

Wissenschaftliche Originalarbeiten

Konzeption, Durchführung und Publikation

Das Renommee einer Fachzeitschrift wie *Der Anaesthesist* beruht neben der Auswahl interessierender und innovativer Themen für Übersichtsarbeiten ganz entscheidend auf der Qualität der publizierten Originalarbeiten. Im Bemühen, das Niveau unserer Fachzeitschrift weiter zu erhöhen, möchten wir mit diesem Beitrag künftige Autoren über die Standards informieren, die heute national und international für die Bewertung der Qualität wissenschaftlicher Originalarbeiten herangezogen werden.

International einigte man sich 1996 im Rahmen der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use zwischen den USA, Europa und Japan auf eine Harmonisierung der ethischen und wissenschaftlichen Standards für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung klinischer Prüfungen am Menschen, die als Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 niedergeschrieben wurden [1]. Diese Leitlinie wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als europäische Leitlinie verabschiedet. Mit der Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis (GCP-Richtlinie) wurde u. a. dann auch eine europaweit einheitliche Genehmigungspflicht für klinische Prüfungen vorgeschrieben. Im Jahr 2004 wurde in Deutschland die Richtlinie 2001/20/EG durch das zwölfte Änderungsgesetz zum

Arzneimittelgesetz (AMG) sowie durch die GCP-Verordnung zu bindendem nationalem Recht. Sie stellt damit mehr als nur eine empfehlende Leitlinie dar.

In diesem Regelwerk ist u. a. klar festgelegt, welche Aufgaben der Sponsor, der Prüfer und die Ethikkommission haben. Dem Sponsor obliegt die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der klinischen Prüfung (AMG § 4, Abs. 24). Er ist verantwortlich für die Qualität der Studiendaten, wählt die Prüfer aus, die bestimmte Qualifikationsvoraussetzungen (z. B. Prüferkurs, GCP-Training) erfüllen müssen, weist Verantwortlichkeiten zu, veranlasst die Vorlage bei den zuständigen Behörden und trägt die Verantwortung für die Information über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Der Prüfer ist verantwortlich für die Einhaltung des Prüfplans und für die Meldung von unerwünschten Ereignissen. Er holt die Einwilligung der Patienten/Probanden nach entsprechender Aufklärung ein und sorgt für die adäquate Dokumentation der Studiendaten. Die Ethikkommission soll die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer schützen. Sie prüft die ethische Vertretbarkeit der klinischen Prüfung und die Qualifikation der Prüfer. Darüber hinaus beschreibt GCP das notwendige Qualitätsmanagement: So ist beispielsweise festgelegt, dass ein Sponsor die Qualitätskontrolle über sog. Monitore durchführen lassen kann. Der Monitor soll sicherstel-

len, dass die klinische Prüfung ordnungsgemäß durchgeführt und dokumentiert wird. Er vergleicht dabei die Richtigkeit und Vollständigkeit der Einträge in den Prüfbogen („case report forms“, CRF) mit den Originaldaten (Krankenakte), überprüft die Vollständigkeit und Aktualität der Studiendokumente sowie die korrekte Meldung von unerwünschten Ereignissen an die entsprechenden Stellen. Stichprobenartige Audits zur Überprüfung der Qualität der Studiendurchführung können durch den Sponsor veranlasst werden. Eine übergeordnete Überwachung von Dokumenten, Einrichtungen, Aufzeichnungen und Ressourcen, die mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehen, erfolgt durch die zuständigen Behörden (Regierungs- bzw. nationalen Arzneimittelbehörden).

Das Gesamtziel der Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 besteht im Schutz der Rechte sowie in der Wahrung der Sicherheit und des Wohls der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki [2]. Gleichzeitig soll öffentliches Vertrauen in Probanden-/Patientenforschung geschaffen werden, damit die im Rahmen von klinischen Prüfungen erhobenen Daten glaubwürdig sind. Nachhaltig werden die in GCP festgelegten „Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in ihrem gleichlautenden Merkblatt eingefordert

Tab. 1 Behördliche Genehmigungs-, Melde- und Anzeigepflichten für interventionelle Studien nach dem AMG [7]

Verantwortliche	Genehmigung/Meldung/Anzeige bei	
	Bundesoberbehörde	Lokale Überwachungsbehörden
Sponsor	Genehmigung nach §§ 40 (1), 42 (2) AMG und § 7 (1), (2), (4) GCP-V	
	Anzeige nach § 67 (1) AMG	Anzeige nach § 67 (1) AMG
	Nachträgliche Änderungen der klinischen Prüfung nach § 10 GCP-V und § 67 (3) AMG	Nachträgliche Änderungen der klinischen Prüfung nach § 67 (3) AMG
	Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach § 13 (8) GCP-V	Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach § 13 (8) GCP-V
	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen § 13 (2) GCP-V Klinischer Prüfungsbericht nach § 13 (9) GCP-V	Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen § 13 (2) GCP-V
Prüfer	Anzeige nach § 67 (1) AMG und § 12 (1) GCP-V (nur Hauptprüfer)	
	Nachträgliche Änderungen der klinischen Prüfung nach § 67 (3) (ggf. nur zur Information)	Nachträgliche Änderungen der klinischen Prüfung nach § 67 (3)
	Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach § 12 (2) GCP-V	Beendigung, Abbruch oder Unterbrechung der klinischen Prüfung nach § 12 (2) GCP-V

AMG Arzneimittelgesetz, GCP-V „Good-clinical-practice“-Verordnung.

Tab. 2 Voraussetzungen zur Einreichung einer Originalarbeit bei der Zeitschrift *Der Anaesthesist*

–	Bei klinischen Prüfungen Kopie des Ethikvotums oder Entscheid, dass Studie nicht von der Ethikkommission genehmigt werden muss
–	Bei tierexperimentellen Studien Genehmigungsschreiben der zuständigen Behörde
–	Aussage zu möglichen Interessenkonflikten aller beteiligten Autoren in einem separaten Dokument und im Manuskript
–	Unterschrift der Koautoren, dass sie aktiv an der Studie beteiligt waren, für die wissenschaftliche Validität bürgen und die eingereichte Publikationsfassung gelesen haben

[3]. Im Sinne der Glaubwürdigkeit und der Einhaltung der GCP-Guideline wirkt aber auch die von dem „International Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE) geforderte öffentliche Registrierung einer klinischen Prüfung, bevor die Patienten in die Studie aufgenommen und die Studienergebnisse zur Publikation eingereicht werden. Solche öffentlichen klinischen Studienregister sind z. B. das von der World Health Organization (WHO) generierte International Standard Randomised Controlled Trial Number Register und das ClinicalTrials.gov Register, das wiederum von den U.S. National Institutes of Health (NIH) in Zusammenarbeit mit der Food and Drug Administration (FDA) gegründet wurde. Seit Juli 2005 trägt die U.S. National Library of Medicine (NLM) die ClinicalTrials.gov-Registernummer auch in die Medline-Datenbank als NCT mit einem 8-Stellen-Code (z. B. NCT00000419) ein, seit 2006 als ISRCTN ebenfalls mit einem 8-Stellen-Code (z. B. ISRCTN80764175; [4, 5, 6]).

Entsprechend AMG und GCP-Verordnung entbindet diese öffentlich einsehbare Registrierung jedoch die Studiendurchführenden nicht, eine Genehmigung durch die zuständige Bundes-

behörde vor Beginn der klinischen Prüfung mit Arzneimitteln einzuholen und die klinische Prüfung den zuständigen lokalen Überwachungsbehörden sowie der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. In **Tab. 1** sind die behördlichen Genehmigungs-, Melde- und Anzeigepflichten für interventionelle Studien nach AMG und deren rechtlicher Hintergrund aufgeführt.

In Analogie zum Vorgehen bei klinischen Prüfungen müssen nach den Vorgaben des Tierschutzgesetzes auch vor der Durchführung tierexperimenteller Studien entsprechende Tierversuchsanträge an das zuständige Regierungspräsidium, das bei seiner Entscheidung über die Genehmigung von Tierversuchen von einer Ethikkommission unterstützt wird (§ 15 Tierschutzgesetz, TSchG), gestellt werden. In §§ 7–9 TSchG sind die Grundsätze für Tierversuche geregelt; so muss beispielsweise im Antrag detailliert begründet werden, warum das beantragte Vorhaben unbedingt am Tier durchgeführt werden muss und wie Schmerzen, Leiden oder Schäden an den Versuchstieren möglichst gering gehalten werden können. Demzufolge müssen potenziell schmerzhaft Tierversuche (z. B. Opera-

tionen) grundsätzlich unter Betäubung und ausreichender Schmerzstillung vorgenommen werden. Weiterhin ist im TSchG geregelt, dass nur Personen mit entsprechender Qualifikation Versuche an Tieren durchführen dürfen.

Sowohl für klinische als auch für tierexperimentelle Studien ist zu fordern, dass im Rahmen der Planung des Versuchsvorhabens eine Fallzahlkalkulation – möglichst unter Einbindung eines Biomedizinstatistikers – erfolgt, damit nicht aufgrund einer fehlenden bzw. fehlerhaften Kalkulation eine dem Sinne nach ethische Studie unethisch wird.

Wegen jederzeit möglicher Nachfragen der Behörden ist die Archivierung der wesentlichen Unterlagen klinischer Prüfungen (d. h. Genehmigungen, Patienteneinwilligungen, Originaldaten, Prüfbogen) für 10 Jahre sicherzustellen. Auch im Hinblick auf die Entkräftigung einer möglichen Anschuldigung des Wissenschaftsbetrugs ist die Archivierung unerlässlich.

Sowohl bei der Planung einer klinischen Prüfung als auch bei der späteren Erstellung des Manuskripts sollten die vom ICMJE erstellten Vorgaben zur Publikation beachtet werden. So werden für

die Publikation von randomisierten klinischen Prüfungen mit parallelen Gruppen die Consolidated Standards of Reporting Trials, die sog. CONSORT-Kriterien, eingefordert [8]. Für observationelle Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittstudien stellt das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement, das sog. STROBE-Statement, eine Checkliste für die Abfassung solcher analytischer epidemiologischer Studien zur Verfügung [9]. Die Informationen, die im Rahmen eines systematischen Reviews bzw. einer Metaanalyse in der Publikation erwähnt werden sollen, werden im PRISMA-Statement zusammengefasst (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; [10]). Publikationen tierexperimenteller Studien sollten nach den sog. ARRIVE Guidelines erfolgen (Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments; [11]), die in Analogie zu den CONSORT-Kriterien entwickelt wurden. Weitere Vorschläge existieren für die Berichtsform von Metaanalysen epidemiologischer Beobachtungsstudien (MOOSE; [12]), Studien zur Genauigkeit diagnostischer Tests, wie z. B. Labortests, bildgebende bzw. pathologische Untersuchungsverfahren [Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)] sowie systematische Literaturrecherchen [“sampling strategy, type of study, approaches, range of years, limits, inclusion and exclusions, terms used, electronic sources“, STARLITE; [12, 13]]. In der Regel beschreiben alle hier genannten Berichtsvorschläge 20 bis 25 Items, die sinnvollerweise berücksichtigt bzw. berichtet werden sollten, um hierüber die Qualität der Publikation zu erhöhen.

In der Zukunft wird die Zeitschrift *Der Anaesthesist* sowohl im Streben nach höherer Qualität und Transparenz, aber auch zur Vermeidung von Fällen des Wissenschaftsbetrugs einfordern [14, 15], dass einerseits die in **Tab. 2** genannten Voraussetzungen erfüllt sind und andererseits die Publikationen weitestgehend nach den oben genannten Prinzipien abgefasst werden.

Wir hoffen, mit diesen Vorgaben einerseits die Gefahr einer Publikation einer Studie in *Der Anaesthesist*, die nicht nach den oben genannten Kriterien durchge-

führt wurde, minimieren und andererseits die Zeitschrift noch attraktiver für unsere Autoren und Leser gestalten zu können.



R. Rossaint



B. Zwissler

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Rossaint

Klinik für Anaesthesiologie,
Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen
Pauwelsstraße 32, 52074 Aachen
RRossaint@ukaachen.de

Prof. Dr. B. Zwissler

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München
Bernhard.Zwissler@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. ICH Expert Working Group (1996) ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
2. Weltärztebund (2002) Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. In: Weltärztebund (Hrsg) Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschlüsse. Deutsche Fassung 2001/2002. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 104–108
3. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2005) Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien. http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/klin_stud/kl_stud_grunds_verantwortlichkeiten_050714.pdf
4. Knecht LS (2006) ISRCTN to be added to MEDLINE®/PubMed® Data. NLM Tech Bull 349:e9
5. Ripple A, Tse T, Zarín DA (2005) ClinicalTrials.gov Scope Expanded. NLM Tech Bull 345:e6
6. Tybaert S, Knecht LS (2005) ClinicalTrials.gov Identifier to be added to MEDLINE/PubMed Data. NLM Tech Bull 344:e13
7. Bundesministerium für Bildung und Forschung (2010) Standard Operating Procedure ET04-H. Behördliche Genehmigungs- und Anzeigeverfahren nach AMG. www.tmf-ev.de/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?

8. Schulz KF, Altman DG, Moher D et al, for the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 11:32
9. von Elm E, Altman DG, Egger M et al, for the STROBE Initiative (2008) The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344–349
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100, doi:10.1371/journal.pmed.1000100
11. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC et al (2010) Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Med* 8(6):e1000412
12. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al, for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology a proposal for reporting. *JAMA* 283:2008–2012
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al, for the STARD group (2004) Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract* 21:4–10
14. Booth A (2006) „Brimful of STARLITE“: toward standards for reporting literature searches. *J Med Libr Assoc* 94:421–429
15. Wenzel V, Zwissler B, Larsen R (2009) Manipulierende Wissenschaftler. *Anaesthesist* 58:339–340
16. Rittner HL, Kranke P, Schäfer M et al (2009) Was lernen wir aus dem Fall Scott Reuben? Wissenschaftliches Fehlverhalten in der Anästhesiologie. *Anaesthesist* 58:1199–1209