viele Wege gibt, Studienergebnisse zu veröffentlichen.

Jedoch zeigen alle bisherigen Auswertungen, dass ein nennenswerter Anteil von klinischen Studien unveröffentlicht bleibt. In Abhängigkeit von methodischen und zeitlichen Aspekten wurden Veröffentlichungsraten in wissenschaftlichen Zeitschriften und/oder Studienregistern von 54 % (Arzneimittelstudien der Phasen II-IV mit Studienende 2006 - 2015) (13), 71 % (für randomisierte Studien mit einer großen Teilnehmerzahl mit Studienende vor 2009) (14), 66 % (für akademische Studien in den USA mit Studienende 2007 - 2010) (15) und 74 % (für interventionelle akademische Studien in Deutschland) (16) berichtet.

Betrachtet man die Rate an zeitnah veröffentlichten Studienergebnissen (d.h. innerhalb von 24 Monaten nach Beendigung der Studie, wie von der WHO gefordert (17)), so liegen die Zahlen noch deutlich niedriger. Für interventionelle akademische Studien in Deutschland lässt sich jedoch ein Anstieg der Veröffentlichungsraten erkennen: während von den in 2009/2010 beendeten Studien 35 % nach 24 Monaten veröffentlicht waren, liegt diese Zahl bei Studien aus 2013 bei 42 % (16).

Zwei weitere Publikationen, die hohe öffentliche Aufmerksamkeit gefunden haben, betrachten ausschließlich die Veröffentlichung von Studienergebnissen in öffentlichen Registern, mit dem Ziel, die Einhaltung der relevanten Gesetzgebung zu überprüfen: Goldacre et al. (18) für die EU, und De Vito et al (19) für die USA. In der Analyse von Goldacre et al. (18) wird jedoch die Compliance der deutschen Sponsoren deutlich unterschätzt, da gemäß der deutschen Gesetzgebung Studienergebnisse bei den Bundesoberbehörden einzureichen sind, und diese die Berichte der Öffentlichkeit über das PharmNet.Bund-Portal und nicht über das EUCTR zur Verfügung stellen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass nach wie vor nicht alle Studienergebnisse veröffentlicht werden - weder in Zeitschriften noch in Registern.

Wie könnte die Veröffentlichungsrate künftig verbessert werden?

Aus Sicht des KKSNN könnten die folgenden Maßnahmen zur Verbesserung der Situation beitragen:

- Festlegung eines harmonisierten Basis-Datensatzes für die Ergebnisübermittlung, der von allen Registern akzeptiert wird – in Erweiterung der im Kerndatensatz der WHO geforderten Informationen.
- Erweiterung des WHO-Portals, über das Studieninformationen aus allen Registern abrufbar sind, um Angaben zu den Studienergebnissen. Das hätte den Vorteil, dass über ein zentrales Portal ein Überblick zu den Ergebnissen aller Arten klinischer Studien ermöglicht würde.
- Schaffung der gesetzlichen Voraussetzungen, wissenschaftliche Publikationen zu Studienergebnissen, die einen Begutachtungsprozess durchlaufen haben und als „Open Access“ der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen, als ausreichende Ergebnisberichterstattung anzuerkennen. Hier könnte im entsprechenden Register auf die Publikation verlinkt werden.
- Verbesserung der Möglichkeit, auch Studien mit negativen Ergebnissen, abgebrochene Studien oder Studien ohne grundlegenden Erkenntnisgewinn zeitnah als wissenschaftliche Publikationen zu veröffentlichen.
- Bearbeitung und Freischaltung der eingereichten Ergebnisberichte ohne Zeitverzug durch die Bundesoberbehörden (für das PharmNet.Bund-Portal) bzw. die EMA (für das EUCTR).
- Die Förderung einer Veröffentlichungskultur an den einzelnen universitären Standorten hin zu einer anerkennenden Wertschätzung zeitnaher Veröffentlichung von Studien, unabhängig vom Ergebnis und damit vom Impact des Veröffentlichungsmediums wäre ein wesentlicher Schritt in Richtung erhöhter Transparenz. Dies könnte z. B. durch entsprechende Berücksichtigung bei der leistungsorientierten Mittelvergabe erfolgen.

Die Mitglieder des KKSNN haben es sich zum Ziel gesetzt, zu einer Verbesserung der Situation beizutragen, und damit dem Aufruf der WHO zu folgen (17).

Referenzen

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 18 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist: AMG.
2. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen - GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist: GCP-Verordnung - GCP-V.
3. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013.
4. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration in recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. 2018. Available from: URL: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
5. Food and Drug Administration: Amendments Act of 2007. Public Law 110–85. 2007. Available from: URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>.
6. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services: Clinical trials registration and results information submission: final rule. 2016.
7. Directive 2001/20/EC of 4 April 2001, of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating

to implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use: EC 2001/20. Official Journal of the European Union 2001; L 121: 34–44.

8. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency: EC 726/2004. Official Journal of the European Union 2004; L 136: 1-33.

9. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004: EC 1901/2006;. Official Journal of the European Union 2006; L 378: 1-19.

10. Commission Guideline — Guidance on Posting and Publication of Result-Related Information on Clinical Trials in Relation to the Implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006: EC 2012/c302/03. Official Journal of the European Union 2012; C 302: 2-10.

11. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC: EC 536/2014. Official Journal of the European Union 2014; L 158: 1-76.

12. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Official Journal of the European Union 2017; L 117: 1–175.

13. Zwierzyna M, Davies M, Hingorani AD, Hunter J. Clinical trial design and dissemination: comprehensive analysis of clinicaltrials.gov and PubMed data since 2005. *BMJ* 2018; 361: k2130.

14. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013; 347: f6104.

15. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ* 2016; 352: i637.

16. Wieschowski S, Riedel N, Wollmann K, Kahrass H, Müller-Ohlaun S, Schürmann C et al. Result dissemination from clinical trials conducted at German university medical centers was delayed and incomplete. *J Clin Epidemiol* 2019; 115: 37–45.

17. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials; 2017. Available from: URL: <https://www.who.int/ictrp/results/jointstatement/en/>.

18. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ* 2018; 362: k3218.

19. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *The Lancet* 2020; 395(10221): 361-369.