



Christian Lenk
Gunnar Duttge
Heiner Fangerau
Herausgeber

Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen

 Springer

Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen

Christian Lenk · Gunnar Duttge · Heiner Fangerau
(Hrsg.)

Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen

 Springer

Herausgeber

Christian Lenk
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik
der Medizin
Universität Ulm
Ulm
Deutschland

Heiner Fangerau
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik
der Medizin
Universität Ulm
Ulm
Deutschland

Gunnar Duttge
Zentrum für Medizinrecht
Georg-August-Universität
Göttingen
Deutschland

ISBN 978-3-642-35098-6

ISBN 978-3-642-35099-3 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-35099-3

Springer Heidelberg NewYork Dordrecht London

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Vorwort der Herausgeber

Nach einer Vorbereitungszeit von fast eineinhalb Jahren freuen wir als Herausgeber uns jetzt, das „Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen“ der Öffentlichkeit und dem Fachpublikum vorlegen zu können. Es soll einen konzisen Überblick und eine verlässliche Orientierungshilfe bei ethischen und rechtlichen Fragestellungen in der Forschung am Menschen liefern und dabei einerseits als eine Dokumentation des Status quo, andererseits aber auch als Diskussionsgrundlage zukünftiger Entwicklungen dienen.

Aufgrund der großen Bedeutung, die Medizin und Biotechnologie in der modernen Gesellschaft zukommen, sowie der politischen, öffentlichen und wirtschaftlichen Anstrengungen, die unternommen werden, um Forschung am Menschen voranzutreiben, erlangt auch die ethische und rechtliche Regulierung der Forschung eine immer größere Relevanz. Gleichzeitig ist der ethische und rechtliche Bereich in den letzten Jahren durch eine rege Regulierungstätigkeit sowie die unterschiedlichen nationalen und internationalen Aktivitäten zum Schutz von Probanden immer unübersichtlicher geworden, so dass unserer Einschätzung nach ein dringlicher Bedarf für das hier vorgelegte Handbuch besteht. Insbesondere in der hier verwirklichten interdisziplinären Herangehensweise sowie der Berücksichtigung praktischer und planerischer Fragestellungen kann der Band, so unsere Hoffnung, zu einem wichtigen Ratgeber für alle werden, die mit Forschungsfragen am Menschen zu tun haben, nämlich für Ärztinnen und Ärzte, Forscher, Unternehmen für Arzneimittel und Medizinprodukte, Ethiker, Juristen, Mitglieder von Ethikkommissionen uvm.

Gemäß der Deklaration von Helsinki, den ärztlichen Berufsordnungen und dem Arzneimittelgesetz muss Forschung am Menschen von einer lokalen Ethikkommission positiv begutachtet werden, bevor sie in die Praxis umgesetzt werden kann. In Deutschland beurteilen und beraten nach Landesrecht gebildete Ethikkommissionen an Universitäten, Universitätsklinika oder einer Landesärztekammer unterschiedliche Arten von Forschungsvorhaben. Zu diesen gehören:

- Arzneimittelprüfungen am Menschen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG);
- Studien zu Medizinprodukten lt. Medizinproduktgesetz (MPG);
- Experimentelle Studien zu neuen Eingriffen, z. B. in der Chirurgie;

- Grundlagenforschung, z. B. genetische Untersuchung von Gewebe und Körpermaterialien;
- Interviews und Fragebögen zu psychosozialen Themenbereichen.

Die Arbeit von Ethikkommissionen wird dabei jedoch nicht nur von Dankbarkeit, sondern auch von Kritik an z. B. mangelnder Transparenz von Entscheidungskriterien und uneinheitlichen Ergebnissen begleitet. So dokumentierte eine Tagung des European Forum for Good Clinical Practice in Warschau im April 2008 die Schwierigkeiten, gemeinsame Standards für die Beratung von Studien durch lokale Ethikkommissionen zu finden (Davies et al. 2009). Andere Untersuchungen zeigten und kritisierten die Inkonsistenz der Entscheidungen verschiedener Ethikkommissionen (Angell et al. 2006).

Die Durchführung der Begutachtung fußt auf nationalen sowie internationalen Richtlinien, Konventionen und Gesetzen, häufig aber auch zusätzlich auf klinischen Behandlungsprinzipien sowie ethischen und rechtlichen Vorarbeiten, die nur Experten bekannt sind. So kennen z. B. die genauen Beurteilungskriterien einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie zumeist nur diejenigen Personen, die als Forscher oder Mitglieder einer Ethikkommission in diesem Feld tätig sind. Daraus resultiert mitunter die angesprochene Kritik an mangelnder Transparenz der Kriterien von Ethikkommissionen, wenn etwa von Seiten der Antragsteller Entscheidungen aufgrund von Unkenntnis relevanter Informationen extern nicht nachvollzogen werden können. Für die Zukunft kann – so hoffen wir – mit der Publikation dieses Buches eine Hilfestellung gegeben werden, die auch dazu dient, Entscheidungen und Beurteilungen von Ethikkommissionen verständlicher zu machen und Forschern und Antragstellern bei Ethikkommissionen einen besseren Einblick in Kriterien und Entscheidungsmechanismen zu geben. Wir hoffen, dass die Zusammenstellung und Publikation der Beiträge darüber hinaus einen entscheidenden Beitrag zu einer Harmonisierung der bestehenden Praxis leisten kann.

Das hier vorgelegte Handbuch steht nicht ohne Vorgänger da. Hier möchten wir insbesondere auf zwei wichtige Publikationen verweisen, die von Aufbau und Ziel her allerdings anders konzipiert sind. Die „Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen“ (Raspe et al. 2012) richten sich direkt an die Mitglieder von Ethikkommissionen und strukturieren vorhandene Gesetze, Verordnungen und Leitlinien in übersichtlicher Form. Das „Oxford Textbook of Clinical Research Ethics“ (Emanuel et al. 2008) folgt der angloamerikanischen Tradition der Textbooks und versammelt längere Texte zu wichtigen Themen der Forschungsethik. Unser Handbuch soll für diese Publikationen selbstverständlich keine Konkurrenz, sondern vielmehr eine sinnvolle Ergänzung sein. Die Systematik richtet sich daher an einen breiteren Adressatenkreis und versucht, nicht nur die ethischen und rechtlichen Kernthemen der Forschung am Menschen zu behandeln, sondern auch wichtige Sachthemen und Stichworte mit einzubeziehen, die für das Verständnis und die Beurteilung von experimentellen Studien in der Humanforschung essentiell sind. Weiterhin werden wichtige Dokumente und Institutionen sowie auch besondere Patienten- bzw. Probandengruppen thematisiert, die aus ethischer und rechtlicher Sicht einen Sonderstatus einnehmen. Die Beiträge sind entlang dieser Schwerpunkte in Teil I „Art der Studie“, Teil II „Zentrale ethische und rechtliche

Themen“, Teil III „Patientengruppen“, Teil IV „Forschungsbereiche“, Teil V „Dokumente und Institutionen“ und Teil VI „Fachbegriffe zur Studiendurchführung“ gruppiert und dann innerhalb der Schwerpunkte nach dem jeweils behandelten Thema alphabetisch sortiert. Aus dieser Sortierung ergibt sich, dass die Beiträge sich jeweils aufeinander beziehen.

An dem vorliegenden Handbuch haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Forscherinnen und Forscher sowie Ärztinnen und Ärzte mit unterschiedlichen Ausbildungen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammengearbeitet: Praktiker aus Forschung und medizinischer Behandlung, Ethiker und Philosophen, Medizinhistoriker, Rechtswissenschaftler, Pharmakologen, Strahlentherapeuten, Pädiater, Chirurgen, Psychiater, um nur einige der Disziplinen zu nennen. Die Autorinnen und Autoren haben in ihren Fachgebieten vielfältig publiziert und verfügen meist über langjährige Erfahrungen in der Arbeit bei Ethikkommissionen, an Universitäten und Kliniken, an Gerichten, in Unternehmen der pharmazeutischen Industrie, in Anwaltskanzleien oder Institutionen wie dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Wir hoffen also mit Recht sagen zu können, dass die Arbeitsgebiete der Autorinnen und Autoren für eine hohe Detailkenntnis und große Praxisrelevanz der gesammelten Beiträge bürgen. Wir als Herausgeber möchten allen Autorinnen und Autoren sehr herzlich danken, die zum Zustandekommen dieses Bandes beigetragen haben. Weiterhin danken wir Herrn Clemens Fuhrbach, Doktorand des Institutes für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin der Universität Ulm, für seine wertvolle administrative Hilfe bei der Redaktion der einzelnen Texte. Wir sind sicher, dass diese Arbeit und dieses Engagement denjenigen nutzen wird, die die Hauptpersonen in Ethik und Recht der Medizin darstellen sollten: den Patienten und Probanden, die sich dafür entscheiden, an wissenschaftlichen Studien teilzunehmen, um am medizinischen Fortschritt ohne Inkaufnahme unkalkulierbarer Risiken zu partizipieren, aber auch, um den medizinischen Fortschritt mit ihrer Teilnahme erst zu ermöglichen.

Göttingen & Ulm, Juli 2014

Christian Lenk
Gunnar Duttge
Heiner Fangerau

Inhaltsverzeichnis

Teil I Art der Studie

Anwendungsbeobachtungen	3
Josef Högel	
Arzneimittelstudie	7
Rainer Muche und Dietrich Rothenbacher	
Klinische Prüfung chirurgischer Eingriffe	17
Markus Huber-Lang und Florian Gebhard	
Studien zu diagnostischen Verfahren	25
Jürgen Helm	
Forschung mit ionisierenden Strahlen in Deutschland (Röntgen, CT, PET)	27
Thomas Herrmann	
Genetische Forschung	33
Christian Kubisch	
Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)	39
Michael Krawczak	
Gewebeforschung	43
Nils Hoppe und Koko Kwisda	
Heilversuch	47
Dieter Hart	
Kohortenstudien	57
Josef Högel	
Pharmakogenomik	61
Jürgen Brockmöller und Daniel Seht	
Die Phaseneinteilung klinischer Studien	71
Peter Gierschik	

Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick	83
Kurt Bestehorn	
Psychometrische Befragung	87
Dan Pokorny	
Teil II Zentrale ethische und rechtliche Themen	
Anonymisieren und Pseudonymisieren als Möglichkeit der Forschung mit sensiblen, personenbezogenen Forschungsdaten	95
Peter Schaar	
Aufwandsentschädigung	101
Andreas Spickhoff und Katja Pröbstl	
Autonomie/Selbstbestimmung	105
Monika Bobbert und Micha H. Werner	
Biomaterialien	115
Bianka S. Dörr und Christian Lenk	
Datenschutz in der Forschung am Menschen	121
Sebastian Graf von Kielmansegg	
Ethische Probleme der Forschung in Entwicklungsländern	129
Hans-Jörg Ehni und Urban Wiesing	
Equipoise. Klinisches Gleichgewicht	135
Martin Hoffmann	
Ethikkommission	141
Elmar Doppelfeld	
Fälschung von Studienergebnissen	145
Michael Fuchs	
Forschungsfreiheit	149
Klaus Ferdinand Gärditz	
Freiwilligkeit bei der Teilnahme/unangemessene Anreize	157
Andreas Spickhoff und Hilke Marie Knehe	
Geistiges Eigentum	159
Nils Hoppe und Koko Kwisda	
Gerechtigkeit, gleicher Zugang, Diskriminierung	163
Nikola Biller-Andorno	
Geschichte der Forschung am Menschen	169
Heiner Fangerau	

Inhaltsverzeichnis	XI
Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung	177
Friedrich von Freier	
Interessenkonflikte	187
Michael Fuchs	
Lebensqualität – Quality of Life (QoL)	191
Maria De Santis und Tanja Steininger	
Menschenwürde	197
Roberto Andorno und Birgit Christensen	
Nichtschadensprinzip (Principle of Nonmaleficence)	201
Martin Hoffmann	
Nutzen, Art des Nutzens	207
Sebastian Graf von Kielmansegg	
Patienten-/Probandenrekrutierung und Kontaktaufnahme	213
Daniel Strech	
Patientenrechte	217
Christian Katzenmeier und Raphaël Hebecker	
Placebo	223
Christian Lenk	
Publikationsklausel	229
Heiner Fangerau	
Recht auf Wissen/Recht auf Nichtwissen	233
Gunnar Duttge	
Risiko	239
Christian Lenk und Michael Noll-Hussong	
Schweigepflicht	247
Heiner Fangerau	
Studienbedingte Belastungen	253
Klaus Fischer	
Strahlenschutz in Medizin und Gesellschaft	259
Thomas Herrmann	
Therapeutische Hoffnung	267
Heiner Fangerau	
Therapeutische und nicht-therapeutische Forschung	273
Thorsten Noack, Anke Hoffstadt und Nikola Zotz	

Todesfälle	277
Jürgen Helm	
Unethische Forschung und gute wissenschaftliche Praxis	279
Christian Lenk	
Verantwortung	287
Katharina Beier	
Versicherung	293
Andreas Spickhoff und Julia Schmidt	
Vulnerabilität	297
Verina Wild	
Wissenschaftlicher und sozialer Wert	299
Daniel Strech	
Zufallsbefunde in der epidemiologischen Forschung	305
Martin Hoffmann	
Teil III Patientengruppen	
Forschung am demenzkranken Patienten	315
Britta Walther und Matthias Riepe	
Ethik der Forschung mit ethnischen Minderheiten	323
Frank Kressing	
Patienten mit geistiger Behinderung	329
Anke Hoffstadt und Thorsten Noack	
Studien an gesunden Personen – aus ethischer Sicht	335
Susanne Michl und Norbert W. Paul	
Arzneimittelforschung an gesunden Probanden	341
Daniel Sehart, Jürgen Brockmöller und Axel Mescheder	
Patienten mit infauster Prognose	347
Ralf J. Jox	
Nicht einwilligungsfähige, volljährige Patienten	353
Dorothea Magnus	
Forschungsethische Aspekte in der Palliativmedizin	359
Bernd Alt-Epping und Friedemann Nauck	
Besonderheiten medizinischer Forschung mit psychiatrischen Patienten – Ethische und medizinische Aspekte	367
Katrin Gade und Thomas G Schulze	
Forschung bei Patienten mit psychischen Erkrankungen – Juristische Aspekte	375
Heinz Schöch	

Inhaltsverzeichnis	XIII
Schwangere Frauen	381
Verina Wild	
Studien mit Kindern und Jugendlichen – aus rechtlicher Sicht	385
Dorothea Magnus	
Studien mit Kindern und Jugendlichen – aus medizinischer Sicht	391
Michael Kölch und Jörg M. Fegert	
Verstorbene, Forschung an Leichen	397
Dominik Groß, Brigitte Tag und Markus Thier	
Wachkomapatienten	403
Gunnar Duttge	
Zwangsweise Untergebrachte	409
Jürgen L. Müller	
Teil IV Forschungsbereiche	
Biobanken	419
Christian Lenk	
Gentherapie	427
Kristian Köchy, Silke Domasch und Boris Fehse	
Infektionskrankheiten	433
Gisela Badura-Lotter	
Klonierungstechnik am Menschen	441
Gisela Badura-Lotter	
Nanomedizin und ihre klinische Erforschung	449
Jens Clausen und Urban Wiesing	
Ethische Aspekte der neurowissenschaftlichen Forschung	457
Jens Clausen	
Onkologische Studien	465
Georg Marckmann und Urban Wiesing	
Stammzellforschung	475
Hubert Schrezenmeier	
Teil V Dokumente und Institutionen	
Allgemeine Versicherungsbedingungen	483
Andreas Spickhoff und Julia Schmidt	
Arzneimittelrecht	487
Gunnar Duttge	

Belmont Report	495
Susanne Michl und Norbert W. Paul	
Bioethikkonvention des Europarates	501
Nils Hoppe und Koko Kwisda	
Datenschutz und Forschungsfreiheit	507
Benedikt Buchner und Dennis-Kenji Kipker	
Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes – Ethische Grundsätze für die Forschung am Menschen	517
Urban Wiesing und Hans-Jörg Ehni	
Die Regulierung der klinischen Forschung in der Europäischen Union	525
Stéphanie Dagon	
GCP-Verordnung	531
Jürgen Helm	
Haftungspflicht und Schadensersatz	535
Andreas Spickhoff und Hilke Marie Knehe	
Die International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	541
Stéphanie Dagon	
Rechtlicher Rahmen der Prüfung von Medizinprodukten an Menschen	547
Wolfgang A. Rehmann	
Nürnberger Kodex	559
Dominik Groß	
Strahlenschutz- und Röntgenverordnung	565
Kathrin Stascheit	
Teil VI Fachbegriffe zur Studiendurchführung	
Ausschlusskriterien – Einschlusskriterien	571
Axel Mescheder und Daniel Sehart	
Bias	579
Heiner Fangerau	
Endpunkte in der Forschung am Menschen	583
Jürgen Brockmöller und Daniel Sehart	
Finanzierung	591
Urs Harnischmacher	

Inhaltsverzeichnis	XV
Inspektion	597
Bianka S. Dörr	
Klinische Prüfung	601
Thomas Sudhop	
Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)	603
Thomas Sudhop	
Monitoring und Audit	605
Gabriele Schwarz	
Monozentrische Studie	613
Maria De Santis und Tanja Steininger	
Nebenwirkungen und Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	617
Daniel Sehrt und Jürgen Brockmöller	
Nichtinterventionelle Prüfung	625
Thomas Sudhop	
Prüfer	627
Bianka S. Dörr	
Prüfplan	631
Urs Harnischmacher	
Prüfpräparate und Verblindung von klinischen Studien	633
Matthias Schyns	
Randomisierung	639
Rainer Muche und Dietrich Rothenbacher	
Registrierung klinischer Studien	643
Gabriele Dreier und Susanne Jena	
Sponsor	649
Bianka S. Dörr	
Stratifizierung	653
Josef Högel	
Studiendesign	657
Rainer Muche und Dietrich Rothenbacher	
Studienleiter	661
Thomas Sudhop	
Versuchsperson	663
Nikola Zotz und Thorsten Noack	
Sachverzeichnis	667

Autorenverzeichnis

PD Dr. med. Bernd Alt-Epping Klinik für Palliativmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Dr. Roberto Andorno Rechtswissenschaftliches Institut, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. Gisela Badura-Lotter Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Dr. Katharina Beier Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Ethik & Geschichte der Medizin, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

PD Dr. Kurt Besthorn Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno Institut für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Prof. Dr. apl. Dr. Monika Bobbert Institut für Sozialethik, Universität Luzern, Luzern, Schweiz und Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. Jürgen Brockmöller Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. Benedikt Buchner Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

Dr. phil. lic. iur. Birgit Christensen Rechtswissenschaftliches Institut, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

PD Dr. Jens Clausen Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Dr. iur. Stéphanie Dagron Rechtswissenschaftliches Institut, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. Silke Domasch Gentechnologiebericht, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin, Deutschland

Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld Ehrenvorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V., Köln, Deutschland

Dr. iur., LL.M. Bianka S. Dörr Rechtswissenschaftliche Fakultät, Universität Luzern, Luzern, Schweiz

Dr. med. Gabriele Dreier Studienzentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Prof. Dr. jur. Gunnar Duttge Zentrum für Medizinrecht, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Dr. phil. Hans-Jörg Ehni Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Prof. Dr. Heiner Fangerau Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Jörg M. Fegert Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Boris Fehse Klinik für Stammzelltransplantation, Forschungsabteilung für Zell- und Gentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Dr. Klaus Fischer Assign International GmbH, Berlin, Deutschland

PD. Dr. Friedrich von Freier Richter am Landgericht Hamburg, Fakultät für Rechtswissenschaft, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

Priv.-Doz. Dr. phil Michael Fuchs Institut für Wissenschaft und Ethik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Dr. Katrin Gade Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. Klaus Ferdinand Gärditz Institut für Öffentliches Recht, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Prof. Dr. med. Florian Gebhard Zentrum für Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Peter Gierschik Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. phil. Dominik Groß Medizinische Fakultät, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Dipl.-Biol. Urs Harnischmacher Zentrum für Klinische Studien Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Prof. Dr. jur. Dieter Hart Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht, Fachbereich Rechtswissenschaft, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

Wiss. Mit., LL.M. Raphaël Hebecker Rechtswissenschaftliche Fakultät/Institut für Medizinrecht, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

PD Dr. med. Jürgen Helm Medizinische Fakultät, Ethikkommission, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Prof. Dr. med. Thomas Herrmann Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Berlin, Deutschland

Dr. Martin Hoffmann Philosophisches Seminar, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

M.A. Anke Hoffstadt Institut für Geschichte der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Prof. Dr. Josef Högel Institut für Humangenetik, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. iur. Nils Hoppe CELLS – Centre for Ethics and Law in the Life Sciences, Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

Prof. Dr. med. Markus Huber-Lang Zentrum für Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Dr. rer. medic. Susanne Jena Department für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

PD Dr. med. Dr. phil. Ralf J. Jox Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Univ. Prof. Dr. Christian Katzenmeier Rechtswissenschaftliche Fakultät/Institut für Medizinrecht, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Graf von Kielmansegg HEUSSEN-Stiftungslehrstuhl für Öffentliches Recht, Europarecht, Recht der erneuerbaren Energien und Medizinrecht, EBS Universität für Wirtschaft und Recht, Wiesbaden, Deutschland

Dipl.-jur. Dennis-Kenji Kipker Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

Hilke Marie Knehe Juristische Fakultät/Institut für Medizinrecht, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy Institut für Philosophie, Universität Kassel, Kassel, Deutschland

Prof. Dr. Michael Kölch Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. rer. nat. Michael Krawczak Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

Dr. Frank Kressing Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. med. Christian Kubisch Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

MMag Koko Kwisda CELLS – Centre for Ethics and Law in the Life Sciences, Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

PD Dr. Christian Lenk Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Dr. LL.M. Dorothea Magnus Fakultät für Rechtswissenschaft, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Georg Marckmann Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Dr. med. Axel Mescheder Medpace Germany GmbH, München, Deutschland

Dr. Susanne Michl Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Prof. Dr. Rainer Muche Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Jürgen L. Müller Forensische Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland,

Prof. Dr. med. Friedemann Nauck Klinik für Palliativmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Dr. Thorsten Noack Institut für Geschichte der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Dr. med. Michael Noll-Hussong Klinik & Poliklinik Psychosomat. Medizin & Psychotherapie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Norbert W. Paul Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

PD Dr. Dan Pokorny Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Katja Pröbstl Juristische Fakultät, Zentrum für Medizinrecht, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Dr. Wolfgang A. Rehmann Taylor Wessing, München, Deutschland

Univ. Prof. Dr. med. Matthias Riepe Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus, Universität Ulm, Günzburg, Deutschland

Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland,

PD Dr. Maria De Santis Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, 3. Medizinische Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser Franz Josef-Spital, Wien, Österreich

Peter Schaar Europäische Akademie für Informationsfreiheit und Datenschutz (EAID), Berlin, Deutschland

Julia Schmidt Juristische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. Heinz Schöch Juristische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Univ. Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, Universität Ulm und DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen, Ulm, Deutschland

Prof. Dr. Thomas G. Schulze Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Gabriele Schwarz Fachgebiet Klinische Prüfungen und GCP-Inspektionen, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Matthias Schyns Fachgebiet Klinische Prüfung – Sachgebiet Pharmazeutische Qualität, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Daniel Sehart Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. Andreas Spickhoff Juristische Fakultät/Institut für Medizinrecht, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

LL.M.Eur. Kathrin Stascheit Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Ethikkommission der Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Msc Tanja Steininger Ludwig Boltzmann Cluster Transnationale Onkologie, Wien, Österreich

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

PD Dr. med. Thomas Sudhop Abteilung Wissenschaftlicher Service, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Prof. Dr. iur. utr. Brigitte Tag Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. iur. Markus Thier Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. Britta Walther Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus, Universität Ulm, Günzburg, Deutschland

Prof. Dr. Micha H. Werner Institut für Philosophie, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Dr. med. Verina Wild Institut für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

M.A. Nikola Zotz Medizinische Fakultät, Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ATMP	Advanced Therapy Medical Products
AtomG	Atomgesetz
AVB	Allgemeine Versicherungsbedingungen
BÄK	Bundesärztekammer
BayDSG	Bayerisches Datenschutzgesetz
Bbg DSG	Brandenburgisches Datenschutzgesetz
BBAW	Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BestG	Bestattungsgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGH	Bundesgerichtshof
BGH NJW	Bundesgerichtshof Nordrhein-Westfalen
BGHZ	Bundesgerichtshof in Zivilsachen
BGM	Betriebliches Gesundheitsmanagement
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMJ	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BMUB	Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
BremDSG	Bremisches Datenschutzgesetz
BremKHDSG	Bremisches Krankenhausdatenschutzgesetz
BT-Drs	Bundestagsdrucksache
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVerfGE	Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
CAHBI	Ad hoc Committee of experts on Bioethics

CDBI	Steering Committee on Bioethics
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COE	Council of Europe
CPMP	Guideline for Good Clinical Practice
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
C-SSRS	Columbia-suicidality-severity-rating-scale
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.
DER	Deutscher Ethikrat
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSG NRW	Datenschutzgesetz Nordrhein-Westfalen
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DvH	Deklaration von Helsinki
DWN	Datei zur wissenschaftlichen Nutzung
EEG	Elektroenzephalografie
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFTA	European Free Trade Association
eIND	Exploratory Investigational New Drugs
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESchG	Embryonenschutzgesetz
ESZ	Embryonale Stammzellen
EUDAMED	Europäische Datenbank für Medizinprodukte
EURATOM	Europäische Atomgemeinschaft
EWK	Europäischer Wirtschaftsraum
EWSA	Europäischer Wirtschafts- und Sozialausschuss
FamFG	Gesetz über das Verfahren in Familiensachen und in den Angelegenheiten der freiwilligen Gerichtsbarkeit
FD	Federal Document
FDA	Food & Drug Administration
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act
FKS	Fall-Kontroll-Studie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GCG	Global Cooperation Group
GCP-V / VO	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
GDSG	Gesundheitsdatenschutzgesetz
GDV	Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GenTG	Gentechnikgesetz
GG	Grundgesetz
GMP	Good Manufacturing Practice
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HmbDSG	Hamburgische Datenschutzgesetz
HPAI	Highly pathogenic avian influenza

HHS	United States Department of Health and Human Services
IAB	Institut für Arbeitsmarkt und Berufsforschung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ISSCR	International Society for Stem Cell Research
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IIT	Investigator Initiated Trial
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IND	Investigational New Drug
IPbpR	Internationaler Pakt über bürgerliche und politische Rechte
IPPNW	International Physicians for the Prevention of Nuclear War
iPSC	Induzierte pluripotente Stammzellen
IRB	Institutional Review Board
IVF	In-vitro-Fertilisation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOM	Europäische Kommission
KS	Kohortenstudie
KunstUrhG	Kunsturheberrechtsgesetz
LDSG	Landesdatenschutzgesetz
LDSG SH	Landesdatenschutzgesetz Schleswig-Holstein
LfdI	Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
LG	Landgericht
LKHG	Landeskrankenhausgesetz
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MacCAT-CR	MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research
MPG	Medizinproduktegesetz
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
MRT	Magnetresonanztomographie
NDA	New Drug Application
NDSG	Niedersächsisches Datenschutzgesetz
NER	Nationaler Ethikrat
NGS	Next Generation Sequencing
NIS	Non-interventional Study
OLG	Oberlandesgericht
PatG	Patentgesetz
PD	Parkinson's Disease
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
ProdHaftG	Produkthaftungsgesetz
PsychKG	Psychisch-Kranken-Gesetz

QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QuIC	Quality of Informed Consent
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
RöV	Röntgenverordnung
SAE	Serious Adverse Event
2. SchadÄndG	Zweites Schadenersatzrechtsänderungsgesetz
SG	Sozialgericht
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOC	System Organ Classes
SOP	Standard Operating Procedure
SRU	Sachverständigenrat für Umweltfragen
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors
STD	Sexually transmitted diseases
StGB	Strafgesetzbuch
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
SUF	Scientific Use Files
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SZ	Stammzelle
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TPG	Transplantationsgesetz
VersR	Versicherungsrecht
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Teil I
Art der Studie

Anwendungsbeobachtungen

Josef Högel

1 Begriffsbestimmung

Nach Definition des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) gelten Anwendungsbeobachtungen (AWB) als „nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG, d. h. Untersuchungen, in deren Rahmen ‚Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis...“ (BfArM 2010). Krappweis et al. sehen eine „Schnittmenge“ zu *nicht-interventionellen* Unbedenklichkeitsstudien, wenn es sich um prospektive Kohortenstudien oder um Befragungen handelt (Krappweis et al. 2012). Im Gegensatz zur AWB ist die Unbedenklichkeitsstudie im AMG (§ 4, Abs. 34) verankert als eine Studienform mit Zielsetzung Sicherheitsprofil und -risiko eines zugelassenen Arzneimittels.

2 Ziele von Anwendungsbeobachtungen

Die Schwerpunkte bilden die Beantwortung von Fragen zu Anwendungsmodalitäten von Arzneimitteln (z. B. Ordnungsverhalten, bestimmungsmäßiger Gebrauch), die Gewinnung von Informationen zur Arzneimittelsicherheit (z. B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) und Aspekte des Therapieverlaufs, wobei in allen Bereichen die routinemäßige Anwendung im Vordergrund steht (BfArM 2010). Windeler versteht die obige Reihenfolge der Aufzählung als „Hierarchisierung“, mit absteigender Eignung einer AWB, die genannten Ziele tatsächlich zu erreichen (Windeler 2000).

J. Högel (✉)

Institut für Humangenetik, Universität Ulm, Albert-Einstein Allee 11,
89081 Ulm, Deutschland

E-Mail: josef.hoegel@uni-ulm.de

3 Administrative Anforderungen an Anwendungsbeobachtungen

Eine AWB ist zwar nicht genehmigungspflichtig, unterliegt aber der allgemeinen Anzeigepflicht nach § 67 AMG. Nach Abs. 6 muss eine AWB gegenüber den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, dem Verband der privaten Krankenversicherung e. V. sowie der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt werden.

Eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten zur Therapieentscheidung ist nicht notwendig (die Aufklärung und das Einholen einer Einwilligung aus datenschutzrechtlichen oder sonstigen Gründen ist davon unberührt (siehe BfArM 2010)). Manche Autoren fordern jedoch, dass ein Patient über seine Beteiligung an einer AWB informiert werden sollte (Behles und Schwelm 2009).

Nach Abschluss einer AWB sollte „innerhalb einer angemessenen Frist“ ein Abschlussbericht erstellt werden und die Ergebnisse „in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels“ dargestellt werden (BfArM 2010).

4 Aspekte der Qualität und Studienplan

Das Fehlen eines Prüfplanes für die Behandlung der Patienten bedeutet nicht, dass es für AWB kein Studiendesign und keinen Studienplan (d. h. Beobachtungs- und Auswertungsplan) gibt. Darin sollten u. a. die Fragestellungen präzisiert, Maßnahmen zum Erreichen der Repräsentativität erläutert, die Dauer der AWB genannt und die zu erhebenden Merkmale festgelegt werden. Auch eine Begründung für die Anzahl aufzunehmender Patienten sollte nicht fehlen, des Weiteren die Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Studie (BfArM 2010).

5 Kritische Betrachtung

Windeler (2000) beklagt die mangelnde wissenschaftliche Qualität von AWB. Er kritisiert, dass AWB „primär Marketingmaßnahmen“ seien, von ungenügender methodischer Qualität insbesondere im Hinblick auf „Wirksamkeitsbehauptungen“, sowie dass die Ergebnisse von AWB für die Öffentlichkeit unzugänglich seien. Auch eine 2009 veröffentlichte Untersuchung, der alle Meldungen zu AWB bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im zweiten Halbjahr 2005 zugrunde liegen, bescheinigte den „meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen“, dass sie „zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet“ seien. Aller-

dings förderte die Untersuchung auch qualitativ anspruchsvolle AWB zu Tage, die „zentrale Bestandteile“ der Kriterien des BfArM erfüllten (Dietrich 2009).

Nach § 67 Abs. 6 AMG sind „Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen... geleistet werden,... nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel besteht“. Offensichtlich schüren aber hohe Ärztehonoreare im Zusammenhang mit AWB immer wieder den Verdacht der Korruption, was u. a. sogar zu Forderungen nach einem generellen Verbot von AWB führt (Transparency International 2010).

Dagegen anerkennen andere im Grundsatz, trotz möglicher Auswüchse, die AWB als „wichtiges und notwendiges Instrument“ der Arzneimittelforschung. Sie sehen aber gleichzeitig die Beteiligten – Behörden, Ethikkommissionen, Arzneimittelhersteller und Krankenkassen – in der Pflicht, geeignete Maßnahmen zur Durchsetzung der (inzwischen durchaus vorhandenen) Qualitätsstandards und zur Verhinderung von Missbrauch zu etablieren (Behles und Schwelm 2009).

6 Beratung durch eine Ethikkommission

Für eine AWB ist keine Zustimmung durch eine Ethikkommission nach §§ 40 ff. AMG erforderlich (zu beachten sind aber berufsrechtliche Pflichten der Beteiligten), eine Beratung wird empfohlen (BfArM 2010). Ob eine Ethikkommission überhaupt sachlich zuständig ist (siehe Deklaration von Helsinki 2013, Abs. 23), hängt im Grunde auch davon ab, inwieweit man eine AWB als Form der medizinischen Forschung klassifizieren oder als Marketing-Kampagne einstufen will. Das entscheidende Kriterium für die Wissenschaftlichkeit ist sicherlich die Einhaltung der Qualitätsstandards. Ein anderer Aspekt ist der Schutz des Individuums vor Missbrauch der AWB. Diesbezüglich geht einigen Autoren eine Empfehlung zur Beratung nicht weit genug: „Die zuständigen Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen haben die AWB zu prüfen und gegebenenfalls zu verbieten“ (Behles und Schwelm 2009). Dies bringt die Ethikkommission ins Spannungsfeld zwischen Nichtzuständigkeit und obligatorischer Kontrollinstanz.

Schrifttum

- Behles C, Schwelm HG (2009) AWB zwischen Forschung und Marketing – Vorschläge zur Verbesserung der Rahmenbedingungen von Anwendungsbeobachtungen. DAZ.online. <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de>. Zugegriffen: 17. März 2013
- BfArM, Paul-Ehrlich-Institut (2010) Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/klinische-pruefung/100707-awb-kommentierung-fachkreise.pdf?jsessionid=81BE8BD3F72D691AC51334146F13912C.1_cid329?__blob=publicationFile&v=1 Zugegriffen: 19. März 2013

- Dietrich ES (2009) Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmEcon – Ger Res Artic* 7:3–14
- Krappweis J, Strassmann V, Hillen H (2012) Bedeutung von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien im Rahmen von Post-authorisation safety studies (PASS) – Aspekte der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung. *Bull Arzneimittelsicherheit – Informationen BfArM PEI* 3/2012:30–35
- Transparency International Deutschland e. V. (2010) Positionspapier Anwendungsbeobachtungen. <http://www.transparency.de/Gesundheitswesen.61.0.html>. Zugegriffen: 19. März 2013
- Windeler J (2000) Verharren, Inc. in der „Schmuddelecke“. *Dtsch Ärzteblatt* 97(42):A2756–A2757
- The World Medical Association (2013) Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects