



Fraud and Misconduct in Clinical Trials

Vortrag: 38. DGPharMed-Arbeitskreis Bayern, 27. 09.2002

Dr. med. Reinhild **Eberhardt**, Pharmalog Institut für klinische Forschung, München

Dr. med. Claus **Kori-Lindner**, KoLi – Med.-Wiss.-Service, München

Einleitung

Die Sicherheit von Arzneimitteln und die Qualität von Ergebnissen in der klinischen Forschung haben großes Interesse in der Öffentlichkeit gefunden. Medien der Laien- und Fachpresse berichteten immer wieder über Todesfälle, nicht ordnungsgemäße Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, Schließen von Prüfstellen, Strafprozesse gegen Prüfärzte im Zusammenhang mit der Arzneimittelforschung. Dabei wird häufig die Korrektheit von Studienergebnissen in Frage gestellt.

Impact of Misconduct (FDA, 2000)

“While scientific misconduct is rare, when it does occur, it affects public confidence in the clinical trial process and raises questions about the effectiveness of trial monitoring and its follow-up by sponsors”.

Bei **Unkorrektheit in der medizinischen Forschung** sind zwei unterschiedliche Bereiche zu trennen und gesondert zu betrachten.

- I. **Betrug im wissenschaftlichen Bereich**
- II. **Betrug in der Arzneimittelprüfung als Auftragsforschung**

I. **Betrug im wissenschaftlichen Bereich**

Hier steht die Wissenschaft und ggf. eine erfolgreiche Patientenbehandlung im universitären Bereich im Vordergrund.

Es handelt sich um oft spektakuläre Betrugsfälle, die in jüngster Zeit ausführlich in der Öffentlichkeit diskutiert wurden, wie die fraglichen Studien aus der Krebsforschung (z. B. von Prof. Herrmann, Prof. Mertelsmann, Prof. Lohmann u. a.)



Die **Betrugsziele** in der universitären Forschung dienen zumeist der wissenschaftlichen Profilierung wie:

- Promotion, Habilitation, Professur, Stipendien, Forschungsaufträge, weitere Assistenzstellen, nationale / internationale Anerkennung u. ä.

Ein Kennzeichen oder die Ursache ist, dass **keine** Forschungskontrolle stattfand und die Forschungsergebnisse als „fertiger Bericht“ der wissenschaftlichen Öffentlichkeit präsentiert wurden.

Diese Form des Betrugs in der Wissenschaft soll hier nicht diskutiert werden.

Er hat aber **negative Auswirkungen auf die Arzneimittelforschung** insgesamt.

II. **Betrug in der Arzneimittelprüfung als Auftragsforschung**

Hier ist zwischen zwei Formen zu unterscheiden, die meistens in einem Zusammenhang genannt werden, die aber verschiedene Ursachen und Folgen haben.

A. **Unabsichtliches Fehlverhalten und mangelhafte Datenqualität (malpractice)**

Dies kann durch Monitoring meist erkannt, korrigiert bzw. abgeklärt werden

B. **Absichtlicher Betrug (Fraud in clinical practice)**

Dieser ist nur schwer durch Monitoring zu erkennen und kann natürlich nicht korrigiert werden.

Risikofaktoren für

Schlechte Datenqualität

- **Überarbeiteter Investigator** mit mehreren Studien
- **Patientenversorgung** hat für das Assistenzpersonal Priorität vor Studiendurchführung
- Sehr schnelle oder sehr langsame Patientenrekrutierung
- Komplexe „**schwierige**“ **Studienprotokolle** und verwirrende **CRFs**

Gefälschte Daten

- Komplizierte, aufwändige Arbeiten für die Prüfstelle
- Hoher Druck zur raschen Patientenrekrutierung
- Wirtschaftlicher Vorteil / hohe Fallhonorare
- Wissenschaftlicher Druck zu Publikationen / spezifischen Ergebnissen



Die Einführung von Monitoring und Source Data Verification sowie Audits im Rahmen der GCP-Guidelines (seit 1997) hat Wesentliches zu Verbesserung der Datenqualität in klinischen Studien beigetragen. Unkorrekte Daten durch oberflächliche Arbeit und Dokumentation der Prüfärzte werden meistens früh erkannt und können korrigiert bzw. abgeklärt werden.

Anders beim bewussten Betrug des Prüfärztes.

Bei ausreichender „krimineller“ Energie / Sorgfalt und intelligentem Vorgehen können gefälschte Studienergebnisse häufig oder meistens nur sehr schwer erkannt werden, vor allem wenn auch eine falsche Krankenakten angelegt wird.

Besteht erst mal ein Anfangsverdacht, kann die Sachlage allerdings weiter geprüft werden.

A) Unabsichtliches Fehlverhalten / oberflächliches Arbeiten der Prüfärzte

Die Folgen von mangelhafter Studiendurchführung und Dokumentation sind eine schlechte Datenqualität. Die Gründe sind meistens oberflächliches Arbeiten oder Unkenntnis. Die Fehler sind in der Regel vom Monitor leicht zu erkennen, abklärbar und korrigierbar.

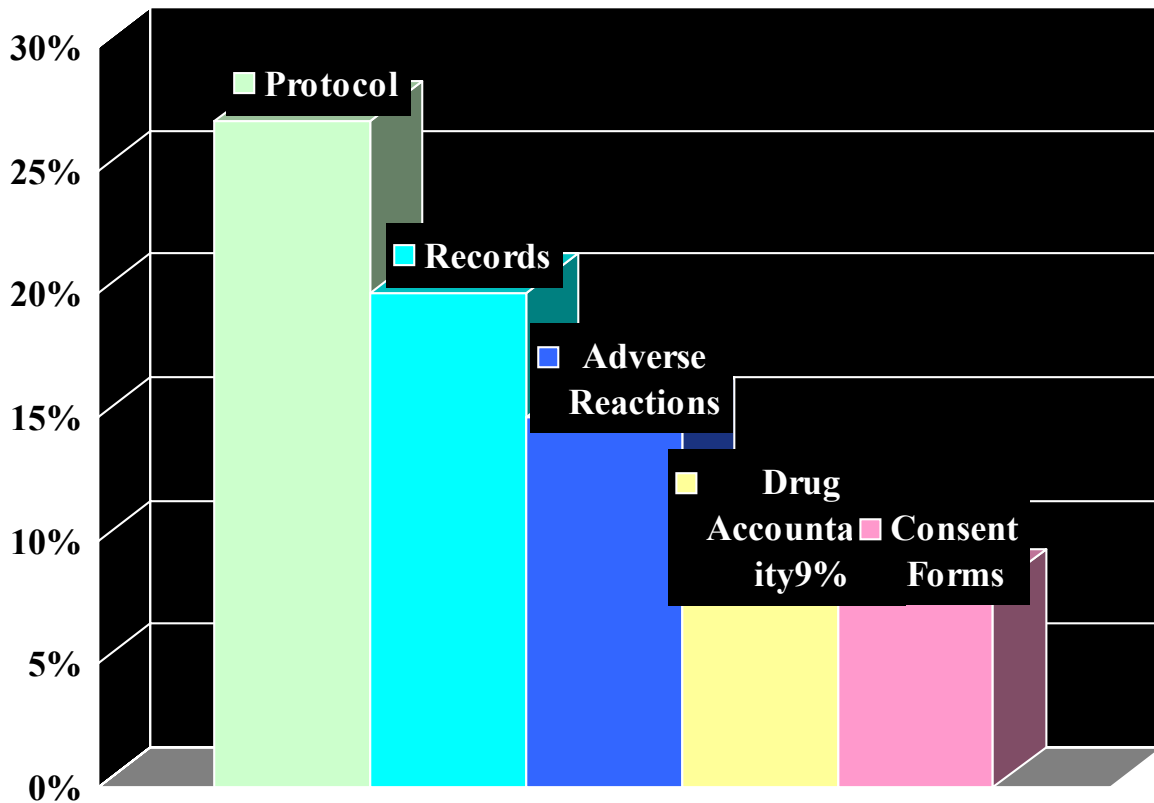
Häufigste Mängel

bei der Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland sind nach M. Herschel 2000:

- | | |
|--|-----|
| • Übertragungsfehler | 48% |
| • falsches Datum bei der Einverständniserklärung | 42% |
| • Unerwünschte Ereignisse nicht dokumentiert | 38% |
| • Protokollabweichungen | 33% |



Stan W. **Woollen** (Deputy Director Division of Scientific Investigations Center for Drug Evaluation and Research - **FDA**) veröffentlichte 2000 das Ergebnis von 305 FDA-Inspektionen, die folgende Mängel aufzeigten:



Malpractice soll aber hier nicht das Thema sein.

B) Betrug in Arzneimittelstudien

Betrug in Arzneimittelstudien hat meistens gravierende Folgen, da bewusst gefälschte Daten schwer zu erkennen sind und daher zu falschen Studienergebnissen führen. Besonders gravierend sind die Auswirkungen von Betrug, wenn es sich um **monozentrische Studien** handelt.



Folgen von „Studienbetrug“

Die Folgen und Auswirkungen von Fehlverhalten und Betrug sind ggf. Arzneimittelzulassungen auf der Basis falscher Daten.

Nicht valide Daten von Zulassungsrelevanten Studien können bzgl. der Arzneimittelwirksamkeit, - Verträglichkeit und –Sicherheit im Falle einer Arzneimittelzulassung bedeuten:

Folgen von Zulassungen mit nicht korrekten Daten

- **Patienten-Risiko**

- ▶ **Schlechtere Wirksamkeit** und / oder **schlechtere Verträglichkeit**
als angenommen

- **Sponsor-Risiko**

- ▶ **Bessere Wirksamkeit** und / oder **bessere Verträglichkeit**
als nach der Datenlage angenommen wird
- ▶ **Keine Zulassung** obwohl vielleicht wirksam / verträglich
- ▶ **Zulassung** obwohl vielleicht unwirksam / unsicher
- ▶ **Verspätete Zulassung /** Wirtschaftlicher Verlust
Ruhen der Zulassung

In den **USA** traten unter 6000 **FDA-Inspektionen** bei nur 1% gefälschte Daten zu Tage.

Bei 518 FDA-Inspektionen (1999), die aufgrund eines Betrugverdachts durchgeführt wurden, fanden sich hingegen zu 10% gefälschte Daten (Senerchia, 2001).

Eine Auswertung von 121 **Audits der Fa. Hoechst** (Aschenbrenner, 1997) ergab in **Deutschland** eine vergleichbare Rate an gefälschten Daten (0,8%):



Häufigste Prüfarztfehler	100% (n = 121)
Keine oder geringe Probleme	49,6%
Einwilligungserklärung	15,7%
Nicht eingeholt	0,8%
Teilweise nicht vorhanden	5,0%
Zu spät eingeholt	4,1%
Sonstige Probleme	5,8%
Unerwünschte Ereignisse	14,1%
Schwere UEs nicht berichtet	5,0%
UEs nicht berichtet	8,3%
UEs nicht korrekt berichtet	0,8%
Andere Datenprobleme	11,6%
Anamnese unvollständig	5,0%
Zu viele Übertragungsfehler	5,0%
Systematische Übertragungsfehler	1,6%
Fehlende Rohdaten	9,9%
Einzelne Patientenakten verloren	5,8%
Allgemein unvollständige Patientenakten	4,1%
Medikamentendokumentation	9,1%
Ethikvotum fehlt	5,0%
Computerprobleme beim Prüfarzt (wenn Patientenakte auf PC)	2,5%
Nicht alle Studienpatienten berichtet	2,5%
Zusätzliche Experimente am Patienten	1,6%
Betrug	0,8%

Hierbei ist zu bedenken, dass es vermutlich eine hohe Dunkelziffer an betrügerischen Daten gibt.

Bewusstes Fehlverhalten, d. h. Betrug ist also eher die Ausnahme und für den Monitor bzw. auch im Rahmen EDV-gestützter Plausibilitätskontrollen schwer zu entdecken. **Wichtig ist ein geschärftes Bewusstsein, damit ein Verdacht überhaupt entstehen kann.**

In Kliniken als Prüfzentren ist der Betrug in klinischen Studien eher seltener, weil in der Regel mehrere Investigatoren und Assistenten in die Studien eingebunden sind.

In niedergelassenen Praxen als Prüfzentren tritt betrügerisches Verhalten öfters auf, da leichter machbar.



Präventionsmaßnahmen

Verhinderungsstrategien und Vorbeugemaßnahmen

- ❖ Sorgfältige **Prüfarztselektion**

- ❖ **Prüfarztverträge** mit entsprechenden Hinweisen
Besprechungspunkte beim Monitoring

- ❖ „Ein **MUSS**“:
 - > **Training** der **Prüfärzte, Monitore** und **Studien-Assistenzpersonal**
an der Prüfstelle
 - > regelmäßige Besprechungen des **Monitor-Studien-Team**

- ❖ **SOP** für **Monitore / Projektmanager / Statistiker**
bzgl. Betrugs-Verdachtsfällen

- ❖ **Problembewusstsein der Monitore**
Sorgfältiges Monitoring und
Kontrolle der Source Data Verification

- ❖ **Originalbefunde**
Kontrolle der Ausdrucke (wenn möglich):
prüfen, kopieren, mitnehmen zur **zentralen Befundbewertung**

- ❖ **subjektive Zielparameter**
 - > **Patienten-Tagebücher** mit Unterschrift von Studienpersonal
 - > **Elektronische Tagebücher**Mit spezieller Patienteneinwilligung und Aufwandsentschädigung:
 - > **Direkte Telefonkontakte** Monitor > Patient ???
 - > **persönliche Patienteninterviews** in Patientengruppen

- ❖ Sehr **zeitnahe Datenerfassung** und **Data Management** mit



Programmierter **Data Trend Analysen pro Zentrum**

❖ **Data Trend Analysen**

- ▶ Zeitnahe (verblindete) Analyse der Studiendaten bzgl. Verteilung und Varianzen pro Zentrum
- ▶ **Erfundene Daten haben andere Verteilungsmuster als echte Daten**
- ▶ bei Verdacht sofortige Information der Monitore

❖ **Audits** stichprobenartig oder bei Verdacht hierzu Hinweis im Prüfarztvertrag!.

❖ **Behörden-Inspektionen**

hierzu Hinweis im Prüfarztvertrag!.

:

Anzeichen für Betrug

❖ **Sehr GUTE Dokumentation / perfekte Durchführung**

- ▶ keine Probleme / Abweichungen bei Patienten und Prüfarzt
- ▶ sehr wenig fehlende Daten
- ▶ keine / kaum Begleiterkrankungen
- ▶ keine / kaum UEs

❖ **Sehr SCHLECHTE Datenlage**

- ▶ einheitliche Daten für alle Patienten (Doppelblindstudien)
- ▶ viele fehlende Daten
- ▶ viele Drop out / Lost for Follow up



Betrugsbeispiele

❖ Studienpatienten werden erfunden

- ▶ Es wird eine falsche „Studienkrankenakte“ erfunden und geführt
Folge: CRF stimmt mit Krankenakte überein
- ▶ Ergebnisse / Befunde stammen von diversen Personen / Patienten

❖ Patienten existieren tatsächlich

aber mit anderen Diagnosen z. B.

- ▶ Ulkuspatient wird in eine Hypertoniestudie eingeschlossen
Folge: falsche Daten auch in der Krankenakte / Befunden

❖ Patienten mit richtiger Einschlussdiagnose

- ▶ **aber mit erfundenen Ausgangswerten** der Einschlusskriterien

❖ Patienten erhalten nicht die Prüfmedikation

❖ „Objektive“ Befunde / Ausdrucke werden falsch beschriftet

- ▶ Ergebnisse / Befunde stammen von anderen Personen / Patienten

❖ Subjektive Parameter werden gefälscht z. B.

- ▶ Schmerzskalen, Symptomscores, Quality of Life Parameter, Tagebücher

❖ Datenmanipulationen

- ▶ Daten werden „**stimmig**“ gemacht (Baseline)
- ▶ Ergebnisse werden wie „**gewünscht**“ gemacht
(bei nicht doppelblinden Studien)
- ▶ Daten werden **erfunden**: pro Patient / pro Visite / pro Untersuchung

Betrug ist relativ einfach z. B. bei Studien ohne objektive Befunderhebung

Es besteht nur geringe Gefahr entdeckt zu werden bei Schmerz-, Depression-, Angst-Studien.



Current Compliance Concerns (FDA, 2000)

Failure analysis of monitoring in recent notorious cases

- ❖ Source documents completely absent
- ❖ Study subjects completely fabricated
- ❖ Study staff performing tasks for which they were unqualified
- ❖ Other significant deviations from regulations

Fazit:

- ❖ Studienbetrug wird umso schwieriger, je mehr Studienpersonal an der Studie arbeitet, deshalb:
 - ▶ Studienbetrug ist in Klinik-Prüfzentren schwieriger als in Praxis-Prüfzentren
 - ▶ Auch bei objektiven Befundausdrucken / Befunden z. B. aus Zentrallabors; EKG, etc. ist ein Nachweis der Untersuchung / Blutabnahme beim **richtigen** Studienpatienten kaum möglich.
 - ▶ Betrug ist in klinischen Studien nicht auszuschließen.



„Schwarze Prüfarzt-Liste“

Die **FDA** veröffentlicht auf Ihrer Homepage eine aktualisierte, offizielle, jedem zugängliche „**Misconduct Website**“

FDA Homepage (http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/dis_res_assur.htm)

Die Listen enthalten die Namen von:

- **All clinical investigators who have provided FDA with adequate assurances**
of their future compliance with requirements applicable to the use of investigational drugs and biologics.
- **All clinical investigators who have been disqualified or "totally restricted."**
FDA may disqualify a clinical investigator if the clinical investigator has repeatedly or deliberately failed to comply with applicable regulatory requirements or the clinical investigator has repeatedly or deliberately submitted false information to the sponsor or, if applicable, to FDA.
- **All clinical investigators who have agreed to certain restrictions**
with respect to their conduct of clinical investigations.

FDA also makes available a **separate list of firms or persons** debarred pursuant to the debarment provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/debar/default.htm).

Im Gegensatz zu den USA gibt es in **Deutschland keine offizielle „Schwarze Liste“** von betrügerischen oder unkorrekten Prüfarzten.

Vor ca. 12 Jahren wurde deshalb von der **DGPharMed** ein sog. „**Goldenes Gedächtnis**“ für Fehlverhalten und mutmaßlichem Betrug in klinischen Prüfungen eingerichtet. Anlass war u. a. ein schwerer Betrugsfall (Fälschung von 3 Studien bei unterschiedlichen Firmen mit einer Verurteilung wg. Betrug und Approbationsentzug).

Im „Goldenen Gedächtnis“ der DGPharMed werden Informationen gesammelt, aktualisiert und ausgetauscht über Vorgänge, Personen, Hinweise, Aufdeckungsmethoden, Nachforschungsergebnisse und teilweise den getroffenen Maßnahmen und Konsequenzen.



(Die aktuelle Adresse vom „Goldenen Gedächtnis“ ist sowohl auf der DGPharMed-Homepage als auch in jedem Heft der DGPharMed News unter „Kontaktadressen“ aufgeführt).

Anfragen werden nur in der Form beantwortet, ob ein konkretes Prüfzentrum bereits bekannt ist (ja / nein), ggf. mit der Zusatzinformation ob ein begründeter Verdachtsfall oder ein definitiv stattgefundener Betrugsfall vorlagen. Es gehen häufig Anfragen nach Prüfzentren ein vor Beginn einer klinischen Prüfung.

Im Gegensatz zu den USA erfolgt aus Gründen des Datenschutzes in Deutschland **keine schriftliche Auskunft** und es wird **keine offizielle Schwarze Liste** erstellt oder veröffentlicht.

Zwischenzeitlich wurden von mehr als 100 Prüfärzten in Deutschland ein begründeter Verdacht für schweres Fehlverhalten, mutmaßlichen Betrug bzw. statt gefundenen Betrug gemeldet,

ca. 8 Prüfärzte wurden mehrmals bei verschiedenen Studien auffällig. Soweit bekannt, wurde die Mehrzahl der Fälle rechtlich aber nicht weiter verfolgt.

Jedoch nur 4 Prüfärzte wurden in den letzten Jahren wegen Betrugs verurteilt.

Der Grund für geringe Informationen aus Kliniken mag darin liegen, dass Firmen und ihre Mitarbeiter zu großen Respekt vor einer Auseinandersetzung mit Professoren und Meinungsbildnern haben.

Es ist für alle in der Arzneimittelforschung Tätigen eine Pflicht, unethisches oder gar betrügerisches Handeln zu erkennen, zu erfassen und zu unterbinden.

Pharmalog-Erfahrung in den letzten Jahren

2 Prüfärzte wurden bei den Aufsichtsbehörden gemeldet. In 2 weiteren Fällen hat der Sponsor einer Meldung nicht zugestimmt.

Die Daten wurden im Abschlussbericht nur gesondert dokumentiert.

Sie wurden mit entsprechender Begründung im Bericht nicht ausgewertet.



Prävention vor Fehlverhalten / Betrug

Nach einer Umfrage bei Auftragsforschungsinstituten (CROs) werden zur Betrugsprävention folgende Maßnahmen angewendet (Schwartz, 1996).

Prävention vor Fehlverhalten / Betrug

(Prozentangaben = % der befragten CROs)

sorgfältige Prüfärzte- Auswahl (Curriculum vitae)	100%
sorgfältige Prüfärzte- Aufklärung über Umfang und Wesen der Studie,	100%
intensives Prüfärzte- Training in GCP, Prüfpläne, Prüfbogen	100%
exakte Vorgaben durch SOPs	100%
Monitor-Training in Betrugs- und Fälschungsaufklärung	100%
Verwendung interner „schwarzer Listen“	85%
Prüfärzte Aufklärung über Tragweite von Fälschungen	75%
Vorhandensein von SOPs für Handhabung von Verdachtsfällen	75%
Verwendung externer „schwarzer Listen“ / „Goldenes Gedächtnis“	50%

Informationsweitergabe bei Betrugsverdacht / Betrug

Wenn ein begründeter Verdacht auf ein vorsätzliches Fehlverhalten bzw. Betrug vorlag, wurden diese Informationen nach der obigen Umfrage (Schwarz, 1996) weitergegeben an:

Informationsweitergabe bei Betrugsverdacht / Betrug

Zuständige Überwachungsbehörde	72%
Zuständige Ethik-Kommission	50%
Zuständige Bundesoberbehörde	25%
„ Goldenes Gedächtnis “ der DGPharMed	20%

Nach den Vorstellungen der EU-Direktive zur „Good Clinical Practice“ sollen zukünftig lokale Ethikkommissionen eine wichtige Rolle bei der Eignungsbewertung von Prüfzentren und Prüfärzten spielen. Somit könnten bei konsequenter Information an die Ethik-



kommission „problematische“ oder betrügerische Prüfarzte für Studien nicht zugelassen werden.

Prüfarztvertrag

Der **Prüfarztvertrag** ist im Sinne der Rechtsprechung ein **Werkvertrag** und sollte diesem in Aufbau und Inhalten entsprechen. Folgende Punkte dienen zur Prävention vor Fehlverhalten und sollten berücksichtigt werden:

Einzelheiten durch Regelungen im **Vertrag** selbst oder durch **Verweisungen** auf Anlagen bzw. bekannte allgemeine Regelungen, Empfehlungen incl. der Vergütungen (Honorar, Aufwandsentschädigungen).

Vertragsparteien: Sponsor versus Prüfarzt bzw. Klinik / Institut.

Vorgehen bei mutmaßlichem Betrug

Entscheidend für ein konstruktives, faires Vorgehen bei einem Verdacht ist ein differenziertes, stufenweises Verhalten, das dem Prüfarzt immer die Möglichkeit einräumen soll sich von dem „Verdacht zu befreien“.

Vorsichtiges Vorgehen ist bei jedem Verdacht erforderlich, weil jede Aktion, insbesondere ohne ausreichend begründeten Verdacht, die berufliche Existenz des Prüfarztes gefährden kann.

Firmen scheuen aus diesem Grunde oft und teils zu Recht den raschen Weg zur Staatsanwaltschaft und versuchen sich im Vorfeld mit dem Prüfarzt „friedlich“ zu einigen.

Pharmaunternehmen haben Sorge,

dass andere Ärzte aus falsch verstandener Solidarität

- zukünftige Studien mit ihrem Unternehmen ablehnen
- Arzneimittel ihres Unternehmens nicht mehr verschreiben
- ihr Unternehmen insgesamt ablehnen und in Misskredit bringen

Dies kann bei einem **begründeten Betrugsnachweis** nicht im Sinne einer korrekten klinischen Prüfung und der vorab getroffenen Vereinbarungen im Prüfarztvertrag sein. Die Erkennung, Aufdeckung und ggf. Überführung eines Betrügers ist die schwierigste, folgenreichste und sensibelste Aufgabe die einem zufallen kann.



Einen **falschen, unbegründeten Verdacht** auszusprechen oder zu verfolgen kann die berufliche Existenz des Prüfarztes gefährden und ist ggf. nach deutschem Gesetz strafbar („üble Nachrede“).

Differenziertes Verhalten bei Betrugsverdacht

Bei einem **Anfangsverdacht** kann man

In **Deutschland**: **Nachfragen** beim **inoffiziellen**

„Goldenen Gedächtnis der DGPharMed“ (cave: Datenschutz)

In den **USA**

Nachsehen in der stets im Internet aktualisierten, **offiziellen**

„**FDA-Clinical Investigator Inspection List**“

In der **EU**

gibt es **keine Nachfragemöglichkeiten**

Das Vorgehen bei einem begründeten Verdacht soll dem Prüfarzt zu jeder Zeit die Möglichkeit einräumen, offen Stellung zu beziehen und ggf. einen Verdacht frühzeitig zu entkräften.

Maßnahmen gegenüber Prüfarzt:

- Sofortige Sperrung des Prüfzentrums,
- Ausschluss aller Daten des Prüfzentrums aus der Datenanalyse
mit separater Darstellung dieser Daten und der Ausschlussbegründung
- Rückforderung bezahlter Kosten / Honorare,



Regulatory Actions der FDA (Clinical Investigations)

Year(s)	1993 - 1996	1997	1998	1999
Warning Letters	22	0	7	8
Disqualifications	2	0	0	2
Consent Agreements	7	1	4	5
NIDPOEs*	n/a	n/a	5	3**
* Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain				
** One resolved in favor of Clinical Investigations				



Anhang zu den Tagungsunterlagen

Gesetz / Recht

Alle **Aufzeichnungen** und Daten aus klinischen Prüfungen sowie sonstige Studienunterlagen sind **Urkunden** und **Dokumente**, nicht nur für eine Behörde (z. B. Zulassungsbehörden wie BfArM, PEI).

Da die Studiendokumente (CRFs) nach einem **Vertrag** erstellt werden, treffen die diesbezüglichen Paragraphen aus dem StGB zu.

Ausfüllen und Abzeichnen eines CRFs kommen der Erstellung einer Urkunde und hier eines Gesundheitszeugnisses gleich.

Wenn CRFs **vorsätzlich falsch**, d. h. mit „aus der Luft gegriffenen“ oder „nicht erhobenen Befunden und Daten“ ausgefüllt werden, ist dies **strafrechtlich** je nach Schweregrad und / oder aufgewendeter krimineller Energie:

- **Urkundenfälschung**,
- **Fälschung technischer Daten** oder beweiserheblicher Daten,
- **Fälschung von Gesundheitszeugnissen**,
- **Ausstellung unrichtiger Gesundheitszeugnisse**
- Ggf. **Körperverletzung**, wenn aufgrund gefälschter Studienergebnisse, falsche und bedenkliche Therapieempfehlungen (Indikationen, fehlende Kontraindikationen, falsche Dosierungen etc.) verbreitet werden, die einen **Gesundheitsschaden** oder eine **fehlende Wirksamkeit** zur Folge haben können.

Auch die **Akzeptanz**, d. h. **Annahme von als gefälscht erkannten „Ergebnissen“** oder **Weitergabe** von **gefälschten CRFs** die als korrekt und geprüft bezeichnet sind, kann strafrechtliche Folgen haben.

Dies betrifft die **Leiter der klinischen Prüfung** (LKP), Vorgesetzte von **Prüfärzten**, **Prüfärzte**, **Monitore** und deren **Vorgesetzte** oder **Sponsoren** und deren **Mitarbeiter**, Es werden manchmal allzu leicht und gerne „rasch eingehende Prüfbögen“ entgegen genommen!



Es muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass die meisten Prüfarzte nach nationalen und internationalen Umfragen bei Behörden (z. B. FDA), Sponsoren, CROs korrekt arbeiten.

Betrügerische Manipulationen

schätzt man aufgrund weltweit bei ca. **1% - 2% aller Studien**, wobei hier auch fahrlässige Datenverfälschungen enthalten sind (Baumbauer 1998, Aschenbrenner 1997 und 2000). Die **Dunkelziffer** könnte nach Hasford (1994) aber höher liegen.

Absichtlicher, „echter“ Betrug (Fraud in clinical practice)

sind bei **0,8% - 1%** der **Prüfarzte** durch Audits / Inspektionen nachgewiesen worden.

Pharmaunternehmen möchten aber ungern in negative Schlagzeilen geraten. In der Vergangenheit meldete die pharmazeutische Industrie bei mutmaßlichem Betrug häufig nicht bei der Aufsichtsbehörde oder Ärztekammer und bezahlte Honorare auch für sehr fragwürdige Daten.



Prüfarzt als Betrüger

Die Folgen von Betrug nach **deutschem Recht (StGB)** und **Bundesärzteordnung** sind vielfältig:

Betrug ist insbesondere für den Arzt als Betrüger seine Existenz gefährdend, da im Allgemeinen ein Berufsrechtliche Sanktionen folgen.

Strafgesetzbuch (StGB)

§ 263 Betrug:

- 1) „Wer in der Absicht, sich oder einem Dritten einen rechtswidrigen **Vermögensvorteil** zu verschaffen, das Vermögen eines anderen dadurch beschädigt, daß er durch Vorspiegelung falscher oder durch Entstellung oder Unterdrückung wahrer Tatsachen einen **Irrtum erregt oder unterhält**, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Der Versuch ist strafbar.“

§ 267 Urkundenfälschung:

- 1) „Wer zur Täuschung im Rechtsverkehr eine **unechte Urkunde herstellt**, eine **echte Urkunde verfälscht** oder eine **unechte oder verfälschte gebraucht**, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Der Versuch ist strafbar.“

§ 268 Fälschung technischer Aufzeichnungen:

- 1) „Wer zur Täuschung
 1. Eine **unechte Aufzeichnung herstellt** oder eine **technische Aufzeichnung verfälscht** oder
 2. Eine unechte oder verfälschte technische Aufzeichnung **gebraucht**, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder Geldstrafe bestraft.
- 2) Technische Aufzeichnung ist eine Darstellung von Daten, Meß- oder Rechenwerten, Zuständen oder Geschehensabläufen, die durch ein technisches Gerät ganz oder zum Teil selbsttätig bewirkt wird, den Gegenstand der Aufzeichnung allgemein oder für Eingeweihte erkennen läßt und zum Beweis einer rechtlich erheblichen Tatsache bestimmt ist, gleichviel ob ihr die Bestimmung schon bei der Herstellung oder erst später gegeben wird.
- 3) Der Herstellung einer unrechten technischen Aufzeichnung steht es gleich, wenn der Täter durch störende Einwirkung auf den Aufzeichnungsvorgang das Ergebnis der **Aufzeichnung beeinflusst**. Der Versuch ist strafbar.“



§ 269 Fälschung beweiserheblicher Daten

„Wer zur Täuschung **Daten** so speichert oder **verändert**, daß bei ihrer Wahrnehmung eine **unechte oder veränderte Urkunde vorliegen** würde, oder derart gespeicherte oder veränderte Daten **gebraucht**, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Der Versuch ist strafbar.“

§ 278 Ausstellen unrichtiger Gesundheitszeugnisse

„Ärzte und andere approbierte Medizinalpersonen, welche ein unrichtiges Zeugnis über den Gesundheitszustand eines Menschen zum Gebrauch bei einer Behörde oder Versicherungsgesellschaft wider besseres Wissen ausstellen, werden mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.“

Nach einer strafrechtlichen Verurteilung erfolgt ein **Berufsgerichtsverfahren vor der Ärztekammer**, das mit dem **Approbationsentzug** enden kann.

Bundesärzteordnung (BÄO)

§ 3 Approbation Abs. 1

(2): Die Approbation als Arzt ist auf Antrag zu erteilen, wenn der Antragsteller ...sich **nicht eines Verhaltens schuldig gemacht hat, aus dem sich seine Unwürdigkeit oder Unzuverlässigkeit zur Ausübung des ärztlichen Berufes ergibt.**

§ 5 (2) Die **Approbation ist zu widerrufen**, wenn nachträglich die **Voraussetzung** nach § 3 Abs. 1 (2) **weggefallen** ist.

§ 6 (1) Das **Ruhen der Approbation** kann angeordnet werden, wenn

1. Gegen den Arzt wegen des **Verdachts einer Straftat**, aus der sich seine **Unwürdigkeit** oder **Unzuverlässigkeit** zur Ausübung des ärztlichen Berufs ergeben kann, ein **Strafverfahren eingeleitet** ist.

Beamtete Ärzte (Kliniken, Universitäten) unterstehen zusätzlich dem **Beamtendisziplinarrecht**.



Im **Beamtenrecht** sind zusätzliche Sanktionsmöglichkeiten festgelegt wie:

Warnungen,

Verweise,

Geldbußen,

Gehaltskürzungen und

Entfernen aus dem Dienst.

Bei **Angestellten Ärzten** zusätzlich:

Abmachungen und

letztendlich Kündigung.



Literatur

Aschenbrenner M.

Qualitätssicherung in der Klinischen Forschung

DMWaktiv, 2000

http://www.thieme.de/dmw/index.html?fr_nav_home.htm&fr_blue.htm&http://www.thieme.de/dmw/inhalt/rubrikenlisten/klifouebersicht.htm

ABPI - Association of the British Pharmaceutical Industry:

ABPI formalises links with clinical fraud investigation firm

The Pharmaceutical Journal (2000) 264 (7088): 426 <http://www.pharmj.com/SearchFrame.html>

Baumbauer E.

A History of Scientific Fraud und: The Role of the Auditor and legal Aspects regarding Prosecution, Vortrag: Symposium Fraud in Clinical Research, Barcelona, 10. 7. 1997.

Bowker C.

Fraud in clinical research,

Applied Clinical Trials (1993) 2 (4): 41-44.

British Pharmaceutical Industry

Fraud and malpractice in the context of clinical research. Working Party of the Medical Committee of the Association of the British Pharmaceutical Industry in May 1992.

J R Coll Physicians Lond. (1993) 27(1): 45-46.

Brown L.

Fraud. Pharmaceutical industry follows guidelines on conduct of research.

BMJ. 1998 Dec 5;317(7172):1590.

Buyse M., George S.L, Evans S, Geller N.L, Ranstam J, Scherrer B, Lesaffre E, Murray G, Edler L, Hutton J, Colton T, Lachenbruch P, Verma B.L.

The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials.

Stat Med. (1999) 18(24): 3435-3451.

Eberhardt R., Söhngen M.

Monitoring Klinischer Prüfungen, Editio Cantor Verlag. (2000)

FDA-Office of Regulatory Affairs (ORA)

Untrue Statements of Material Facts, Bribery, and illegal Gratuities

Final Policy (FDA 09/10/91 NOTICE 56 FR 46191 – FRAUD):

http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpggenl/cpg120-100.html

FDA-Misconduct Website

Disqualified/Restricted/Assurances List For Clinical Investigators:

http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/dis_res_assur.htm

oder:

http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/debar/default.htm

FDA - Center for Drug Evaluation and Research,

Investigational Human Drugs: Clinical Investigator Inspection List

<http://www.fda.gov/cder/regulatory/investigators/>

FDA Guidance for Industry:

Submitting Debarment Certification Statements

<http://www.fda.gov/cder/guidance/1700dft.pdf>

Ellenberg S.S.

Fraud is bad, studying fraud is hard.

Control Clin Trials. 2000 Oct;21(5):498-500.

Hasford J.

Täuschung in klinischen Studien - Prävention und Erkennungsmöglichkeiten,

in J. Hasford, A.H. Staib (Hrsg.) Arzneimittelprüfungen und Good clinical Practice,

Schriftenreihe der GMDS Nr. 78, MMV, München (1994) 186-193.

**Herschel M.**

Qualifikationsseminar für Prüfarzte und Studienkoordinatoren in klinischen Arzneimittelprüfungen, Seminar am 26./27. Mai 2000, Frankfurt

Hinze C., Kori-Lindner C.

Fehlverhalten und Betrug in klinischen Prüfungen, in P. U. Witte, J. Schenk, J. A. Schwarz und C. Kori-Lindner (Hrsg.) Ordnungsgemäße klinische Prüfung - Good Clinical Practice -, 5. Auflage, E. Habrich Verlag, Berlin (2000) 277-296.

Hoeksema H.L., Troost J., Grobbee D.E., Wiersinga W.M., van Wijmen F.C., Klasen E.C.

Fraud in a pharmaceutical trial.

Lancet. (2000) 356(9243): 1773.

Kori-Lindner C.

Betrug und Fehlverhalten in klinischen Prüfungen

Recht und Gesundheitswesen (RPG) (1998) 4: 1-7

Medical Committee of the Association of the British Pharmaceutical Industry

Working party (1992)

Fraud and malpractice in the context of clinical research.

Royal College of Physicians of London

Report on Fraud and Misconduct in medical research, RCP, London (1991).

Senerchia C., Renaud B., Bleicher P.

Detecting Fraud in Trials

Applied Clinical Trials (2001) 8(5): 1-6

Stegemann-Boehl St.

Forschungsbetrug: rechtliche Sanktionsmöglichkeiten

Dtsch. Ärztebl. (1997) 94(41): C-1970-1972.

Schmidt J., Aschenbrenner K. M. et al.

Detecting Fraud using Auditing and biometrical Methods,

Applied Clinical Trials (1997) 4, (5)

Schwarz J. A.

Fehlverhalten und Betrug bei klinischen Prüfungen in Europa,

Pharm. Ind. (1996) 58(12): 1096-1105.

Ranstam J., Buyse M., George S.L., Evans S., Geller N.L., Scherrer B., Lesaffre E., Murray G., Edler L., Hutton J.L., Colton T., Lachenbruch P.

Fraud in medical research: an international survey of biostatisticians.

ISCB Subcommittee on Fraud.

Control Clin Trials. (2000) 21(5): 415-427.

Silverman S.

Process and detection in fraud and deceit.

Ethics Behav. 1994;4(3): 219-228.

Tetra-report

Avoiding Fraud in Clinical Trials (2001)

<http://www.thetareports.com/cgi-bin/SoftCart.exe/store/p-1042.html?L+scstore+jljl7812ff867986+1030989983>

Walsh R.

Clinical Trial Inspections and Clinical Trial Audits

<http://www.henrystewart.com/conferences/february2002/N01574/index.html>

Wechsler J.

Fraud, Abuse and Consent,

Applied Clinical Trials (2002) 11(5): 28 - 35

<http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/data/articlestandard/appliedclinicaltrials/222002/20153/article.pdf>

Wells F.

Investigation Fraud-Again

Applied Clinical Trials (2000) 9(2): 26 -27

**Woolen S. W.**

Patient Misuse and Investigator Fraud in Clinical Trials:

What Can Be Done? Part I (FDA, Juni 2000)

<http://www.fda.gov/cder/present/dia-62000/woolen1/sld001.htm>

Wissenschaftliche Betrugsfälle (Auswahl)

Im Laufe der Jahre sind mehrere Betrugsfälle ans Licht gekommen, zeitweise hatten sie sogar Berühmtheit erlangt.

Eine aktualisierte Sammlung mit Details und Presseberichten findet sich im Internet unter:

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/index.htm>

Betrugsfälle (Auswahl)

Im Laufe der Jahre sind mehrere Betrugsfälle ans Licht gekommen, zeitweise hatten sie sogar Berühmtheit erlangt.

- **Göttinger Krebsimpfung** (aktuellster Fall - 2001!)
<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-24.htm> (mit Datenquellen)
http://www.mi.med.uni-goettingen.de/POE/PM/nr_59.htm
http://www.zeit.de/2001/29/Wissen/200129_faelscher.html
- **Krebsforschung Prof. Herrmann**
<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-05.htm> (mit Datenquellen)
22.05.1997, Ressort Wissenschaft: [Gefälscht auf Weisung des Chefs? \(Fall Herrmann\)](#)
07.04.1998, Dokument: [Betrug in der Wissenschaft](#)
- **Krebsforschung Prof. Mertelsmann**
<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-22.htm> (mit Datenquellen)
http://www.mi.med.uni-goettingen.de/POE/PM/nr_59.htm



- **Krebsforschung Prof. Lohmann**

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-20.htm> (mit Datenquellen)

10.06.1995, Ressort Hochschule : [Ins falsche Licht gerückt](#) (Fall [Lohmann](#))

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betwis/betwis1.htm>

Weitere spektakuläre Fälle

- **Betrugsfall am MPI Köln**

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-15.htm>

- **Prof. Banzer** (Uni Frankfurt)

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/0,1518,119585,00.html>

- **Imanishi-Kari-Fall** (Baltimore-Fall)

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-07.htm>

Erfundene Daten einer klinischen Studie bei [Anderton](#)

<http://home.t-online.de/home/Bernhard.Hiller/betr-09.htm>