H. Raspe / A. Hüppe / D. Strech / J. Taupitz

**Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen**

Raspe_Empfehlungen-Begutachtung_Ethik_IT.indd 1 08.05.2012 14:05:00

Medizin-Ethik 25
Jahrbuch des Arbeitskreises
Medizinischer Ethik-Kommissionen
in der Bundesrepublik Deutschland

Herausgegeben von Urban Wiesing, Tübingen,
in Verbindung mit Elmar Doppelfeld, Köln,
Jörg Hasford, München, Jürgen Helm, Halle,
Henning Richter, Dessau, Jochen Taupitz,
Mannheim und Ignatz Wessler, Mainz

Schriftenreihe der Hans-Neuffer-Stiftung
Rechtsfähige Stiftung

Die Autoren und die Herausgeber danken der
Hans-Neuffer-Stiftung für ihren großzügigen
Druckkostenzuschuss, der diese Veröffentlich-
ung ermöglicht hat.

Raspe_Empfehlungen-Begutachtung_Ethik_IT.indd 2 08.05.2012 14:05:00

H. Raspe / A. Hüppe / D. Strech / J. Taupitz

# Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen

Mit der Dokumentation der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte mit Beiträgen von Elmar Doppelfeld, Gabriele Dreier, Bert Heinrichs, Hans-Jochen Heinze, Jürgen Helm, Kurt Racké, Thomas Schläpfer, Thomas Schnalke, Tade Matthias Spranger, Jens P. Striebel, Thomas Sudhop, Jürgen Voges

Deutscher Ärzte-Verlag Köln

Raspe_Empfehlungen-Begutachtung_Ethik_IT.indd 3 08.05.2012 14:05:00

Reihen-Herausgeber:
Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing
Direktor des Institutes
für Ethik und Geschichte der Medizin
Eberhard Karls Universität Tübingen
Schleichstr. 8
72076 Tübingen

ISBN 978-3-7691-1305-1

aerzteverlag.de

**Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek**
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.
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- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

**Wichtiger Hinweis:**
Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden.
Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.
**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**
Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen.
Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.

Copyright © 2012 by
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln

Umschlagkonzeption: Hans Peter Willberg und Ursula Steinhoff
Titelgrafik: Bettina Beatrice Kulbe
Produktmanagement: Annette Affhüppe
Content Management: Alessandra Provenzano
Manuskriptbearbeitung: Dr. Margit Ritzka
Satz: folgt
Druck/Bindung: folgt

5 4 3 2 1 0 / 614

Raspe_Empfehlungen-Begutachtung_Ethik_IT.indd 4 08.05.2012 14:05:00

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite V



# Inhaltsverzeichnis

**Vorwort** ..... **IX**

**1 Forschungsethische Grundprinzipien** ..... **1**
- 1.1 Sozialer Wert – 2
- 1.2 Wissenschaftliche Validität – 3
- 1.3 Faire Studienteilnehmerauswahl – 3
- 1.4 Vorteilhaftes Verhältnis von Nutzen- und Schadenpotenzialen – 4
- 1.5 Unabhängige Begutachtung – 5
- 1.6 Informierte Einwilligung – 5
- 1.7 Respekt gegenüber den Studienteilnehmenden – 6
- 1.8 Gemeinschaftliche Teilhaberschaft – 7

Anmerkungen – 7

Referenzen – 7

**2 Prüfpunkte im Überblick** ..... **9**
- 2.1 Prüfpunkte – 9
- 2.2 Hinweise zu den Antragsunterlagen – 14

**3 Prüfpunkte in Langform** ..... **15**
- 3.1 Block A: Studienbasis – 15

Prüfpunkt 1: Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung – 15

Prüfpunkt 2: Studienleitung, prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen – 21

Prüfpunkt 3: Sponsor – 26

Prüfpunkt 4: Studienfinanzierung – 29

Prüfpunkt 5: Studiendurchführung – 32

Prüfpunkt 6: Interessenkonflikte – 35

Prüfpunkt 7: Studiengremien – 42

Prüfpunkt 8: Rechtliche Bestimmungen – 45
- 3.2 Block B: Fragestellung und Studiendesign – 49

Prüfpunkt 9: Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation – 49

Prüfpunkt 10: Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands – 53

Prüfpunkt 11: Auswahl von Studienteilnehmenden (Stichprobe) – 56

Prüfpunkt 12: Fallzahl(-kalkulation), Stichprobenumfang – 63

Prüfpunkt 13: Studientyp/Studiendesign – 68

Prüfpunkt 14: Studienprotokoll/Prüfplan mit Zeitplan, Arbeitsplan – 73

Prüfpunkt 15: Interventionen – 76

Prüfpunkt 16: Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz – 86

Prüfpunkt 17: Verblindung/Entblindung – 92

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite VI



Prüfpunkt 18: Ergebnisparameter/Studienendpunkte (Outcomes) – 96
Prüfpunkt 19: Vorzeitiger Studienabbruch – 101
3.3 Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit) – 105
Prüfpunkt 20: Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung – 105
Prüfpunkt 21: Einwilligungsunfähigkeit – 115
Prüfpunkt 22: Weitere vulnerable Gruppen von Studienteilnehmenden – 127
Prüfpunkt 23: Versicherungen – 134
Prüfpunkt 24: Finanzielle Regelungen – 139
Prüfpunkt 25: Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung – 143
Prüfpunkt 26: Körper-(Bio-)materialien, genetische Untersuchung/Analyse – 147
3.4 Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung – 156
Prüfpunkt 27: Datenschutz – 156
Prüfpunkt 28: Datenerfassung – 163
Prüfpunkt 29: Datenhaltung – 167
Prüfpunkt 30: Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit) – 171
Prüfpunkt 31: Dokumentationsbögen – 175
Prüfpunkt 32: Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen – 177
Prüfpunkt 33: Auswertung – 184
Prüfpunkt 34: Wissenschaftliche Veröffentlichung, Kommunikation der Ergebnisse – 188
3.5 Zusammenfassende Beurteilung – 194
Prüfpunkt 35: Zusammenfassende Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit – 194

**4 Materialbasis** ..... **195**
4.1 Internationale Leitlinien und Kodizes – 195
4.1.1 Überblick – 195
4.1.2 Kurzcharakteristik der zitierten internationalen Leitlinien und Kodizes – 197
4.2 Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen – 207
4.3 Europäische Richtlinien sowie Deutsche Gesetze und Verordnungen – 209
4.4 Internationale Leitlinien und Basistexte zu Forschungs-Ethik-Kommissionen – 210

**5 Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus medizinischen Forschungsstudien an und mit Menschen** ..... **215**
Vorbemerkung – 215
5.1 Der erste Schritt – 216
5.1.1 Nutzenchance/Schadenrisiko – 216
5.1.2 Potenzieller Eigennutzen/-schaden – 217
5.1.3 Potenzieller Gruppennutzen/-schaden – 221
5.1.4 Potenzieller Fremdnutzen/-schaden – 223
5.2 Der zweite Schritt – 224
5.2.1 Prüfung gesetzlicher Vorgaben – 224
5.2.2 Prüfung der Obergrenze der Zumutbarkeit von Risiken – 225

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite VII



5.3 Der dritte Schritt – 225
5.3.1 Equipoise – externer Aspekt – 226
5.3.2 Equipoise – interner Aspekt – 227
5.4 Der vierte Schritt – 228
Anmerkungen – 230
Referenzen – 230
5.5 Anlage A: Dokumentationsblatt zur Chancen-Risiken-Abwägung – 231
5.6 Anlage B: Beispiele verschiedener Nutzenchancen und Schadenrisiken – 234
5.6.1 Beispiele zu Nutzenchancen (potenzieller Eigen-, Gruppen-, Fremdnutzen) – 234
5.6.2 Beispiele zu Schadenrisiken (potenzieller Eigen-, Gruppen-, Fremdschaden) – 235

**Anhang** ..... **237**

**Dokumentation der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte** ..... **239**

1 Protokoll der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte – 239
1.1 Eröffnung der Jahresversammlung – 239
1.2 Grußwort – 241
1.3 Tiefe Hirnstimulation – 242
1.4 Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln – 244
1.5 Deutsches Register Klinischer Studien – Sachstand – 245
1.6 Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“ – 246
1.7 Führung durch das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité – 246
2 Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2010 – 248
2.1 Struktur – 248
2.2 Ausstattung der EK – 249
2.3 Arbeitsumfang (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr) – 249
2.4 Bearbeitungsverfahren – 250
2.5 Finanzierung (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr) – 250
2.6 Zusammenfassung – 251
Anmerkungen – 252
Anhang – 252
Tabellen und Abbildungen – 252

**Herausgeber- und Autorenverzeichnis** ..... **255**

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite VIII

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite IX



# Vorwort

*Heiner Raspe, Angelika Hüppe, Daniel Strech, Jochen Taupitz*

## Zur Vorgeschichte der „Empfehlungen“

In der Bundesrepublik gibt es weiterhin mehr als 50 nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommissionen, teils an Medizinischen Fakultäten bzw. Universitäten, teils bei den Landesärztekammern, teils als Einrichtungen der Bundesländer Berlin, Bremen und Sachsen-Anhalt. Es ist ihre Pflicht und ihr Recht, Projekte der epidemiologischen, der klinischen[1] und der Versorgungsforschung an und mit Menschen ethisch wie rechtlich zu beraten und zu beurteilen. Novellierungen des Arzneimittel- (2004, 2009) und des Medizinproduktegesetzes (2002, 2010) haben ihre Aufgaben erweitert und zugespitzt. Ethik-Kommissionen haben in diesen beiden Feldern den Charakter einer Genehmigungsbehörde bekommen. Dies strahlt auch auf ihre sonst gleich gebliebenen Funktionen der kollegialen Beratung aus.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland bemüht sich seit Langem um eine Vereinheitlichung der Beratungs- und Begutachtungsprozesse seiner Mitglieder. Dennoch bestand aus Sicht der beiden wichtigsten deutschen Forschungsförderungsorganisationen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) Anfang 2002 noch eine nennenswerte Heterogenität. Ihre Verringerung schien beiden Förderern angesichts einer neuen gemeinsamen Förderinitiative (für Klinische Studien, November 2003) wünschenswert.

Im Juli 2002 wandte sich das BMBF an die Zentrale Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer (ZEKO). Im Anschreiben wurde gefragt, „welche Möglichkeiten die Zentrale Ethik-Kommission sieht, im Rahmen ihrer satzungsmäßigen Aufgaben auf eine Homogenisierung der Beratungs- und Begutachtungsprozesse durch die Ethik-Kommissionen hinzuwirken, wie z.B. durch die Bereitstellung eines einheitlichen Beratungsleitfadens“. Nach Rücksprache mit dem Arbeitskreis begrüßte die ZEKO ein solches Vorhaben als „notwendig und sinnvoll“. Sie wies ausdrücklich darauf hin, dass mit seiner Durchführung keine inhaltliche Vorwegnahme der ethisch-rechtlichen Beurteilungen durch lokale Ethik-Kommissionen verbunden sei. Formal wurde das Vorhaben als BMBF-gefördertes Projekt in Zusammenarbeit mit der ZEKO an der Universität Lübeck durchgeführt. Projektbearbeiter waren Dr. phil. Angelika Hüppe, Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe (beide Lübeck) und Dr. phil. Michael Steinmann (damals Tübingen). Die Entwicklung der Empfehlungen wurde von einem zehnköpfigen Beirat unterstützt. Sie wurden von der ZEKO zustimmend zur Kenntnis genommen und erschienen 2006 als Band 18 der Reihe Medizin-Ethik (Hrsg. Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing) beim Deutschen Ärzte-Verlag, Köln [1]. Redaktionsschluss für die Sammlung der Materialbasis der Empfehlungen war damals der 31.12.2004.

Seither sind mehr als 6 Jahre vergangen. Eine Neuauflage erschien mehr als überfällig. Sie konnte erneut im Rahmen eines BMBF-Projektes (Förderbereich zur Instrumenten- und Methodenentwicklung für die patientenorientierte medizinische Forschung) realisiert werden (FKZ 01 EZ0938). Nach Zustimmung der Mitglieder des Arbeitskreises übernahm dieser die Rolle der für die Antragstellung und Projektdurchführung erforderlichen unterstützenden Organisation.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite X



Im Januar 2010 konnte mit der Überarbeitung unter intensiver medizinethischer und gesundheitsrechtlicher Unterstützung begonnen werden. Hierzu wurden Prof. Dr. med. Dr. phil. Daniel Strech (Hannover) und Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz (Mannheim) in das Projekt eingebunden. Sie wurden unterstützt von Dr. Nils Hoppe und Marcel Mertz (Hannover) sowie Christian Schmidt (Mannheim). Unter Koordination der fortbestehenden Lübecker Arbeitsgruppe konnten die mehr als 30 Prüfpunkte gemeinsam aktualisiert, z.T. auch grundlegend überarbeitet werden (Redaktionsschluss 15.09.2011).

Auch die 2. Auflage der Empfehlungen wurde von einem Projektbeirat begleitet; zu ihm zählten Dr. Gerd Antes (Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg), Daniel Friedrich M.A. (Medizin-Ethik, Universität Münster), Prof. Dr. med. Sebastian Harder (Vorsitzender der EK des Fachbereichs Medizin der Universität Frankfurt und der LÄK Hessen, vom Arbeitskreis entsandt), Prof. Dr. Armin Koch (Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Mitglied der dortigen EK), Dr. phil. Dipl.-Math. Hans Kordy (Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg), Prof. Dr. med. Jürgen Krauter (Klinische Forschung, Onkologie, MHH), Dr. med. Verena Pfeilschifter (Leitung der Geschäftstelle der EK I der Medizinischen Fakultät Heidelberg, vom Arbeitskreis entsandt), Prof. Dr. med. Tobias Welte (Klinische Forschung, Pneumologie, MHH), Frau Simone Wejda und Frau Christine Witte (Patientenvertretung).

Die Herausgeber und Autoren der Empfehlungen danken ihnen allen sehr herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit.

## Was ist neu?

Seit der Veröffentlichung der ersten Auflage der Empfehlungen sind verschiedene internationale wie nationale Leitfäden vorgestellt worden, die Mitgliedern von (Forschungs-)Ethik-Kommissionen bei der Bewältigung ihrer anspruchsvollen Aufgabe unterstützen wollen. Beispielhaft sei hier auf den Text des Europarates vom 07.02.2011 (Guide for Research Ethics Committee members) [2] sowie den Leitfaden der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften SAMW (Forschung mit Menschen) aus dem Jahr 2009 verwiesen [3]. (Eine Aufstellung uns bekannter internationaler Leitlinien findet sich in Kap. 4.4.)

Braucht es vor diesem Hintergrund noch eine Neuauflage unserer Empfehlungen? – Wir glauben, ja:

Den vorliegenden internationalen Dokumenten fehlt zwangsläufig die Rückbindung an deutsche Gesetze (z.B. an das AMG mit seinem erhöhten Schutzniveau für Nichteinwilligungsfähige) und der Bezug zur nationalen Diskussion (z.B. Stellungnahme der ZEKO zur Forschung mit Minderjährigen); für fast alle gilt zudem, dass das Verständnis der ohnehin komplexen Inhalte durch die Präsentation in englischer Sprache zusätzlich erschwert wird; eine Ausnahme bildet die WHO-Leitlinie aus dem Jahr 2000. Auch der SAMW-Leitfaden liegt in deutscher Sprache vor und ist sehr verständlich gehalten, er rekurriert aber auf die schweizerische Gesetzgebung.

Der hier vorgestellte Leitfaden unterliegt diesen Einschränkungen nicht und weist zusätzlich eine Reihe von Stärken auf:

- Er konzentriert sich ausschließlich auf den inhaltlichen Beratungs-/Bewertungsprozess, den eine Forschungsethikkommission **vor Beginn eines Studienvorhabens** durchzuführen hat.
- Er untergliedert den komplexen Prozess der Begutachtung bzw. Beratung in überschaubare Einzelposten.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XI



- Er bleibt nicht bei einer Aufzählung relevanter Prüfpunkte in Kurzform stehen. Jeder Prüfpunkt wird vor dem Hintergrund des in Deutschland geltenden Rechts betrachtet. Seine Rolle in internationalen wie deutschen Leitlinien wird beispielhaft aufgezeigt. Seine Prüfung wird aus forschungsmethodischer und ethisch-pragmatischer Sicht begründet.
- Er informiert über die Basis der ethischen Begründung.
- Er bietet mit seiner praxisorientierten Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen Hilfe für ein besonders anspruchsvolles Aufgabenfeld.

Anders als in vielen internationalen Dokumenten werden von uns keine Verfahrens- und Organisationsfragen thematisiert. Wir verweisen hierzu auf die Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen (beschlossen von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland am 20.11.2004, zugänglich unter http://www.ak-med-ethik-komm.de/dokumente/mustersatzung.pdf).

## Die Empfehlungen, ihr Aufbau und ihre Adressaten

Der Text stellt in der 2. Auflage 35 einzelne Prüfpunkte (PP) vor. Sie sind 5 Blöcken zugeordnet, wobei der letzte nur einen Eintrag aufweist. Die Prüfpunkte sind identisch aufgebaut; jeder einzelne widmet sich einem Aspekt eines Antrags an eine Ethik-Kommission (EK) bzw. eines medizinischen Studienprotokolls (z.B. PP 4 Finanzierung, PP 6 Interessenkonflikt, PP 16 Kontrollgruppe).

Eine Übersicht über alle Prüfpunkte (s. Kap. 2) kann als eine Liste von Merk- oder Erinnerungsposten verstanden werden. Sie weist auf Details des Studiendesigns und des geplanten Vorgehens hin, die gegebenenfalls Gegenstand einer wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Prüfung und Beurteilung seitens der EK-Mitglieder werden könnten.

Die Langform der Empfehlungen (s. Kap. 3) gibt weitergehende Informationen: Jeder einzelne Prüfpunkt beginnt mit der Vorstellung zentraler Begriffe des Prüffeldes und ihrer Erläuterung. Er weist nacheinander hin auf einschlägige europäische und nationale Rechtsnormen, auf internationale Leitlinien und Kodizes und auf deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen. Es schließen sich weitere Erläuterungen zur erkenntnislogischen und zur ethisch-pragmatischen Begründung des Prüfpunktes an:

- Die erste diskutiert die Bedeutung des zu Prüfenden für die Sicherung der Validität und wissenschaftlichen wie klinischen Relevanz der Studie.
- Die zweite gibt Hinweise auf im Hintergrund wirksame ethische Prinzipien und Überlegungen.
- Am Ende stehen praktische Hinweise, u.a. auf besonders informative und leicht erreichbare Dokumente.

Die eigentliche Materialbasis wird in einem eigenen Abschnitt im Anschluss an die Prüfpunkte vorgestellt (s. Kap. 4). Den Abschluss des Buches bildet eine Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus Forschungsstudien an und mit Menschen (s. Kap. 5). Sie beruht auf langjährige Vorarbeiten von A. Hüppe und H. Raspe im Kontext einer BMBF-geförderten Forschergruppe zu Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung (vgl. [4, 5]). Den Prüfpunkten vorangestellt ist schließlich ein kurzer Abschnitt zu forschungsethischen Grundprinzipien in Anlehnung an Emanuel et al. [6, 7] (s. Kap. 1). Damit sind die Emp-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XII



fehlungen mehr als „nur“ aktualisiert, sie sind auch wesentlich erweitert und vertieft worden. Dies gilt für alle Abschnitte, besonders für die im engeren Sinne ethisch argumentierenden.

Die Empfehlungen wenden sich zuerst an die Mitglieder von Ethik-Kommissionen; hier mögen sie Wert vor allem für neue und solche Mitglieder haben, die bisher mit den Besonderheiten der medizinischen Forschung wenig Kontakt hatten. Wir hoffen jedoch, dass manche der hier zusammengetragenen Erläuterungen, Hinweise, Überlegungen, Quellen und Anmerkungen auch noch für erfahrene Mitglieder von Ethik-Kommissionen informativ sind.

Neben diesen Hauptadressaten unserer Empfehlungen mögen die Prüfpunkte auch für diejenigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hilfreich sein, die eine EK-pflichtige Studie und einen Antrag bei ihrer Ethik-Kommission vorbereiten. Sie bekommen, sozusagen prophylaktisch, Hinweise auf deren Anforderungen und Erwartungen.

Des Weiteren ist die hier zusammengestellte Materialbasis für diejenigen wissenschaftlichen Disziplinen nützlich, welche sich aus z.B. ethischer, rechtlicher, politik- oder sozialwissenschaftlicher Perspektive mit medizinischer Forschung und deren Regulierung beschäftigen.

Schließlich können sich verschiedene Förderorganisationen der Empfehlungen bedienen, um ihre Leitfäden und Merkblätter für die Beantragung klinischer Studien abzugleichen und um ihre Gutachterinnen und Gutachter zu informieren.

Wir wagen kaum anzunehmen, dass sich auch Probandinnen/Probanden und Patientinnen/Patienten finden, die sich vor ihrer Studienteilnahme über methodische und normative Voraussetzungen „ihrer“ Forschungsprojekte informieren.

Der Projektförderer erwartet, dass die Empfehlungen nicht nur in gedruckter Fassung, sondern als PDF auch im Internet (kosten-)frei zugänglich sind. Sie sind daher auf den Webseiten des Arbeitskreises und des Deutschen Ärzteblattes eingestellt. Wir gehen davon aus, dass die DFG und das BMBF – neben vielen einzelnen Ethik-Kommissionen – diesem Beispiel folgen werden.

## Eine dreifache Prüfung, ihre Grenzen und Defizite

Die Empfehlungen folgen einer dreifachen Perspektive:

### Die erste Perspektive – wissenschaftliche Originalität, Qualität und Relevanz

Einerseits haben Ethik-Kommissionen **die wissenschaftliche Originalität**, **Qualität und Relevanz** der vorgeschlagenen Projekte zu prüfen. Diese **erste Perspektive** mag manche überraschen: Die GCP-Verordnung fordert jedoch, die „Bedeutung der klinischen Prüfung“ von Arzneimitteln zu erläutern und also auch zu prüfen; nach der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) prüft die zuständige Ethik-Kommission „die Relevanz der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung und ob ihre Planung geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten“; nach der Richtlinie 2001/20/EG ist zu gewährleisten, dass „die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind“. Außerdem bestimmt sie, dass „überholte und wiederholte Versuche“ nicht durchgeführt werden dürfen. Die Biomedizinkonvention des Europarates und ihr im Juni 2004 verabschiedetes Zusatzprotokoll sprechen von dem „wissenschaftlichen Wert einschließlich der Wichtigkeit des Forschungsziels“ und der Notwendigkeit einer „unabhängige(-n) Prüfung“. In der Deklaration von Helsinki heißt

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XIII



es: „Medizinische Forschung am Menschen muss den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen."

In allen Zitaten drückt sich die Überzeugung aus, dass irrelevante, repetitive, obsolete oder invalide Forschung ethisch nicht akzeptabel ist. Schlechte Forschung ist, in einem Wort, unethisch, auch wenn sie keine nennenswerten Belastungen und Risiken für ihre Probanden und Probandinnen oder Patienten und Patientinnen mit sich bringt.

„Scientific review and ethical review cannot be separated: scientifically unsound research involving humans as subjects is ipso facto unethical in that it may expose them to risk or inconvenience to no purpose: even if there is no risk of injury, wasting of subjects' and researchers' time in unproductive activities represents loss of valuable resources" [8].

## Die zweite Perspektive – die ethisch-pragmatische Begründung

Die **zweite Perspektive** orientiert sich an ethisch-pragmatischen Begründungen im Kontext der medizinischen Forschung. Grob lassen sich drei Aufgaben einer ethisch-pragmatischen Begründung unterscheiden:

- **Ausgangsbasis/Letztbegründung:** Zum einen rekurrieren alle Gesetze und Leitlinienempfehlungen zwangsläufig (explizit oder implizit) auf ethische und pragmatische Begründungen. Ethische Anteile in einer Begründung sind z.B. der explizite Bezug zu grundlegenden medizinethischen Prinzipien wie Respekt der Autonomie, Gerechtigkeit oder Nichtschadensgebot [9]. Pragmatische Anteile in einer Begründung zielen darauf, bestimmte theoretisch gut begründbare und wünschenswerte moralische Ziele in der Praxis umzusetzen und zu vermitteln (zur sogenannten Moralpragmatik s. z.B. [10, 62 f.]).
- **Konkretisierung/Spezifizierung:** Gesetze und Leitlinienempfehlungen sind notwendigerweise mehr oder weniger allgemein und offen formuliert. Sie geben eine Richtung vor, die es aber in der spezifischen Situation zu konkretisieren bzw. auszulegen gilt. Hier kommen ethisch-pragmatische Begründungen erneut ins Spiel. Für die angemessene Umsetzung bzw. Auslegung von bestimmten Gesetzen und Leitlinienempfehlungen muss (neben anderen praktischen Aspekten) die jeweils zugrunde liegende ethisch-pragmatische Begründung berücksichtigt werden.
- **Anpassung/Evaluation:** Zuletzt sind Gesetze und Leitlinienempfehlungen einem steten Wandel unterzogen. Mit einem sich wandelnden technischen, ökonomischen, kulturellen und zwangsläufig auch moralischen Kontext bedarf es der Anpassung auch von Gesetzen und Leitlinienempfehlungen. Änderungen müssen dabei auf den ursprünglichen ethisch-pragmatischen Begründungen aufbauen. Auch wenn sich im Rahmen einer kulturellen und moralischen Dynamik eine ethisch-pragmatische Begründung für ein Gesetz verändert, sollte sich die Verbindung zur ursprünglichen ethisch-pragmatischen Begründung darstellen lassen, u.a. um Willkür oder bewusster Manipulation in der Begründung vorzubeugen.

### Zur Systematik der ethisch-pragmatischen Begründung

In einem separaten Kapitel in diesem Band werden die forschungsethischen Grundprinzipien erläutert, welche die Basis für jede ethische Begründung im Kontext der klinischen Forschung mit Menschen darstellen. Diese Grundprinzipien müssen notwendigerweise für die jeweiligen Besonderheiten der 35 Prüfpunkte spezifiziert werden. Dabei ist eine vollständige Darstellung der jeweiligen Begründungen für alle behandelten 35 Prüfpunkte in diesem Band nicht mög-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XIV



lich. Über Prüfpunkte wie z.B. Einwilligungsfähigkeit oder Placebo-Kontrollen sind zahlreiche wissenschaftliche Fachartikel und z.T. ganze Monografien publiziert worden. Notwendigerweise muss in diesem Buch also eine Auswahl an relevanten Aspekten der jeweiligen ethisch-pragmatischen Begründung vorgenommen werden. Im Folgenden stellen wir dar, mit welcher Systematik wir diese Auswahl gestaltet haben, und wir begründen, warum mit dieser Systematik ein gewisser Schutz vor einer verzerrenden Subjektivität in der ethisch-pragmatischen Begründung gegeben ist: Die hier verwendete Systematik verfolgt allein das Ziel, eine kurze, möglichst ausgewogen Skizze zentraler Begründungsaspekte der 35 Prüfpunkte darzustellen. Für andere, stärker fokussierte Ziele mögen umfangreichere Übersichten zu ethisch-pragmatischen Begründungen angemessen sein [11, 12].

Anders als die klinische Forschung kennt die Ethik zwar keine sogenannten Evidenzlevel, welche anzeigen, wann eine bestimmte Studie mehr Glaubwürdigkeit und somit mehr Praxisrelevanz gewinnt als eine andere. Wohl aber nehmen narrative Übersichtsarbeiten zu ethisch-pragmatischen Fragestellungen, geschrieben von in der Scientific community anerkannten Experten, häufig eine besondere Rolle als Standardwerk ein. Für den Bereich der Forschungsethik kommt dem 2008 publizierten und über 800 Seiten umfassenden Oxford Textbook of Clinical Research Ethics der Stellenwert eines solchen Standardwerks zu [13]. Dieses Oxford Textbook wird von sechs international bekannten Autoren herausgegeben (Ezekiel Emanuel, Christine Grady, Robert Crouch et al.) und enthält 73 Fachbeiträge zu der gesamten Spannbreite von Fragen der Forschungsethik, an denen insgesamt 87 anerkannte internationale Experten mitgewirkt haben. Es wurde in zahlreichen Rezensionen (u.a. im New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, aber auch z.B. Ethik in der Medizin) positiv bewertet. Als ein weiteres zentrales Standardwerk kann die zuletzt 2003 revidierte Encyclopedia of Bioethics (Hrsg Stephen G. Post) angesehen werden, in der in ähnlicher Vorgehensweise auf über 3000 Seiten das gesamte Spektrum der Bioethik inklusive Forschungsethik von anerkannten Experten dargestellt wird [14].

Wir haben obligatorisch für jede ethisch-pragmatische Begründung der 35 Prüfpunkte die für den jeweiligen Sachverhalt relevanten Kapitel aus den beiden Sammelbänden durchgesehen und die unserer Ansicht nach für deutsche Ethik-Kommissionen zentralen Punkte destilliert. Fakultativ wurde ergänzende Fachliteratur bei der Ausgestaltung der Abschnitte berücksichtigt. Die Auswahl von zentralen Punkten der Begründung sowie die fakultative Berücksichtigung ergänzender Literatur bleiben somit notwendigerweise geprägt durch die Autoren. Ein weiterer Schutz vor verzerrter Subjektivität ist jedoch dadurch gegeben, dass jedes Kapitel von allen drei Autoren des Ethikteil-Projektes (Nils Hoppe, Marcel Mertz und Daniel Strech) bearbeitet und im Rahmen der erweiterten BMBF-Arbeitsgruppe diskutiert sowie dem Expertenbeirat zur kritischen Durchsicht vorgelegt wurde. Die hiermit eingebrachte Ethikexpertise ist also bewusst nicht so zu verstehen, dass im Rahmen der BMBF-Forschergruppe die ethisch-pragmatische Begründung für alle 35 Prüfpunkte genuin erarbeitet wurde. Die Expertise bestand vielmehr in

1. der Auswahl relevanter Punkte bereits publizierter Begründungen und deren Qualitätsprüfung sowie in
2. der Verschriftlichung bzw. Verdichtung/Synthese dieser ausgewählten Aspekte in den deutschsprachigen Kapiteln.

Eigene inhaltliche Ergänzungen, welche den gegenwärtigen Literaturstand erweitern, sind explizit als Kommentar hervorgehoben.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XV



Wir weisen darauf hin, dass der Anteil US-amerikanischer Autoren in beiden primär berücksichtigten Standardwerken überproportional groß ist und dass fünf der sechs Herausgeber des Oxford Textbook Mitarbeiter am Department of Bioethics der US-amerikanischen National Institute of Health (NIH, Bethesda MD) sind. Wir sehen dadurch aber keinen Nachteil für das in diesem Buch verfolgte Ziel. Im Gegenteil konnten wir uns durch die Bearbeitung des Oxford Textbook wie auch durch wissenschaftliche Kontakte zu einigen der NIH-Mitarbeiter in verschiedenen Forschungskooperationen von der hohen Qualität ihrer Arbeit überzeugen.

Durch die Angabe der jeweils berücksichtigten Literatur wird dem Leser die Möglichkeit gegeben, unsere Auswahl zu überprüfen bzw. sich über weitere Aspekte der jeweiligen ethisch-pragmatischen Begründung zu informieren. Zudem sind für jeden Prüfpunkt zwei Referenzen genannt, die wir als Einführung in das jeweilige Thema empfehlen.

## Die dritte Perspektive – gesundheitsrechtliche Implikationen

Eine **dritte Perspektive** eröffnen die im engeren Sinne gesundheitsrechtlichen Implikationen medizinischer Forschungsprojekte. Jedes in Deutschland durchgeführte Forschungsprojekt muss sich im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben bewegen. Es ist daher für jeden Forschenden, der eine klinische Studie durchzuführen beabsichtigt, von entscheidender Bedeutung, sich mit den gesetzlichen Anforderungen an die Planung und Durchführung einer Studie zu befassen. Den Ethik-Kommissionen wird in den einschlägigen Gesetzen wie dem AMG und MPG sowie den sie ergänzenden Verordnungen oft ein umfassender Katalog von relevanten Punkten an die Hand gegeben, der für die Bewertung der klinischen Prüfung entscheidend ist. Für die Zielsetzung der Empfehlungen, neuen wie erfahrenen Mitgliedern von Ethik-Kommissionen und daneben den Forschenden, die klinische Studien planen, einen umfassenden Überblick und eine Orientierung zu geben, ist es somit unerlässlich, auch eine Zusammenstellung der wichtigsten gesetzlichen Regelungen anzubieten. Jeder Prüfpunkt enthält daher, und zwar viel ausführlicher als in der ersten Auflage, einen Abschnitt zu den einschlägigen Gesetzen und Verordnungen, die den jeweiligen Prüfpunkt betreffen. Die Aufgabe hinsichtlich des juristischen Teils der Empfehlungen bezog sich dabei zum einen auf die Aktualisierung der bereits in der ersten Auflage zitierten Vorschriften und zum anderen auf die sinnvolle Erweiterung um andere für die klinische Forschung ebenso bedeutsame Regelwerke.

Wurden in der Erstauflage lediglich Arzneimittelgesetz (AMG), Medizinproduktegesetz (MPG) und die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCPV) zitiert, so wird dies nun um weitere Verordnungen sowie die Europäischen Regelungen ergänzt. Für klinische Studien in Deutschland haben die Richtlinien der Europäischen Union sowie die EU-Verordnungen entscheidendes Gewicht. Während EU-Verordnungen für sich unmittelbare Wirkung beanspruchen, bedürfen die EU-Richtlinien einer Transformation in nationales Recht, geben also gleichsam den Rahmen für die deutsche Gesetzgebung vor.

Bei der Vielzahl, Verschiedenartigkeit und Weite der einzelnen Prüfpunkte mussten in jeder Hinsicht Kompromisse in der Tiefe ihrer Bearbeitung gemacht werden. Auch haben wir uns auf ein überschaubares Spektrum von Quellen begrenzt (s. Kap. 4, Materialbasis).

Jede/-r juristische, ethische oder methodologische Fachfrau/-mann wird rasch Lücken und Defizite entdecken. Der eine oder andere wird sich hier und dort eine umfassendere oder systematischere Bearbeitung wünschen. Wir sind für alle Hinweise und Ergänzungen dank-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XVI



bar. Sie sollten allerdings die Hauptadressaten der Empfehlungen, die Mitglieder von Ethik-Kommissionen, im Auge behalten. Diese sind meist selbst klinische, epidemiologische oder versorgungswissenschaftliche Forscher und Forscherinnen und verfügen nur selten über eine systematische juristische oder ethische Ausbildung.

Auch diese Empfehlungen können nur eine Momentaufnahme der wissenschaftlich-methodischen, rechtlichen und ethischen Diskussionen geben. Ethik, Rechtsvorschriften und Methodologie der medizinischen Forschung entwickeln sich beständig weiter.

Dies führt zu der Frage, wer die jetzt erstmals überarbeiteten Empfehlungen – und wann? – fortschreiben und aktualisieren sollte. Werden sie nicht gepflegt, dann werden sie selbst bald obsolet und irrelevant werden. Man könnte hier vorrangig eine Aufgabe des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen sehen. In jedem Fall wird man dazu ausreichende personelle, also auch finanzielle Ressourcen bereitstellen müssen. Hierfür sollten sich die Forschungsförderorganisationen engagieren, die den Anstoß zu dem gesamten Unternehmen gaben.

Selbstverständlich können unsere Empfehlungen in keiner Weise die Lektüre und Beachtung der einschlägigen Gesetzestexte, Richtlinien, Verordnungen, Konventionen oder Deklarationen ersetzten. Die Empfehlungen konzentrieren sich auf ausgewählte ethisch relevante Aspekte und stellen ihnen weitere ethische und wissenschaftliche Prüfpunkte und Materialien an die Seite. Dabei sind Überschneidungen und Wiederholungen nicht immer zu vermeiden gewesen.

Abschließend wiederholen wir unsere bereits im April 2005 genannten drei Wünsche; sie haben nichts an Aktualität eingebüßt:

- Unsere Empfehlungen mögen von Ethik-Kommissionen und den sie beanspruchenden Forscherinnen und Forschern genutzt werden.
- Ihre Anmerkungen und Hinweise mögen die bald wieder erforderliche Fortschreibung der Empfehlungen erleichtern.
- Die Standards der Guten Klinischen Praxis mögen sich rasch durchsetzen, auch bei Studien, die von den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern selbst entwickelt und vorgeschlagen werden und die anderen Designs als die randomisiert-kontrollierte Studie folgen.

Die Verantwortung für den Text liegt zuerst bei den Autoren.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland hat die Neuauflage der Empfehlungen zur Kenntnis und Diskussion erhalten. Kritische Hinweise und Änderungsvorschläge aus dem Kreis der Mitglieder wurden in die endgültige Version eingearbeitet. Am 24.06.2011 und 19.11.2011 wurden die Empfehlungen bei den Arbeitskreistreffen in Berlin beraten und zustimmend zur Kenntnis genommen. Die Empfehlungen sollen die Mitglieder des Arbeitskreises informieren und in ihrer Arbeit unterstützen. Eine Einschränkung der Freiheit und Verantwortung jeder einzelnen Ethik-Kommission ist mit „Empfehlungen“ weder intendiert noch möglich.

Die Autoren danken Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing für die Herausgabe der Neuauflage in der Reihe Medizin-Ethik des Deutschen Ärzteverlages, der Hans-Neuffer-Stiftung für die erneute finanzielle Unterstützung der Drucklegung und Herrn Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld für seine vielgestaltige Förderung des Gesamtprojekts.

*Lübeck, Hannover, Mannheim im Dezember 2011*
*Heiner Raspe, Angelika Hüppe, Daniel Strech und Jochen Taupitz*

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XVII



## Anmerkungen

[1] Hier orientieren wir uns an den Unterscheidungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) aus dem Jahr 1999, die die klinische Forschung dreifach unterteilte in Grundlagen-, Krankheits- und patientenorientierte Forschung.

## Referenzen


1. Raspe H, Hüppe A, Steinmann M (2005) Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen, 1. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
2. Europarat (2011) Guide for Research Ethics Committee members, CDBI/INF(2011)2. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF%282011%29_en.pdf (19.01.2012)
3. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (2009) Forschung mit Menschen. http://www.samw.ch/de/Projekte/Leitfaden-Forschung.html (19.01.2012)
4. Boos J (Hrsg) (2008) Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen: Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen. Reihe Medizin-Ethik Band 21. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
5. Hüppe A, Raspe H, Mehr Nutzen als Schaden? Ethik Med (2011), 23, 107–121
6. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C, What makes clinical research ethical? JAMA (2000), 283, 2701–2711
7. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Eds) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, New York
8. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. WHO, Genf
9. Beauchamp TL, Childress JF (2008) Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, New York
10. Birnbacher D (2003), Analytische Einführung in die Ethik. Walter de Gruyter, Berlin, New York
11. Strech D, Sofaer N, How to write a systematic review of reasons. J Med Ethics (2011), Nov 26. [Epub ahead of print]. doi:10.1136/medethics-2011-100096
12. Sofaer N, Strech D, The Need for Systematic Reviews of Reasons. Bioethics (2011), Apr 27. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1467-8519.2011.01858.x
13. Emanuel EJ et al. (Eds) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Oxford University Press, New York
14. Post SG (Ed) (2003) Encyclopedia of Bioethics, 3. Aufl. Macmillan Reference Lib, Farmington Hills MI

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite XVIII

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 1



# 1 Forschungsethische Grundprinzipien

*Daniel Strech, Marcel Mertz*

Internationale Experten im Rahmen von Forschungsethik und Forschungsregulierung sehen die fundamentale ethische Herausforderung bei medizinischer Forschung mit Menschen darin, eine Ausnutzung bzw. Instrumentalisierung (exploitation) zu verhindern [1]. Das Instrumentalisierungsverbot von Menschen als übergreifendes ethisches Prinzip ist sehr gut anschlussfähig an die deutsche Forschungsethik, welche sich häufig ganz im Sinne von Art. 1, Abs. 1 Grundgesetz an der Kantischen Theorie der Menschenwürde [2] orientiert. Eine Verletzung der Menschenwürde würde demnach vorliegen, wenn ein Mensch in der medizinischen Forschung ausschließlich als Instrument zur Realisierung der Zwecke anderer benutzt und nicht zugleich als Selbstzweck respektiert wird, etwa durch eine informierte Einwilligung und einen Ausgleich für die Bereitschaft zur Teilnahme.

Mit entsprechend weitgefassten Konzepten wie dem der Menschenwürde bzw. dem des Instrumentalisierungsverbots lassen sich die komplexen Fragen einer praxisorientierten Forschungsethik jedoch nur unzureichend oder oftmals auch überhaupt nicht bearbeiten. In der Praxis von Ethik-Kommissionen ist eine Vielzahl unterschiedlicher normativer Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Im Bereich der praktischen Ethik weit verbreitet und auch für die Forschungsethik am ehesten plausibel ist deshalb ein **kohärentistisches** Begründungsverfahren [3, 4]. Der Kohärentismus beruft sich bei der Analyse praxisorientierter ethischer Probleme nicht auf ein einziges, letztgültiges Moralprinzip, sondern knüpft an verschiedene in einer bestimmten Gemeinschaft konsensfähige moralische Überzeugungen und Prinzipien an (commonmorality) [4]. Aus diesen Prinzipien wird ein **kohärentes** Rahmengerüst für einen bestimmten Anwendungsbereich wie den der klinischen Ethik [5], der Public-Health-Ethik [6] oder eben der Forschungsethik [7] entwickelt. Das international vielfach rezipierte Rahmengerüst (framework) von Ezekiel Emanuel, David Wendler und Christine Grady für die Forschungsethik wurde 2000 in JAMA [7] und 2008 in überarbeiteter Form im Standardwerk der Forschungsethik, dem Oxford Textbook of Clinical Research Ethics publiziert [1]. Dieses Rahmengerüst bildet eine maßgebliche Grundlage für die ethisch-pragmatischen Begründungen in diesem Band (s. Abschnitt Systematik der ethisch-pragmatischen Begründung im Vorwort). Es besteht aus acht Prinzipien:

1. Sozialer Wert (social value)
2. Wissenschaftliche Validität (scientific validity)
3. Faire Auswahl der Studienteilnehmer (fair participant selection)
4. Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis (favorable risk-benefit ratio)
5. Unabhängige Begutachtung (independent review)
6. Informierte Einwilligung (informed consent)
7. Respekt gegenüber den Studienteilnehmern (respect for participants)
8. Gemeinschaftliche Teilhaberschaft (collaborative partnership).

Diese Prinzipien werden im Folgenden vorgestellt.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 2



## 1.1 Sozialer Wert

Medizinische Forschung ohne sozialen Wert setzt die Teilnehmenden unnötig Risiken aus und verschwendet Ressourcen. Der soziale Wert medizinischer Forschungsvorhaben kann unterschiedliche Ebenen bzw. Dimensionen haben. Für die hier thematisierte medizinische Forschung soll zum besseren Verständnis grob zwischen einem kulturellen, einem wissenschaftlichen und einem gesundheitlichen Wert unterschieden werden. Jeder dieser Werte bezeichnet bereits einen sozialen Wert im hier verwendeten Sinne.

- Ein **kultureller Wert** besteht z.B. bereits dann, wenn die Grundlagenforschung allgemeine Erkenntnisse über biochemische Entitäten des menschlichen Körpers und ihrer Interaktionen erzielt. Wir würden davon sprechen, dass dieser Wissenszuwachs (bereits auch ohne deren Weiterverwertung) die menschliche Kultur bereichert.
- Dieser Wissenszuwachs bekommt einen **wissenschaftlichen Wert**, sobald er in weiterer Forschung sinnvoll verwendet werden kann, bzw. die Forscher informiert und zu Hypothesenbildung führt.
- Wenn diese weiterführende, z.T. Jahrzehnte dauernde Grundlagenforschung schließlich zu praktischen (positiven) Konsequenzen in der medizinischen Versorgung führt, wird man von einem **gesundheitlichen Wert** (Nutzen) sprechen können.

So wurde beispielsweise die magnetische Kernresonanz in den 1940er Jahren entdeckt, aber erst in den 1970er Jahren (langsam) durch erste Kernspintomografen in der Medizin praktisch wirksam [8]. Ähnlich wie mit dem gesundheitlichen Wert als späterem Resultat einer Kette von „wertschöpfenden" Forschungsvorhaben verhält es sich mit anderen Formen eines sozialen Wertes wie dem ökologischen oder ökonomischen Wert medizinischer Forschung.

Im Rahmen der Arbeit von Ethik-Kommissionen meint nun die Prüfung des sozialen Wertes von medizinischen Forschungsvorhaben nicht, dass *grundsätzliche* Urteile über die Bedeutung des sozialen Wertes von z.B. rein wissenschaftlicher oder therapeutischer klinischer Forschung getroffen werden.[1] Diese grundsätzliche Beurteilung bzw. Priorisierung von Forschungsfeldern nach dem Ausmaß ihres sozialen Wertes (in z.B. kultureller, ethischer oder gesundheitlicher Hinsicht) ist eine Wertentscheidung, welche auf gesellschaftlich-politischer Ebene zu treffen ist. Sehr wohl müssen Ethik-Kommissionen jedoch eine Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen individueller Forschungsvorhaben durchführen (s. auch 1.4). In der Handreichung (s. Kap. 5) wird verdeutlicht, dass hierbei die verschiedenen Ebenen/Dimensionen von sozialem Wert (mit Einschränkungen) einbezogen werden können.

Die Nennung des sozialen Wertes als primäres ethisches Prinzip in der Begutachtung medizinischer Forschungsvorhaben hat dennoch seine Bedeutung auch außerhalb der Abwägung von individuellen Nutzen- und Schadenpotenzialen. So sollte geprüft werden, ob *überhaupt* ein sozialer Wert (sei es kultureller, wissenschaftlicher, gesundheitlicher oder anderweitiger Art) erzielt werden kann. Es muss geklärt bzw. durch den Antragsteller ausgewiesen werden, dass eine Forschungsfrage nicht schon erschöpfend beantwortet wurde und das Vorhaben somit ohne sozialen Wert wäre. Weiterhin haben all die Forschungsvorhaben keinen *sozialen* Wert, welche ihre Ergebnisse nicht oder nur verzerrt der Öffentlichkeit bzw. den zur „Wertschöpfung" befähigten Personen zur Verfügung stellen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 3



Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 2 (Studienleitung/-prüfende Person, Studien-/Prüfstelle)
- PP 7 (Studiengremien)
- PP 9 (Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation)
- PP 11 (Studienteilnehmer/-innen [Stichprobe])
- PP 16 (Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz)
- PP 18 (Ausgangs- und Ergebnisparameter [Outcomes])
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 34 (Wissenschaftliche Veröffentlichung, weitere Kommunikation der Ergebnisse)

## 1.2 Wissenschaftliche Validität

Solange Forschung nicht zuverlässige und valide Daten produziert, die von den Adressaten wie Ärztinnen und Ärzten, Patientinnen und Patienten und weiteren entscheidungsverantwortlichen Personen in der Gesundheitsversorgung angemessen interpretiert und verwendet werden können, beinhaltet sie keinen sozialen Wert und setzt die Studienteilnehmenden Risiken ohne Nutzenchancen aus. Das Studiendesign muss daher in einer Weise gestaltet sein, dass die jeweilige Forschung zuverlässige und valide Daten produziert. Bei der Beantwortung der Frage, wann ein Studiendesign im Vergleich zu alternativen Designs in angemessener Weise zu validen und reliablen Ergebnissen führen kann, spielen neben wissenschaftlichen Argumenten auch Werturteile eine nicht unerhebliche Rolle [10].

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 2 (Studienleitung/-prüfende Person, Studien-/Prüfstelle)
- PP 4 (Studienfinanzierung)
- PP 5 (Studiendurchführung)
- PP 6 (Interessenkonflikte)
- PP 7 (Studiengremien)
- PP 9 (Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation)
- PP 10 (Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes)
- PP 11 (Studienteilnehmer/-innen [Stichprobe])
- PP 12 (Fallzahl[-schätzung])
- PP 14 (Zeitplan, Arbeitsplan)
- PP 16 (Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz)
- PP 18 (Ausgangs- und Ergebnisparameter [Outcomes])
- PP 33 (Auswertung)
- PP 34 (Wissenschaftliche Veröffentlichung, weitere Kommunikation der Ergebnisse)

## 1.3 Faire Studienteilnehmerauswahl

Historisch betrachtet wurden Gemeinschaften, die arm, bildungsfern oder machtlos waren, ihre eigenen Interessen zu verteidigen, z.T. selektiv für Hochrisikoforschung ausgewählt, während Erfolg versprechende Forschung wie in den 1990er Jahren im Bereich HIV/AIDS zunächst

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 4



den privilegierteren Individuen vorbehalten blieb [11]. Eine faire Auswahl der Studienteilnehmenden verlangt, dass die Forschungsziele die primäre Basis darstellen, um die Eignung der Studienteilnehmenden festzulegen. Sobald auf Basis wissenschaftlicher Erwägungen die Zielpopulation bestimmt ist, werden Überlegungen der Risikominimierung, Nutzensteigerung, Verringerung der Vulnerabilität, Durchführbarkeit und partnerschaftlichen Teilhaberschaft (s. auch 1.8) entscheidend. Faktoren, die *außerhalb* von Erwägungen über Forschungsziele, Risiken, Nutzen und Durchführbarkeit der Forschung liegen, sollten nicht Grundlage dafür sein, Zielpopulationen zu bestimmen oder Individuen oder Gemeinschaften auszuschließen.

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 7 (Studiengremien)
- PP 9 (Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation)
- PP 11 (Studienteilnehmer/-innen [Stichprobe])
- PP 12 (Fallzahl[-schätzung])
- PP 16 (Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)

## 1.4 Vorteilhaftes Verhältnis von Nutzen- und Schadenpotenzialen

Jedes Forschungsvorhaben birgt Risiken. Jedoch sollte medizinische Forschung individuellen Studienteilnehmenden ein vorteilhaftes Verhältnis von Risiken und Nutzen bieten. In Fällen, in denen mögliche Risiken den wahrscheinlichen Nutzen für den individuellen Studienteilnehmenden übersteigen, muss neben der informierten Zustimmung der Teilnehmenden (oder ihrer Vertreter) der soziale Wert der Studie „ausreichend" hoch sein, um diese Risiken zu rechtfertigen. Diesen ausreichend hohen Nutzen inhaltlich zu bestimmen und zu begründen, stellt eine der höchsten Herausforderungen für Ethik-Kommissionen dar. Um das öffentliche Vertrauen in diese anspruchsvollen Abwägungsprozesse zu erhalten, sind besondere Bemühungen um eine hohe Qualität der Abwägungsprozesse innerhalb von Ethik-Kommissionen notwendig. Insbesondere die medizinische Forschung, welche neue Medikamente (Wirkstoffe) und medizintechnische Verfahren untersucht, ist stets mit einer (unterschiedlich stark ausgeprägten) Ungewissheit hinsichtlich der Schaden- und Nutzenpotenziale dieser neuen Verfahren konfrontiert. Diese Ungewissheit z.B. hinsichtlich Toxizität oder Kanzerogenität fällt zudem in Forschung früher Phasen (Phasen I und II) höher aus als bei Forschung späterer Phasen (Phasen III und IV).

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 5 (Studiendurchführung)
- PP 6 (Interessenkonflikte)
- PP 7 (Studiengremien)
- PP 10 (Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes)
- PP 15 (Intervention)
- PP 16 (Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz)
- PP 19 (Vorzeitiger Studienabbruch)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 25 (Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung)
- PP 32 (Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 5



## 1.5 Unabhängige Begutachtung

Eine unabhängige ethische Begutachtung aller medizinischen Forschungsprotokolle ist aus zwei Gründen notwendig:
1. um mögliche Interessenkonflikte zu minimieren;
2. um öffentliche (soziale) Verantwortlichkeit sicherzustellen.

Forschende haben unweigerlich mehrere, (legitime) Interessen. Sie wollen eine valide Studie mit hohem Erkenntnisgewinn durchführen, die Studienergebnisse publizieren, die Sicherheit der Studienteilnehmenden gewähren, Drittmittel einwerben, Karriere machen, Geld verdienen usw. Solche für sich jeweils legitimen Interessen können jedoch auch bei wohlwollenden Forschenden zu Konflikten führen. Eine Begutachtung durch Personen, die nicht in die Forschungsstudie eingebunden und von ihrer Durchführung abhängig sind, kann helfen, die möglichen Folgen solcher Interessenkonflikte zu minimieren. In dieser Weise können unabhängige Begutachter potenziellen Studienteilnehmenden eher versichern, dass die Studie ethisch akzeptabel ist, also sozial wertvolle Information generieren kann, dass eine faire Probandenauswahl gewährleistet und das Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen vorteilhaft ist.

Da medizinische Forschung darüber hinaus Individuen Risiken aussetzt, um für die Gesellschaft Nutzen zu generieren, ist es von Bedeutung, dass die Mitglieder dieser Gesellschaft Vertrauen haben können, dass sie nicht von unangemessenen Risiken für andere Menschen profitieren, wenn sie z.B. anhand neuer Studienergebnisse behandelt werden. Eine unabhängige ethische Begutachtung kann der Gesellschaft dieses Vertrauen bei einer spezifischen Studie bestätigen.

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 5 (Studiendurchführung)
- PP 6 (Interessenkonflikte)
- PP 7 (Studiengremien)
- PP 8 (Rechtliche Bestimmungen)
- PP 14 (Zeitplan, Arbeitsplan)
- PP 20 (Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 24 (Finanzielle Regelungen)
- PP 28 (Datenschutz)
- PP 30 (Kontrolle der Studiendurchführung [Monitoring, Audit])

## 1.6 Informierte Einwilligung

Der Zweck der informierten Einwilligung ist es, den Respekt vor der Autonomie der Studienteilnehmenden einzuhalten. Individuen ohne deren Einwilligung in medizinische Forschung einzubeziehen, bedeutet, ihnen die Möglichkeit zu nehmen, zu wählen, welche Projekte sie verfolgen möchten und welche nicht. Dadurch, dass man Individuen die Wahl lässt, zu entscheiden, ob – und wie – sie zur Forschung beitragen wollen, respektiert die informierte Einwilligung die Personen und deren Autonomie. Eine gültige informierte Einwilligung setzt voraus, dass die einwilligende Person

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 6



1. die Fähigkeit hat, Informationen zu verstehen und Entscheidungen zu treffen,
2. relevante Informationen über die Studie erhält,
3. diese Information tatsächlich versteht und
4. freiwillig, ohne Zwang, zustimmt.

Jedes dieser Elemente ist notwendig, um sicherzustellen, dass Individuen rationale und freie Entscheidungen darüber treffen können, ob die Studie mit ihren eigenen Interessen übereinstimmt oder nicht.

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 16 (Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz)
- PP 20 (Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung)
- PP 21 (Einwilligungsfähigkeit)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 27 (Datenschutz)
- PP 29 (Datenhaltung)

## 1.7 Respekt gegenüber den Studienteilnehmenden

Das ethische Verhalten in der medizinischen Forschung endet nicht dann, wenn eine informierte Einwilligung erfolgt ist. Forschende haben eine darüber hinausreichende Verpflichtung, Individuen mit Respekt zu behandeln, angefangen bei der Rekrutierung als Studienteilnehmende – insbesondere auch, wenn die Gefragten die Teilnahme ablehnen – bis ihre Teilnahme beendet ist, und z.T. auch darüber hinaus. Respekt vor den Teilnehmenden beinhaltet, die Gesundheit und das Wohlbefinden der Studienteilnehmenden im Auge zu behalten und einzugreifen, wenn ihnen (unerwarteterweise) durch oder aufgrund der Teilnahme an der Studie Schaden droht. Er gebietet es weiter, die Diskretion zu wahren und Verfahren anzuwenden, die Diskretion gewährleisten können. Auch gehört zum Respekt vor den Teilnehmenden, ihnen die freie Möglichkeit zu lassen, ihre Meinung im Verlauf der Studie zu ändern und die Teilnahme ohne Nachteile abbrechen zu können. Schließlich sollten auch Pläne ausgearbeitet werden, wie die Behandlung/Pflege der Teilnehmenden nach Beendigung der Studie aussehen könnte.

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:
- PP 15 (Intervention)
- PP 17 (Verbindung, Entblindung)
- PP 19 (Vorzeitiger Studienabbruch)
- PP 20 (Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung)
- PP 21 (Einwilligungsfähigkeit)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 23 (Versicherung, Schadenersatz)
- PP 25 (Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung)
- PP 27 (Datenschutz)
- PP 32 (Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 7



## 1.8 Gemeinschaftliche Teilhaberschaft

Damit medizinische Forschung nicht *an* Menschen, sondern *mit* Menschen durchgeführt wird, sollte die Gemeinschaft, in welcher diese Forschung durchgeführt wird, in bestimmten Settings am Forschungsvorhaben mitarbeiten können. Dieses Prinzip hat seine besondere Bedeutung im Kontext multinationaler und kulturübergreifender medizinischer Forschung gewonnen. Die Bemühung um die Zustimmung und den Beitrag einer Gemeinschaft hilft dabei, sicherzustellen, dass diese Gemeinschaft nicht ausgenutzt wird. Zudem kann sie dabei helfen – wenngleich nicht garantieren –, dass die Gemeinschaft einen Nutzen bzw. einen fairen Ausgleich aus der Forschungsteilnahme erzielen kann. Das Prinzip der gemeinschaftlichen Teilhaberschaft verbessert auch die Möglichkeit der jeweiligen Gemeinschaft, für sich selbst zu bestimmen, ob das Forschungsvorhaben akzeptabel ist und auf die Gesundheitsprobleme der Gemeinschaft eingeht. Schließlich ist gemeinschaftliche Teilhaberschaft auch von praktischer Bedeutung: Ohne das Engagement von Forschenden und Mitgliedern der Gemeinschaft ist es unwahrscheinlich, dass die Forschung einen nachhaltigen Effekt mit sich bringt.

Dieses Prinzip wird v.a. durch folgende Prüfpunkte (PP) weiter spezifiziert:

- PP 3 (Sponsor)
- PP 11 (Studienteilnehmer/-innen [Stichprobe])
- PP 20 (Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung)
- PP 21 (Einwilligungsfähigkeit)
- PP 22 (Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen)
- PP 25 (Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung)
- PP 34 (Wissenschaftliche Veröffentlichung, weitere Kommunikation der Ergebnisse)

### Anmerkungen

[1] Das AMG (§ 40, Art. 1 Abs. 2) ist hier auslegungsbedürftig. Es heißt dort: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber […] der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind." Im Kommentar zum AMG wird auf Seite 428 darauf hingewiesen [9], dass man, wörtlich genommen, hieraus schließen müsste, dass nur klinische, kontrollierte, therapeutische und keine wissenschaftlichen Versuche zulässig wären. Aufgrund der Nachbildung des AMG-Textes auf der Basis der EU-Richtlinie von 2001, welche neben therapeutischen auch rein wissenschaftliche klinische Prüfungen erlaubt, wird das AMG hier entsprechend weniger restriktiv ausgelegt.

### Referenzen

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al., (Eds) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, New York
2. Kant I (1785) Grundlegung zur Metaphysik der Sitten. Karl Vorländer (Hrsg) (1994) Philosophische Bibliothek 41. Meiner, Hamburg
3. Marckmann G (2008) Kohärentistische Begründung als normative Grundlage einer kulturübergreifenden Bioethik. In: Biller-Andorno N, Schaber P, Schulz-Baldes A (Hrsg) Gibt es eine universale Bioethik? 243–251. Paderborn, mentis
4. Beauchamp TL, Childress JF (2008) Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 8



5. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ (2010) Clinical ethics. A practical approach to ethical decisions in clinical medicine, 4. Aufl. McGraw-Hill, New York
6. Marckmann G, Strech D (2010) Konzeptionelle Grundlagen einer Public Health Ethik. In: Strech D, Marckmann G (Hrsg) Public Health Ethik, 43–65. LIT Verlag, Münster
7. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C, What makes clinical research ethical? JAMA (2000), 283, 2701–2711
8. Lederman LM, Welchen Wert hat die Grundlagenforschung? Spektrum der Wissenschaft (1985), Januar, 30–39
9. Deutsch E, Lippert HD (Hrsg) (2010) Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG), 3 Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
10. Strech D, Tilburt J, Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. J Clin Epidemiol (2008), 61, 521–524
11. Meltzer LA, Childress JF (2008) What is fair participant selection? In: Emanuel EJ et al. (Eds) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 377–385. Oxford University Press, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 9



# 2 Prüfpunkte im Überblick

*Heiner Raspe, Angelika Hüppe, Daniel Strech, Jochen Taupitz*

## 2.1 Prüfpunkte

**Tab. 2.1:** Übersicht Prüfpunkte

| Abschnitt/Prüfpunkt | Prüfkriterien |
|---|---|
| Unterlagen | Siehe Hinweise unter 2.2 |
| **Block A: Studienbasis** | |
| 1 Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung | • Titel der Studie genannt, passend?<br>• Registrierung? (z.B. EudraCT-Nummer, ISRCT-Nummer, Deutsches Register Klinischer Studien DRKS)<br>• Meldung bei Behörden (z.B. BfArM, PEI, BfS)?<br>• Vorlage bei Ethik-Kommission(-en)?<br>• Version, Datum des Studienprotokolls, Prüfplancode angegeben? |
| 2 Studienleitung/prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen | • Namen, Anschriften<br>• Leiter der klinischen Prüfung, Hauptprüfer, Prüfer<br>• Qualifikation, Erfahrung |
| 3 Sponsor | • Identifizierung, Details, Rechtsstellung<br>• Rechte/Pflichten<br>• Regelung von Verantwortlichkeiten, Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle |
| 4 Studienfinanzierung | • Spezifiziert?<br>• Für Studiendurchführung ausreichend? |
| 5 Studiendurchführung | • Mono- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren<br>• Identifizierung des Antragstellers, der Projektleitung<br>• In einem Studienprotokoll bzw. Prüfplan dargelegt?<br>• Rolle der Ethik-Kommission (federführend, beteiligt, Zweitvotum)? |
| 6 Interessenkonflikte | • Wahrscheinlichkeit unangemessener Beeinflussung?<br>• Schweregrad des möglichen Schadens?<br>• Umgang mit Interessenkonflikten (Offenlegung, Management, Ausschluss)? |
| 7 Studiengremien | • Trial Steering Committee vorgesehen, erforderlich?<br>• Data (and Safety) Monitoring Committee (Board) vorgesehen, erforderlich?<br>• Weitere Gremien konstituiert, erforderlich? |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 10



**Tab. 2.1:** Fortsetzung

| Abschnitt/Prüfpunkt | Prüfkriterien |
|---|---|
| 8 Rechtliche Bestimmungen | • Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen? (u.a. AMG, GCP-V, MPG, MPKP-V, RöV, StrlSchV)?<br>• Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen? (z.B. Transfusionsgesetz, Gentechnikgesetz, Embryonenschutzgesetz, Transplantationsgesetz, Stammzellgesetz, Kosmetikverordnung, Nahrungsergänzungsmittelverordnung)<br>• Europäische Verordnungen und Richtlinien einschlägig? (z.B. Verordnung über Kinderarzneimittel) |
| **Block B: Fragestellung und Studiendesign** | |
| 9 Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation | • Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert?<br>• Thema überholt/wiederholt? Thema relevant?<br>• Plausibilität von Fragestellung und Design?<br>• Merkmale der Zielpopulation klar spezifiziert?<br>• Konfirmatorisch oder explorativ angelegt? |
| 10 Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes | • vorgelegt ja/nein?<br>• Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt?<br>• Bezug zu Leitlinien?<br>• Eigene Vorarbeiten? |
| 11 Auswahl von Studienteilnehmenden (Stichprobe) | • Zielpopulation(-en), Stichprobenbasis, Stichprobe<br>• Ein-/Ausschlusskriterien für Studienteilnahme spezifiziert, begründet?<br>• Anzahl, Geschlecht, Alter, Sozialstatus, Charakterisierung ausreichend?<br>• Anteil am Gesamtspektrum<br>• Zugang, Rekrutierungsverfahren<br>• Selektionsverzerrungen, Repräsentativität, Erreichbarkeit der Teilnehmenden |
| 12 Fallzahl(-kalkulation), Stichprobenumfang | • Stichprobengröße brutto/netto, erwartete Stichprobenverluste<br>• Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert?<br>• Grundannahmen überzeugend? |
| 13 Studientyp/Studiendesign | • Passend für Forschungsfrage?<br>• Experimentelle Studie, Beobachtungsstudie?<br>• Kontroll-/Vergleichsgruppe (s. auch PP16)<br>• Art der Zuweisung randomisiert?<br>– Falls ja: Methode der Randomisierung?<br>– Falls nein: mögliche Verzerrungsquellen, Kontrolle diskutiert?<br>• Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien) |
| 14 Studienprotokoll/Prüfplan mit Zeitplan, Arbeitsplan | • Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum, Katamnese/Follow-up-Zeitraum? Auswertungsperioden angegeben?<br>• Gesamtdauer der Studie, für jede teilnehmende Person?<br>• Flussdiagramm, Meilensteine |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 11



**Tab. 2.1:** Fortsetzung

| Abschnitt/Prüfpunkt | Prüfkriterien |
|---|---|
| 15 Interventionen | • Ja/nein?<br>• Art, Applikationsweise, Dauer, ggf. Unterschied zum Standard beschrieben?<br>• Nutzenchancen ausreichend spezifiziert?<br>• Schadenrisiken ausreichend spezifiziert? Belastungsgrad und Risikoschwellen definiert?<br>• Gesetzliche Vorgaben zu Obergrenzen eingehalten (ggf. minimale Risiken und Belastungen)?<br>• Reversibilität, Vertretbarkeit?<br>• Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?<br>**Beim Einschluss von Kranken:**<br>• Klare Trennung von klinischer Routine und studienbedingten Anteilen?<br>• Alternative Behandlungsmöglichkeiten außerhalb der Studie dargestellt?<br>• Intervention unter dem Niveau der Standardbehandlung?<br>• Falls keine Behandlung vorgesehen; adäquate Behandlung außerhalb der Studie behindert?<br>• Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung)? Mögliche Interaktion bedacht?<br>• Qualitätssicherung (standardisierte Durchführung der Intervention) |
| 16 Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz | • Art der Kontrolle:<br>• Keine Intervention? Placebo? Standard? Usual care?<br>• Klinisch angemessen?<br>• Equipoise-Kriterium erfüllt?<br>• Überlegenheitsstudie, Äquivalenzsstudie, Nichtunterlegenheitsstudie? |
| 17 Verblindung/Entblindung | • Verblindung:<br>• Notwendig? Möglich?<br>• Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen? |
| 18 Ergebnisparameter/ Studienendpunkte (Outcomes) | • Primäre und sekundäre Outcomes spezifiziert, angemessen?<br>• Studienendpunkte: Klinisch relevant? Surrogat-Endpunkte?<br>• Patientenberichtete/klinische Studienendpunkte?<br>• Erhebungsverfahren: Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität<br>• Vergleichbarkeit mit anderen Studien?<br>• Nennung aller eingesetzten Tests und Messzeitpunkte? (Klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere ...) |
| 19 Vorzeitiger Studienabbruch | • Kriterien festgelegt und angemessen für<br>– Beendigung bei einzelnen Personen?<br>– Beendigung der gesamten Studie?<br>• Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 12



**Tab. 2.1:** Fortsetzung

| Abschnitt/Prüfpunkt | Prüfkriterien |
|---|---|
| **Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit)** | |
| 20 Patienten-/Probanden-information und Einwilligungserklärung | • Art und Form der Einwilligung<br>• Beschreibung des Prozesses zur Erlangung der Einwilligung (Wer klärt wen wie auf?)<br>• Vollständigkeit (rechtlich, inhaltlich)<br>• Richtigkeit, Umfang, Laienverständlichkeit<br>• Ausgewogenheit, Zurückhaltung<br>• Bedenkzeit? Ausreichend Zeit zwischen schriftlicher/mündlicher Information und Einwilligungserklärung?<br>• Rechte und Pflichten aller Beteiligten angesprochen |
| 21 Einwilligungsunfähigkeit | • Einwilligungsfähigkeit fraglich? Wie wird sie festgestellt?<br>• Rechtliche Kriterien zum Einschluss nicht einwilligungsfähiger Personen erfüllt?<br>• Einschluss Nichteinwilligungsfähiger notwendig, begründet?<br>• Angemessener Umgang mit Nichteinwilligungsfähigen (z.B. Einholung der Zustimmung, ablehnendes Verhalten als Abbruchkriterium)?<br>• Aufklärungsmaterialien für gesetzliche Vertreter? |
| 22 Weitere vulnerable Gruppen von Studienteilnehmenden | • Werden Personen in „besonderen Situationen“ rekrutiert? (z.B. Schwangerschaft, Notfallsituation, Freiheitsentzug)<br>• Erhöhtes Schutzbedürfnis? (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis)<br>• Begründung für Einschluss nachvollziehbar? |
| 23 Versicherungen | • Probandenversicherung (Risikoversicherung) gesetzlich vorgeschrieben?<br>• Freiwillige Probandenversicherung angebracht?<br>• Produkthaftpflicht, Betriebshaftpflicht relevant?<br>• Wegeunfallversicherung angebracht?<br>• Versicherungsschutz ausreichend?<br>• Verweis auf Rechte, Pflichten der Versicherten |
| 24 Finanzielle Regelungen | • Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für Studienteilnehmende notwendig/angemessen?<br>• Aufwandsentschädigung, Honorar für Studiendurchführende angemessen, offengelegt? |
| 25 Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung | • Interferenz der Studienmaßnahmen mit<br>– Standardversorgung?<br>– Arzt-Patienten-Beziehung?<br>• Spezielle Vorkehrungen notwendig/gesichert?<br>• Beschwerdeverfahren (complaints procedure)?<br>• Zentrale Kontaktstelle eingerichtet?<br>• Fürsorgepflicht (ancillary care) erfüllt?<br>• Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende geregelt? |
| 26 Körper-(Bio-)materialien, genetische Untersuchung/Analyse | • Informationsgehalt der Marker (klinisch, Personen identifizierend)<br>• Aufbau einer Biobank? Wenn ja, Qualitätssicherung, Registrierung?<br>• Angemessene Information der Studienteilnehmer/-innen?<br>• Reichweite der Nutzungserlaubnis (abgestufte Einwilligungserklärung)? |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 13



**Tab. 2.1:** Fortsetzung

| Abschnitt/Prüfpunkt | Prüfkriterien |
|---|---|
| **Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung** | |
| 27 Datenschutz | • Datenschutzkonzept spezifiziert?<br>• Vorkehrungen angemessen und ausreichend?<br>• Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung beschrieben?<br>• Datenschutzrechtliche Aufklärung der Studienteilnehmenden?<br>• Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten? |
| 28 Datenerfassung | • Dateneingabe?<br>• Datenmanagement?<br>• Datenverarbeitung? |
| 29 Datenhaltung | • Ort, verantwortliche Stelle, Dauer?<br>• Kodierung, Zugangsrecht, Dekodierung im Notfall?<br>• Weitere Verwendung der Daten, Datenweitergabe?<br>• Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept? |
| 30 Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit) | • Vorgesehen, angemessen?<br>• Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees?<br>• Behördliche Überwachung (Inspektionen)? |
| 31 Dokumentationsbögen | • Vorgesehen, vorgelegt, angemessen? |
| 32 Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen | • Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert, angemessen?<br>• Information des Sponsors/Finanziers, der Ethik-Kommission, der Behörden?<br>• Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten? |
| 33 Auswertung | • Auswertungskollektive definiert?<br>• Vorgehen, Analyseplan beschrieben, angemessen? (Intention-to-treat-Analyse, Per-Protokoll-Analyse, Umgang mit fehlenden Daten)<br>• Zwischenauswertungen vorgesehen, begründet?<br>• Effektmaße, statistische Verfahren?<br>• Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (Alter, Geschlecht, soziale Schicht etc.)?<br>• Qualitätskontrollen? |
| 34 Wissenschaftliche Veröffentlichungen, Kommunikation der Ergebnisse | • Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)?<br>• Zwischen-/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen?<br>• Mitteilung an Ethik-Kommission?<br>• Mitteilung an Behörde/Register?<br>• Mitteilung an Studienteilnehmende, Angehörige, Hausarzt/-ärztin angeboten?<br>• Einbezug der Öffentlichkeit? |
| **Zusammenfassende Beurteilung** | |
| 35 Ethische Vertretbarkeit | • Studienspezifische Probleme im Hinblick auf forschungsethische Grundprinzipien?<br>• Von den Antragstellern selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt?<br>• Durchführung des Forschungsvorhabens ethisch vertretbar? |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 14



## 2.2 Hinweise zu den Antragsunterlagen

a) Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln bzw. Medizinprodukten sind die in den entsprechenden Gesetzen vorgeschriebenen Unterlagen vorzulegen (vgl. GCP-Verordnung vom 09.08.2004 mit § 7 Abs. 2 und 3 sowie die MPKP-Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten § 3 Abs. 2).

b) Für alle anderen Forschungsvorhaben am Menschen schlägt der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen die Verwendung des Formulars FIB (formale inhaltliche Beschreibung) vor, das auf der der Basis von ENTR/CT 2 (Revision 1, Februar 2006) entwickelt wurde. Vorzulegen sind zudem das Studienprotokoll sowie die Aufklärungsmaterialien (je nach Studienvorhaben ggf. weitere Unterlagen wie z.B. Fragebögen, Dokumentationsbögen, Curriculum Vitae).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 15



# 3 Prüfpunkte in Langform

*Heiner Raspe, Angelika Hüppe, Daniel Strech, Jochen Taupitz, Christian Schmidt, Nils Hoppe, Marcel Mertz*

Für Erläuterungen zu den Abkürzungen der zitierten Gesetze siehe Kapitel 4.

## 3.1 Block A: Studienbasis

**Prüfpunkt 1: Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung**

- Titel der Studie genannt, passend?
- Registrierung (z.B. EudraCt-Nummer, ISRCT-Nummer, Deutsches Register Klinischer Studien DRKS)?
- Meldung bei Behörden (z.B. BfArM, PEI, BfS)?
- Vorlage bei Ethik-Kommission(-en)?
- Version, Datum des Studienprotokolls, Prüfplancode angegeben?

**Begriffserläuterungen**

Es lassen sich verschiedene Studienregister unterscheiden:

Nicht öffentlich zugänglich ist die **European Clinical Trial Database (EudraCT)**, ein Informations- und Kontrollinstrument der **EMA** (Europäische Arzneimittelagentur). Das Register ist beschränkt auf Studien zu Arzneimitteln, die unter die Richtlinie 2001/20/EG fallen. Das nicht öffentliche Register dient als Informationsquelle hinsichtlich klinischer Studien für nationale Zulassungsbehörden, die EMA und die Kommission. Ziel von EudraCT ist die Bündelung der Daten aus allen Studien, die mit einem Präparat durchgeführt wurden. EudraCT ist als ein Kontrollinstrument für die Zulassungsbehörde vorgesehen, mit dem verhindert werden soll, dass die Zulassungsunterlagen für ein neues Präparat durch Selektion (z.B. Weglassen negativer Ergebnisse) geschönt werden.

Seit dem 22. März 2011 stellt die EMA das EU Clinical Trials Register online kostenfrei zur Verfügung. Es basiert auf Informationen aus der EudraCT-Datenbank der EU. Daten werden von den nationalen Arzneimittelbehörden eingepflegt. Studieninformationen zu Arzneimitteln, die in den 27 Mitgliedsstaaten der EU sowie Island, Liechtenstein und Norwegen zugelassen sind, werden so öffentlich zugänglich gemacht.

Frei zugänglich und krankheitsorientiert ist das internationale **ISCRCT-Register** (unter www.controlled-trials.com), das an randomisiert-kontrollierte Studien eine International-Standard-Randomised-Controlled-Trial-(ISCRCT-)-Nummer vergibt. Es entstand auf Initiative des britischen „Medical Research Council". Jedem von WHO-Ethik-Kommissionen begutachteten RCT wird seit dem 02.04.2004 eine ISRCT-Nummer zugewiesen.

Ein weiteres frei zugängliches und internationales Register, das seit Oktober 2004 für alle Arten klinischer Studien (und nicht nur für RCTs) offen steht, ist das **www.clinicaltrials.gov**.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 16



Es wurde von der amerikanischen Food and Drug Administration und den National Institutes of Health.

Das Deutsche Register klinischer Studien **DRKS** (www.drks.de) ist seit Oktober 2008 als WHO-Primär-Register für Deutschland anerkannt. Es ist Mitglied im **ICTRP** (International Clinical Trials Registry Platform)-Netzwerk. Über die ICTRP (http://www.who.int/ictrp/en/) bündelt die WHO seit 2007 die weltweiten Aktivitäten zur Registrierung klinischer Studien. Das DRKS ist am Institut für Medizinische Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Freiburg angesiedelt und wird vom BMBF gefördert.

**Referenzen**

1. Victor N, Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethik-Kommissionen. Dtsch Arztebl (2004), 101, A 2111–2116
2. Antes G et al., Register für klinische Studien. Einführung in das Thema und Hintergründe. Bundesgesundheitsbl (2009), 52, 459–462

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 9, Beginn einer klinischen Prüfung, Abs. 1: „Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, damit der Beginn einer klinischen Prüfung nach dem Verfahren dieses Artikels verläuft. Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat und sofern die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats dem Sponsor keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat. Diese Beschlussfassungsverfahren können je nach Wunsch des Sponsors gleichzeitig oder nicht gleichzeitig durchgeführt werden."

  Artikel 9 Abs. 2: „Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem er eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt, einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag ein."

- **AMG (Arzneimittelgesetz)**

  § 42 Abs. 1: „Die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 erforderliche zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission ist vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission zu beantragen. Wird die klinische Prüfung von mehreren Prüfern durchgeführt, so ist der Antrag bei der für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission zu stellen. […] Der Sponsor hat der Ethik-Kommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt."

  § 42 Abs. 2: „Die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 erforderliche Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde ist vom Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden:

  1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 17



2. vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache, das die EudraCT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der diesbezüglichen Informationen in den weiteren Unterlagen verweist."

§ 8 Abs. 5 „Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen […]"

- **MPG (Medizinproduktegesetz)**

  § 20 Abs. 1: „Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a genehmigt hat. Bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige Bundesoberbehörde von einer Genehmigung absehen."

  § 22 Abs. 1: „Die nach § 20 Absatz 1 Satz 1 erforderliche zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission ist vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission zu beantragen. Wird die klinische Prüfung von mehreren Prüfern durchgeführt, so ist der Antrag bei der für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission zu stellen. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen genügt ein Votum. […] Der Sponsor hat der Ethik-Kommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt."

  § 33 Abs. 1: „Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information richtet ein Informationssystem über Medizinprodukte zur Unterstützung des Vollzugs dieses Gesetzes ein und stellt den für die Medizinprodukte zuständigen Behörden des Bundes und der Länder die hierfür erforderlichen Informationen zur Verfügung."

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 1: „Der Antrag nach § 22 Absatz 1 Satz 1 und § 22a Absatz 1 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes ist im Wege der Datenübertragung über das zentrale Erfassungssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information einzureichen. Der Antrag muss die in der maßgeblichen Anlage zu der Rechtsverordnung nach § 37 Absatz 8 des Medizinproduktegesetzes aufgeführten Angaben enthalten. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information teilt über ein automatisiertes elektronisches Verfahren dem Sponsor, der zuständigen Bundesoberbehörde und der nach § 22 Absatz 1 des Medizinproduktegesetzes zuständigen Ethik-Kommission (zuständige Ethik-Kommission) mit, dass der Antrag eingereicht wurde. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, die im Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, benachrichtigt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information jede weitere nach Landesrecht gebildete und nach § 5 zu beteiligende Ethik-Kommission (beteiligte Ethik-Kommission) darüber, dass der Antrag eingereicht wurde."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 18



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  19.: „Jede klinische Studie ist vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren."
- **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (The Vancouver Guideline)** (2010, International Committee of Medical Journal Editors ICMJE)
  „Obligation to Register Clinical Trials: The ICMJE believes that it is important to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like. The ICMJE member journals will require, as a condition of consideration for publication in their journals, registration in a public trials registry. […] Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien** (DFG/BMBF 25.05.2011)
  Grundsätze zur Registrierung und Publikation: „Alle im Rahmen des Programms ‚klinische Studien' geförderten randomisierten kontrollierten Studien müssen unter http://www.germanctr.de/und alternativ auch über www.controlled-trials.com oder www.clinicaltrials.gov registriert werden. Um das Problem des Publikationsbias zu vermindern, sollen grundsätzlich alle Studien unabhängig von ihrem Ergebnis publiziert werden. Dies sollte die Präsentation der Ergebnisse auf wissenschaftlichen Kongressen, die Publikation der Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und die Nutzung weiterer Wege der Verbreitung von Ergebnissen beinhalten."

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Registrierung von Studien kann durch Offenlegung z.B. der Studienverantwortlichen den Zwang zur sorgfältigen Studienplanung erhöhen und zur Verbesserung der Studienqualität beitragen, da potenzielle Probleme (z.B. unzureichende Randomisierungsmethoden) frühzeitig entdeckt werden können. Durch den freien Zugang zu Informationen von laufenden und abgeschlossenen Studien können unnötige Wiederholungsstudien vermieden werden, eine angemessene Planung und Durchführung zukünftiger klinischer Studien wird unterstützt. Der Austausch unter Forschergruppen, die zu ähnlichen Themenbereichen arbeiten, wird erleichtert.

Eine Studienregistrierung kann das Auftreten eines Publikationsbias, der über selektives Publizieren „günstiger" Ergebnisse zur Überschätzung der Wirksamkeit und zur Unterschätzung der Risiken führt, unwahrscheinlicher machen. Ist der aktuelle Wissensstand

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 19



durch nicht selektiertes Publizieren adäquat präsentiert, steigt die Qualität systematischer Übersichtsarbeiten. Die Evidenzbasis für Entscheidungen behandelnder Ärzte und Patienten über die besten Behandlungsmöglichkeiten in bestimmten klinischen Situationen wird belastbarer.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Erst wenn anzunehmen ist, dass eine intendierte Studie (mit ihrem unvermeidbaren Risiko für die Probanden) einen individuellen oder sozialen Wert (social value; s. Kap. 1.1) erzielen kann, ist es sinnvoll, zu überprüfen, ob auch weitere ethische Bedingungen für die Zulässigkeit der Studie erfüllt werden [1]. Dabei ist es nicht notwendig, dass die Studie ein *positives* Ergebnis im Sinne eines Überlegenheitsnachweises für die zu untersuchende Intervention erzielt. Auch das *negative* bzw. enttäuschende Ergebnis einer Gleichwertigkeit oder Unterlegenheit bzw. der stärkeren Nebenwirkungen einer Intervention bedeutet einen sozialen Wert. Negative Ergebnisse sind relevant zur Weiterentwicklung neuer Interventionen und in der klinischen Entscheidungsfindung.

**Fehlleitung von Ethik-Kommissionen und Studienförderern.** Die Arbeit von Ethik-Kommissionen (bzw. die der Antragsteller) kann durch unzureichende Kenntnis bereits laufender oder sogar abgeschlossener aber noch nicht publizierter Studien fehlgeleitet werden. Ethik-Kommissionen können in diesen Fällen nicht erkennen, ob sie Forschungsanträgen ein positives Votum ausstellen, die in nicht sinnvoller Weise redundant sind. Durch entsprechende Fehlleitungen von Ethik-Kommissions-Voten würde der Probandenschutz unterminiert werden. Weiterhin führt die verzerrte Datenlage zur Fehlallokation von Förderressourcen. Neben Ethik-Kommissionen haben auch Forschungsförderer ein Interesse daran, nicht sinnvoll redundante Forschung zu vermeiden.

**Verbindung zur selektiven Publikation.** Weitere maßgebliche ethisch-pragmatische Begründungen für eine angemessene Studienregistrierung ergeben sich aus den verschiedenen ethisch problematischen Konsequenzen einer selektiven Publikation (z.B. die Ausnutzung von Studienteilnehmern, potenzielle Fehlentscheidungen von Ethik-Kommissionen und der potenzielle Vertrauensverlust in klinische Forschung) [2]. Diese Begründungen sind in Prüfpunkt 34 (PP 34) beschrieben. Es besteht ein internationaler Konsens, dass Studienregister gegenwärtig die beste Strategie darstellen, um der selektiven Publikation entgegenzutreten bzw. sie angemessen transparent zu machen [3; 4]. Empirische Evidenz für diese Überzeugung fehlt bislang. Es erscheint aber durchaus plausibel, dass die Hemmschwelle zur selektiven Publikation steigt, wenn erst einmal alle tatsächlich durchgeführten bzw. begonnenen klinischen Studien mit ihren initial in Studienprotokollen festgelegten Charakteristika in Studienregistern öffentlich zugänglich sind.

**Legitimation von Studienregistrierung als forschungsregulierende Maßnahme.** Bei forschungsregulierenden Maßnahmen sollte generell im Vorfeld geprüft werden, ob alternative, weniger „invasive" Maßnahmen zur Lösung des zugrunde liegenden Problems möglich sind. Nun haben Untersuchungen der letzten 10–20 Jahre immer wieder gezeigt, dass die Selbstverpflichtung zur Einhaltung von Good-clinical-practice-(GCP-)Standards [5]

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 20



weder in der Industrie- noch in der öffentlich geförderten klinischen Forschung ausreichend gegen selektives Publizieren wie auch gegen unzureichende Studienregistrierung geschützt hat [6].

**Kommentar:** Zwei internationale Umfragestudien unter hauptverantwortlichen Studiendurchführenden (principal investigators) kamen zu dem Ergebnis, dass einmal 76% und einmal 53% der Studienverantwortlichen nicht bereit waren, alle Informationen zu registrieren, die in ClinicalTrials.gov und dem WHO Netzwerk (ICTRP) vorgesehen sind [7; 8]. Vor dem Hintergrund des international vielfach beschriebenen Schadenpotenzials von selektiver Publikation und der hiervor schützenden Funktion von Studienregistern ist zu fragen, ob Prüfärzte/Studienverantwortliche durch Ethik-Kommissionen bzw. Fortbildungsmaßnahmen im weiteren Sinne stärker über die ethisch-pragmatische Relevanz von Studienregistern aufgeklärt werden müssen.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: EJ Emanuel et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Strech D, Zur Ethik einer restriktiven Regulierung der Studienregistrierung. Ethik Med (2011), 23, 177–189
3. Levin LA, Palmer JG, Institutional review boards should require clinical trial registration. Arch Intern Med (2007), 167, 1576–1580
4. De Angelis C et al., Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Ann Intern Med (2004), 141, 477–478
5. BMBF und DFG, Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien. http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/klin_stud/kl_stud_grunds_verantwortlichkeiten.pdf (26.01.2012)
6. Mathieu S et al., Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. JAMA (2009), 302, 977–984
7. Scherer M, Trelle S, Opinions on registering trial details: a survey of academic researchers. BMC Health Serv Res (2008), 8: 18
8. Reveiz L et al., Do trialists endorse clinical trial registration? Survey of a Pubmed sample. Trials (2007), 8, 30

**Praktische Hinweise**

- Der verschlüsselte Webserver EKService (https://www.ekservice.de/ekservice/) bietet Forschern eine Schnittstelle zur Antragsstellung von Forschungsprojekten bei den zuständigen Ethik-Kommissionen (Formulare FIB und Modul 2) und dem Deutschen Register Klinischer Studien. Über eine direkte Anbindung an das DRKS kann man das Studienvorhaben dort registrieren lassen (Stand 01/2012).
- Die Zeitschriften des ICMJE akzeptieren Registrierungen in den Registern: www.anzctr.org.au; www.clinicaltrials.gov; www.ISRCTN.org; http://www.umin.ac.jp/ctr/; www.trialregister.nl.
- Weiterhin wird die Registrierung in jedem Primärregister des ICTRP-Netzwerkes bei der WHO anerkannt (http://www.who.int/ictrp/about/details/en/index.html). (Stand: 01/2012)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 21



## Prüfpunkt 2: Studienleitung, prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen

- Namen, Anschriften
- Leiter der klinischen Prüfung, Hauptprüfer, Prüfer
- Qualifikation, Erfahrung

**Begriffserläuterungen**

Für Arzneimittel- sowie Medizinproduktestudien gilt nach § 4 Abs. 25 AMG bzw. § 3 Nr. 24 MPG:

„Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt."

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 2, Begriffsbestimmungen: „Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet der Begriff: […] f) ‚Prüfer' einen Arzt oder eine Person, die einen Beruf ausübt, der in den Mitgliedstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrunds und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist. Der Prüfer ist für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von einem Team vorgenommen, so ist der Prüfer der verantwortliche Leiter des Teams und kann als Hauptprüfer bezeichnet werden."

  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 3: „Für die medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf denselben ist ein angemessen qualifizierter Arzt oder gegebenenfalls ein angemessen qualifizierter Zahnarzt verantwortlich."

  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] d) die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter, […] f) die Qualität der Einrichtungen."

- **Richtlinie 2005/28/EG**

  Abschnitt 1, Gute Klinische Praxis, Artikel 2: „Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person muss durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgaben qualifiziert sein."

- **AMG**

  § 4 Abs. 25 (s.o. bei Definitionen)

  § 40 Abs. 1: „Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 22



des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG einzuhalten. […] Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 5. sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird und die Prüfung von einem Prüfer mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln geleitet wird, […] 9. für die medizinische Versorgung der betroffenen Person ein Arzt oder bei zahnmedizinischer Behandlung ein Zahnarzt verantwortlich ist."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 5. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der Hauptprüfer und des Leiters der klinischen Prüfung, 6. Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs rechtfertigen."

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 6. Lebensläufe oder andere geeignete Qualifikationsnachweise der Prüfer, […] 8. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen."

- **MPG**

  § 3 Nr. 24 (s.o. bei Definitionen)

  § 20 Abs. 1: „Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a genehmigt hat. […] Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 4. sie in einer geeigneten Einrichtung und von einem angemessen qualifizierten Prüfer durchgeführt und von einem entsprechend qualifizierten und spezialisierten Arzt, bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten auch von einem Zahnarzt, oder einer sonstigen entsprechend qualifizierten und befugten Person geleitet wird, die mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Medizinprodukten nachweisen können."

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: 1. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, bezogen auf die beantragte Prüfung, insbesondere zu der vorhandenen personellen, räumlichen, apparativen und notfallmedizinischen Ausstattung sowie gegebenenfalls zur räumlichen Anbindung an ein Krankenhaus mit Notfallversorgung, ferner Angaben zu den in der Prüfstelle bereits durchgeführten, laufenden und geplanten klinischen Studien unter Angabe des Anwendungsbereiches, 2. die Nachweise der Qualifikation der Prüfer gemäß § 9, 3. die Angaben zur notwendigen Quali-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 23



fikation von sonstigen Personen, die die zu prüfenden Medizinprodukte im Rahmen der klinischen Prüfung anwenden."

§ 5 Abs. 2: „Die zuständige Ethik-Kommission führt das Bewertungsverfahren durch. Multizentrische klinische Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, die im Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes von mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die zuständige Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Die Stellungnahmen müssen der zuständigen Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen."

§ 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 4. die Qualifikation der Prüfer sowie die Qualifikationsanforderungen an die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die die zu prüfenden Produkte anwenden, 5. die Nachweise über Kenntnisse des Prüfers im Zusammenhang mit bestehenden Normen und Prinzipien zu klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, […] 8. die Geeignetheit der Prüfeinrichtungen."

§ 9 Abs. 1: „Prüfer und Hauptprüfer müssen entsprechend qualifizierte Ärzte oder Ärztinnen, bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten entsprechend qualifizierte Zahnärzte oder Zahnärztinnen sein. Personen ohne ärztliche oder zahnärztliche Qualifikation dürfen als Prüfer oder Hauptprüfer tätig werden, sofern sie zur Ausübung eines Berufs berechtigt sind, der zu einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung qualifiziert. Der Nachweis der Qualifikation ist durch einen aktuellen Lebenslauf oder durch andere aussagefähige Dokumente zu erbringen."

§ 9 Abs. 2: „Die unter Absatz 1 genannten Personen müssen: 1. Erfahrungen im Anwendungsbereich des zu prüfenden Produktes besitzen sowie in dessen Gebrauch ausgebildet und eingewiesen sein, 2. mit den Grundzügen des Medizinprodukterechts, den rechtlichen und wissenschaftlichen Grundlagen von klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen sowie mit dem Prüfplan oder dem Evaluierungsplan und dem Handbuch des klinischen Prüfers vertraut sein und in die sich daraus ergebenden Pflichten eingewiesen worden sein."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)

  16.: „Medizinische Forschung am Menschen darf nur von Personen durchgeführt werden, die angemessen wissenschaftlich ausgebildet und qualifiziert sind. Forschung an Patienten oder gesunden Freiwilligen erfordert die Überwachung durch einen kompetenten und angemessen qualifizierten Arzt oder anderen Angehörigen eines Heilberufes."

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH E6 1997)

  4.1.1: „The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qua-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 24



lifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the independent ethics committee, and/or the regulatory authority(ies)."

- **International Ethical Guidelines for biomedical research involving human subjects** (CIOMS 2002) und **International Ethical Guidelines for epidemiological studies involving human subjects** (CIOMS 2009)
  Appendix 2 – Items to be included in a protocol: „[…] 8. A brief description of the site(s) where the research is to be conducted, including information about the adequacy of facilities for the safe and appropriate conduct of the research, and relevant demografic and epidemiological information about the country or region concerned; […]. 10. Names, addresses, institutional affiliations, qualifications and experience of the principal investigator and other investigators".
  Kommentar zu Guideline 1: „Investigators and sponsors must also ensure that all who participate in the conduct of the research are qualified by virtue of their education and experience to perform competently in their roles."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach dem AMG** (2010)
  Die Empfehlungen, die von der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen (STÄKO) und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern der Bundesärztekammer erarbeitet wurden, wurden am 13.06.2009 vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen sowie am 28.08.2009 vom Vorstand der Bundesärztekammer beschlossen. Sie sollen dazu beitragen, den bestmöglichen Schutz der betroffenen Personen (Studienteilnehmer) zu gewährleisten. Darüber hinaus sollen einheitliche Qualitätsstandards etabliert und die diesbezüglichen Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen harmonisiert werden. Insofern dient die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen auch dem Schutz der beteiligten Ärzte. Der Text der Empfehlungen ist publiziert im Deutschen Ärzteblatt 2010, 107, A48–A51 (online unter: http://ak-medethik-komm.de/documents/DAEB_Empfehlungen.pdf).
  Für die zustimmende Bewertung eines Prüfers sind „angemessene Nachweise" zu folgenden Aspekten vorzulegen: zur fachlichen Qualifikation (studienbezogen); zur Qualifikation als Prüfer (AMG/GCP-V/ICH-GCP) und zu finanziellen und vertraglichen Gesichtspunkten.
  Eine Prüfstelle kann zustimmend bewertet werden, wenn Angaben zu folgenden Aspekten vorliegen: angemessene Patientenzahl; angemessene Infrastruktur; ausreichend Personal.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 25



**Erkenntnislogische Begründung**
Zur Sicherung der Studienqualität sollte jede an der Durchführung einer klinischen Studie beteiligte Person durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe qualifiziert sein. Vergleichbares gilt für die räumliche und apparative Ausstattung der Prüfstelle bzw. des Studienzentrums.

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Die Qualifikation des Prüfers wird neben ihrer juristischen Verbindlichkeit (s.o.) auch aus ethischen Gründen eingefordert. Sie ergibt sich zum einen individualethisch aus der Verantwortung für das Wohlergehen der Studienteilnehmenden bzw. Patientinnen und Patienten, zum anderen sozialethisch und wissenschaftsethisch aus der Verantwortung, eine methodisch gute und wissenschaftlich sinnvolle Studie zu gewährleisten, d.h., einen sozialen Wert (s. 1.1) mit der Studie zu realisieren (z.B. Verbesserung der Gesundheitsversorgung) und das Vertrauen der Gesellschaft in die wissenschaftliche Forschung nicht zu missbrauchen.

**Kommentar:** Die Forderung nach einer spezifischen Qualifikation für die jeweilige klinische Anwendung und die Forderung der Deklaration von Helsinki, dass eine klinische Studie von einem „kompetenten und angemessen qualifizierten Arzt oder anderen Angehörigen eines Heilberufes" überwacht (Supervision) wird, ist nicht unkontrovers – so haben Pflegewissenschaftler, Grundlagenforscherinnen und Bioethiker eingewendet, dass nicht einzusehen ist, warum zwingend eine ärztliche Person die Position der Supervision einnehmen muss, anstatt z.B. nur assistierend tätig zu sein [1, 146]. Kontrovers zu diskutieren ist zudem, wenn Forschungsprojekte mit Menschen (z.B. in der Psychologie, Sport- oder Ernährungswissenschaft), die nicht durch eine kompetente Ethik-Kommission begutachtet werden, nicht leitend von einer ärztlichen Person durchgeführt werden. Anders als z.B. in den USA gibt es für Deutschland hierzu bislang keine einheitliche Regelung.

**Referenzen**
1. Ashcroft RE (2008) The Declaration of Helsinki. In Emanuel EJ et al., (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 141–148. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**
Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommmission hat ebenso wie die STÄKO eine Arbeitsgruppe zu Inhalten von Prüfarztkursen eingerichtet. Ein mögliches Curriculum für den Basiskurs für Anfänger wurde auf der Jahrestagung 2010 vorgestellt. Seine Lernziele umfassen ethisch angemessenes Handeln, rechtlich angemessenes Handeln und organisatorisch angemessenes Planen und Durchführen einer klinischen Prüfung.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 26



## Prüfpunkt 3: Sponsor

- Identifizierung, Details, Rechtsstellung
- Rechte/Pflichten
- Regelung von Verantwortlichkeiten, Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle

**Begriffserläuterungen**

**Sponsor:**

- „Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt" (§ 4 Abs. 24 AMG).
- „Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen oder einer Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika übernimmt" (§ 3 Nr. 23 MPG).

**Kommentar:** Diese Definition ist nicht ausschließlich auf den klassischen industriellen Sponsor bezogen, auch wenn insbesondere Arzneimittelstudien meist von der pharmazeutischen Industrie veranlasst und finanziert sind. Studien, die von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen veranlasst und von öffentlichen Geldgebern oder Stiftungen gefördert werden, werden als Investigator Initiated Trial (IIT) bezeichnet. Solche nicht kommerzielle klinische Prüfungen werden von universitären Einrichtungen, nicht universitären Kliniken oder anderen primär nicht kommerziellen Forschungseinrichtungen veranlasst. Hier liegt die Sponsorenschaft mit ihren Pflichten bei der Studienleitung bzw. der Institution, der sie angehört.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 2, Begriffsbestimmungen: „Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet der Begriff: […] e) „Sponsor" Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt."
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] j) […] die einschlägigen Elemente jedes zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrags."
- **Richtlinie 2005/28/EG**
  Abschnitt 3 Artikel 7 Abs. 1: „Ein Sponsor kann seine prüfungsbezogenen Verantwortlichkeiten ganz oder teilweise an eine Einzelperson, ein Unternehmen, eine Institution oder eine Einrichtung delegieren. Dem Sponsor obliegt jedoch nach wie vor die Verantwortung dafür sicherzustellen, dass sowohl die Durchführung der Prüfungen als auch die aus diesen Prüfungen hervorgehenden abschließenden Daten den Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG sowie der vorliegenden Richtlinie entsprechen."
  Artikel 7 Abs. 2: „Prüfer und Sponsor können identisch sein."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 27



- **AMG**
  § 4 Abs. 24 (s.o. bei Definitionen)
  § 40 Abs. 1: „Der Sponsor, der Prüfer und alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen haben bei der Durchführung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG einzuhalten. […] Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 1. ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 4. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters."
- **MPG**
  § 3 Nr. 23 (s.o. bei Definitionen)
  § 20 Abs. 1: „Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a genehmigt hat. […] Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 1a. ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 2 „Dem Antrag […] sind der vom Prüfer oder Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung oder vom Leiter der Leistungsbewertungsprüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnete Prüfplan oder bei Leistungsbewertungsprüfungen der Evaluierungsplan sowie das Handbuch des klinischen Prüfers beizufügen. Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag […] beizufügen: […] 9. eine Vollmacht für den vom Sponsor bestellten Vertreter nach § 20 Abs. 1 S. 4 Nr. 1a MPG."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK) 14.: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden. […] Das Protokoll sollte Informationen über Finanzierung, Sponsoren, […] enthalten […]."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Kommentar zu Guideline 1: „[…] investigators and sponsors must ensure that proposed studies involving human subjects conform to generally accepted scientific principles and are based on adequate knowledge of the pertinent scientific literature."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 28



Guideline 3: „An external sponsoring organization and individual investigators should submit the research protocol for ethical and scientific review in the country of the sponsoring organization, and the ethical standards applied should be no less stringent than they would be for research carried out in that country. The health authorities of the host country, as well as a national or local ethical review committee, should ensure that the proposed research is responsive to the health needs and priorities of the host country and meets the requisite ethical standards."

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6, 1997)
  In Kapitel 5 werden 23 Verantwortlichkeiten des Sponsors ausgeführt. Die Überschriften der Absätze lauten: Quality Assurance and Quality Control; Contract Research Organization; Medical Expertise; Trial Design; Trial Management, Data Handling and Record Keeping; Investigator Selection; Allocation of Responsibilities; Compensation to Subjects and Investigators; Financing; Notification/Submission to Regulatory Authority; Confirmation of Review by IRB/IEC; Information on Investigational Products; Manufacturing, Packaging, Labelling and Coding Investigational Products; Supplying and Handling Investigational Products; Record Access; Safety Information; Adverse Drug Reaction Reporting; Monitoring; Audit; Noncompliance; Premature Termination or Suspension of a Trial; Clinical Trial/Study Report; Multicentre Trials.

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien** (DFG/BMBF 25.05.2011)
  „[…] Dabei trägt der industrielle Sponsor nach ICH GCP die Verantwortung für die Initiierung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Studie. Bei Studien, die von Wissenschaftlern veranlasst werden und von öffentlichen Geldgebern oder Stiftungen gefördert werden, existiert der klassische industrielle Sponsor nicht. Um dennoch die Standards von ICH GCP wahren zu können, ist eine Anpassung der Verantwortlichkeiten der an einer klinischen Studie Beteiligten erforderlich." […] „Die Bewilligung von Mitteln wird daher daran geknüpft, dass die Medizinische Einrichtung am Standort des Studienleiters die Verantwortung, Funktionen und Pflichten des Sponsors gemäß Kapitel 5 ICH-GCP voll inhaltlich wahrnimmt, […]"

**Erkenntnislogische Begründung**

In allen Stufen einer Studie kann es durch den Sponsor und seine Interessen zum Auftreten eines Bias kommen, der sich bei größtmöglicher Transparenz hinsichtlich des Sponsors einer Studie besser abschätzen lässt (vgl. PP 4 Studienfinanzierung).

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Identifizierung des Sponsors, die Festlegung seiner Rechte und Pflichten sowie die Regelung von Verantwortlichkeiten tangieren verschiedene ethische Aspekte: Zum einen dienen die Informationen der Transparenz, die nicht nur erkenntnislogisch von Bedeutung ist; so kann sichergestellt werden, dass die zugelassenen Sponsoren auch in der Lage sind, die Studie finanziell, organisatorisch und wissenschaftlich korrekt zu ermöglichen (s.o., CIOMS

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 29



2002, Kommentar zu Guideline 1). Zum anderen klären sie Verantwortlichkeiten (wer ist in welchem Fall für was verantwortlich?) und geben Orientierung (Rechte, Pflichten); dies betrifft auch Verantwortlichkeiten, die sich auf die Vermeidung bzw. die Dokumentation von Schäden beziehen und insofern auch für das Wohlergehen der Studienteilnehmenden bzw. Patientinnen und Patienten relevant sind. Eine klar festgelegte Aufgabenverteilung vermehrt die Aussicht auf Erfolg und trägt damit zur Legitimität der Studie im Ganzen bei.

**Kommentar:** Besondere Aufmerksamkeit ist von der Ethik-Kommission gefordert, wenn es um extern gesponserte Forschung in einem Gastland geht. Die ethischen Standards sollten genauso streng betrachtet werden, wie wenn die Forschung im Heimatland des Sponsors durchgeführt werden würde, während zugleich darauf geachtet werden muss, dass die Forschung die gesundheitlichen Bedürfnisse des Gastlandes berücksichtigt (s.o., CIOMS 2002, Guideline 3) sowie auf die kulturellen Rahmenbedingungen Rücksicht nimmt [1, 125] (s. auch PP 15). Auf ein mögliches Risiko der Ausnutzung der Situation der (potenziellen) Studienteilnehmenden im Gastland [1, 125; 2] durch den Sponsor sollte die Ethik-Kommission besonderes Augenmerk legen (s. PP 11, 22).

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Meltzer LA, Childress JF (2008) What Is Fair Participant SelectionIn: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 377–385. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sowie bei klinischen Studien mit Menschen, die durch öffentliche Organisationen wie DFG, BMBF/DLR u.a. gefördert und von universitären Forschern geleitet werden, übernehmen in der Regel die Universitäten die Funktion des Sponsors, wenn kein Dritter Sponsor ist. Das BMBF verpflichtet z.B. in einer Sponsorerklärung den Sponsor auf die Einhaltung der in der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) niedergelegten Grundsätze.

## Prüfpunkt 4: Studienfinanzierung

- Spezifiziert?
- Für Studiendurchführung ausreichend?

**Begriffserläuterungen**

Zu den Aspekten der Studienfinanzierung zählen neben der finanziellen Entschädigung von Studienleitung, Studiendurchführenden und Studienteilnehmenden Aufwendungen für studienbedingte Untersuchungen, sofern sie über die klinische Versorgungsroutine hinausgehen (z.B. zusätzliche Blutabnahmen, MRT-Untersuchung) und für Studienmaterialien (z.B. Fragebögen, Reagenzien).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 30



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] j) die Beträge und die Modalitäten für die etwaige Vergütung oder Entschädigung für Prüfer und Prüfungsteilnehmer und die einschlägigen Elemente jedes zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrags."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 9. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge einschließlich Angaben zur Vergütung und Finanzierung."
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 15. wie Prüfer und Probanden entschädigt werden sollen."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14.: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden. […] Das Protokoll sollte Informationen über Finanzierung […] enthalten, […]."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 41. The source and amount of funding of the research: the organization that is sponsoring the research and a detailed account of the sponsor's financial commitments to the research institution, the investigators, the research subjects, and, when relevant, the community".
- **Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6, 1997)**
  5.9: „Financing: The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

Keine identifiziert.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 31



**Erkenntnislogische Begründung**

Eine ausreichende Studienfinanzierung sichert eine ordnungsgemäße Studiendurchführung und ermöglicht es dadurch, belastbare wissenschaftliche Ergebnisse zu erzielen.

Für Arzneimittelstudien lassen zahlreiche Analysen vermuten, dass die Finanzierung durch ein pharmazeutisches Unternehmen Einfluss auf verschiedene Bereiche im Studienablauf nehmen kann (vgl. [1; 2] sowie PP 6). Angaben zur Studienfinanzierung können helfen, solchen möglichen Verzerrungen vorzubeugen bzw. sie im Nachhinein abzuschätzen.

**Referenzen**

1. Sismondo S, Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. Contemp Clin Trials (2008), 29, 109–113
2. Schott G et al., Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen – Teil 1 und Teil 2: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität. Dtsch Arztebl Int (2010), 107, 279–285 (Teil 1) sowie 107, 295–301 (Teil 2)

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Aus ethischer Perspektive wird die Studienfinanzierung zum einen in Hinsicht auf mögliche (finanzielle) Interessenkonflikte und den Umgang mit diesen relevant (s. PP 6). Aufgrund des sozialen Wertes, den eine Studie erfüllen sollte (zur Definition s. PP 1) und aufgrund der Forderung nach wissenschaftlicher Validität [1] betrifft die Finanzierung einer Studie auch die Ermöglichung der regelgerechten Durchführung derselben und die Sicherung des sozialen Wertes; diese Aspekte umfassen die Erfolgsaussicht und damit die Legitimität der Studie im Ganzen.

**Kommentar**: Insbesondere bei solchen Studien, bei denen Schwierigkeiten in der Teilnehmerrekrutierung abzusehen sind (z.B. bei seltenen Erkrankungen), sollte die Finanzierung (bzw. das jeweilige Finanzierungsmodell) diese Schwierigkeiten angemessen berücksichtigen. Ein angemessenes Finanzierungsmodell könnte helfen, das Risiko von (unethischen) Studienabbrüchen zu minimieren.

Zudem sind auf individualethischer Ebene die Interessen der beteiligten Prüferinnen und Prüfer und der Studienteilnehmenden zu bedenken. Die Prüfenden setzen Arbeitsstunden ein und sind in der Regel von bezahlter Arbeit abhängig; Studienteilnehmende stimmen der Teilnahme zu einer Studie zu, im Vertrauen, dass diese sauber durchgeführt wird und (wissenschaftlichen, gesundheitlichen) Nutzen generiert. Die gesicherte Finanzierung einer Studie gewährleistet sowohl die (finanzielle) Sicherheit der Prüfenden wie auch eine Bestätigung des Vertrauens der Studienteilnehmenden in die Durchführung und den Ausgang der Studie.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 32



**Praktische Hinweise**
Die vom AK Ethik vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für sonstige Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 24 nach der Finanzierung des Studienvorhabens. Anzugeben ist, „wer die Gesamtfinanzierung der klinischen Prüfung – Prüfmedikation, Vergleichsmedikation, studienbedingte Maßnahmen – sicherstellt." Zur Wahl stehen vier Finanzierungsquellen: i. Kommerziell (Pharma, Med.-Tech. Industr. u.a.), ii. Öffentliche Förderinstitutionen (aus Steuermitteln getragene Institutionen wie DFG, BMBF u.a.), iii. Private Gelder (Stiftungen, Stud. Gesellschaften etc.) und iv. Haushaltsmittel, keine fremden Finanzmittel (Budget des Studienleiters/Antragstellers). Die Summe der Förderung ist anzugeben.

## Prüfpunkt 5: Studiendurchführung

- Mono- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren?
- Identifizierung des Antragstellers, Projektleitung?
- In einem Studienprotokoll bzw. Prüfplan dargelegt?
- Rolle der Ethik-Kommission (federführend, beteiligt, Zweitvotum)?

**Begriffserläuterungen**
**Multizentrische klinische Prüfung**: „eine nach einem einzigen Prüfplan durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei die Prüfstellen sich in einem einzigen Mitgliedstaat, in mehreren Mitgliedstaaten und/oder in Mitgliedstaaten und Drittländern befinden können." (Artikel 2b), EG-Richtlinie 2001/20/EG)
**Studienprotokoll/Prüfplan**: Eine detaillierte Beschreibung des Studienvorhabens legt Durchführung und Auswertung fest, benennt alle Arbeitsschritte der Studie, dient als Fahrplan und Handbuch der Studie, unterstützt die Qualitätssicherung und beschreibt die Arbeitsweise der Studie.
Wird eine klinische Prüfung nach AMG oder eine klinische Prüfung bzw. Leistungsbewertungsprüfung nach MPG als multizentrische Prüfung an mehr als einer Prüfstelle durchgeführt, so wird zwischen der für den Hauptprüfer bzw. Leiter der klinischen Prüfung (LKP) zuständigen *federführenden* (nach MPG zuständigen) Ethik-Kommission und den weiteren nach Landesrecht für einen Prüfer am lokalen Prüfzentrum zuständigen *beteiligten* Ethik-Kommissionen unterschieden.
**Zweitvotum**: Für ein multizentrisches Studienvorhaben (Nicht-AMG und Nicht-MPG) liegt bereits ein positives Votum einer anderen öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission vor. Der Antragsteller will seiner Beratungspflicht nach § 15 der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte nachkommen. Die für ihn zuständige Ethik-Kommission erteilt in diesem Fall ein sogenanntes Zweitvotum.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 33



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 18. bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen."
  § 8 Abs. 5: „Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen."
- **MPKP-Verordnung**
  § 5 Abs. 2: „Die zuständige Ethik-Kommission führt das Bewertungsverfahren durch. Multizentrische klinische Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, die im Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes von mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die zuständige Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Die Stellungnahmen müssen der zuständigen Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen. Darüber hinausgehende Anmerkungen einer beteiligten Ethik-Kommission müssen von der zuständigen Ethik-Kommission dokumentiert werden und können in deren abschließende Bewertung aufgenommen werden."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14.: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden […]"
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1997)
  5.23: „For multicentre trials, the sponsor should ensure that: 5.23.1 All investigators conduct the trial in strict compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies), and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC. […] 5.23.3 The responsibilities of coordinating investigator(s) and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial. 5.23.4 All investigators are given instructions on following the protocol, […]."
  Im 6. Kapitel sind die Inhalte eines Studienprotokolls beschrieben:
  6: „The contents of a trial protocol should generally include the following topics. 6.1 general information […] 6.1.5 Name and title of the investigator(s) who is (are) responsible for conducting the trial, and the address and telephone number(s) of the trial site(s). 6.1.6 Name, title, address, and telephone number(s) of the qualified physician (or dentist, if applicable), who is responsible for all trial-site related medical (or dental) decisions (if other than investigator). 6.1.7 Name(s) and address(es) of the cli-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 34



nical laboratory(ies) and other medical and/or technical department(s) and/or institutions involved in the trial. […]

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**
Keine identifiziert.

**Erkenntnislogische Begründung**
Die schriftliche Ausarbeitung eines detaillierten Studienplans gehört zu den Grundprinzipien der Guten Klinischen Forschungspraxis und unterstützt die wissenschaftliche Durchführung des Studienvorhabens.
Multizentrische Studien können es erleichtern, eine ausreichende Anzahl von Studienteilnehmern zu rekrutieren sowie die erzielten Studienresultate zu verallgemeinern. Ein möglicher Zentrumseffekt lässt sich bei der Beurteilung der Wirksamkeit mithilfe statistischer Modelle berücksichtigen.
**Mitberatung:** Im Falle einer multizentrischen Arzneimittel- oder Medizinprodukteprüfung haben die lokalen (beteiligten) Ethik-Kommissionen die Aufgabe, innerhalb von 30 Tagen der federführenden (zuständigen) Ethik-Kommission eine Stellungnahme zur Qualifikation der Prüfer sowie zur Geeignetheit der Prüfstelle zukommen zu lassen. Es ist wünschenswert, dass sich im Falle von multizentrischen Studien auch die beteiligten Ethik-Kommissionen einen Eindruck vom Studienprotokoll verschaffen. Ein solches „Mehraugenprinzip" trägt zur Qualitätssicherung bei.

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Die Identifizierung des Antragstellers dient der Transparenz und Überprüfbarkeit klinischer Studien und reiht sich mit dieser Forderung und ihrer ethisch-pragmatischen Begründung bei den Prüfpunkten 2, 3 und 4 ein. Besonderheiten auf ethischer Ebene sind bei multizentrischen Studien (mehrere Prüfstellen bzw. Ethik-Kommissionen) zu beachten. Hier ist es geboten, dass die federführende Ethik-Kommission die Stellungnahmen der anderen, lokalen Ethik-Kommissionen mit berücksichtigt und v.a. deren Abwägung von Schadens- und Nutzenpotenzialen (s. auch PP 15) nachvollzieht. So kann überprüft werden, ob die Einschätzungen von Schadens- und Nutzenpotenzialen vergleichbar vorgenommen worden sind (s. u.a. [1, 516]. Bei unangemessenen Abweichungen sollte die federführende Ethik-Kommission ihre eigene Einschätzung nochmals überprüfen; dies ist in Hinblick auf das Wohlergehen der Studienteilnehmer und Patienten sowie in Hinblick auf den intendierten sozialen Wert der Studie ethisch geboten.
Zudem gilt es, die spezifische Qualifikation der einzelnen Prüfstellen und Prüfenden vor Ort zu überprüfen (s. auch PP 2). Auch diese Forderung folgt aus dem Prinzip, möglichen Schaden von Studienteilnehmenden und Patientinnen und Patienten abzuwenden.

**Referenzen**
1. King NMP, Churchill LR (2008) Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 514–526. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 35



**Praktische Hinweise**

- Die WHO bietet einen Guide for writing a Research Protocol for research involving human participation an. Hier findet man ein gut erläutertes Grundgerüst für den Aufbau eines Studienprotokolls (Recommended format for a Research Protocol) [1]
- Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen unterstreicht die Bedeutung der lokalen Ethik-Kommissionen bei Multicenterstudien. Er setzt sich dafür ein, dass die gesetzlich vorgeschriebene „einzige Stellungnahme" unter Beteiligung der lokal zuständigen Ethik-Kommissionen erstellt werden. Die Komplexität der Multicenterstudien erfordere das Prinzip der Mehrfachbefassung [2].

**Referenzen**

1. WHO, Recommended format for a Research Protocol. http://www.who.int/rpc/research_ethics/format_rp/en/index.html (26.01.2012)
2. Korzilius H, 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz: mehr oder weniger Ethik? Dtsch Ärztebl (2004), 101, A-309/B-263/C-255

## Prüfpunkt 6: Interessenkonflikte

- Wahrscheinlichkeit unangemessener Beeinflussung?
- Schweregrad des möglichen Schadens?
- Umgang mit Interessenkonflikten (Offenlegung, Management, Ausschluss)?

**Begriffserläuterungen**

**Interessenkonflikt:** „A conflict of interest is a set of circumstances that are reasonably believed to create a substantial risk that professional judgment of a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest" [1]. Textnahe Übersetzung: „Ein Interessenkonflikt besteht aus verschiedenen Umständen, von denen insgesamt ein bedeutsames Risiko ausgeht, dass Sekundärinteressen das professionelle Urteilsvermögen im Verhältnis zu Primärinteressen unangemessen beeinflussen." [2]

Sekundärinteressen „[…] bestehen u.a. in dem Wunsch nach Karriere, Prestige und Anerkennung, dem begünstigen von nahestehenden Personen, die besondere Unterstützung der eigenen Studierenden und Mitarbeiter, und nicht zuletzt in der Aussicht auf finanziellen Vorteil." [2]

Seit relativ kurzer Zeit wird ein „intellektueller Interessenkonflikt" diskutiert („intellectual conflict of interest"). Guyatt et al. definieren ihn als „academic activities that create the potential to a specific point of view that could unduly affect an individual's judgment about a specific [guideline] recommendation." [3]

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Thompson DF (2008) The Concept of Conflict of Interest. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 758–766; 763–764. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 36



2. Strech D et al. (2010) Interessenkonfliktregulierung: Internationale Entwicklung und offene Fragen. Ein Diskussionspapier. DNEbM. http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/images/interessenkonfliktregulierung-2011.pdf (26.01.2012)
3. Guyatt et al., The vexing problem of guidelines and conflict of interests: a potential solution. Ann Intern Med (2010), 152; 738–741

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] j) die Beträge und die Modalitäten für die etwaige Vergütung oder Entschädigung für Prüfer […] und die einschlägigen Elemente jedes zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrags."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen […] 7. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer in Zusammenhang mit den Prüfpräparaten."
- **MPKP-Verordnung**
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden […]. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 15. wie Prüfer und Probanden entschädigt werden sollen."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden. […] Das Protokoll sollte Informationen über Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, andere mögliche Interessenkonflikte […] enthalten […]."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Kommentar zu Guideline 2: „[…] Investigators must also disclose potential or apparent conflicts of interest on their part to the ethical review committee or to other institutional committees designed to evaluate and manage such conflicts. Ethical review committees should therefore ensure that these conditions are met."
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol (or associated documents) for biomedical research involving human subjects: „[…] 42. The arrangements for dealing with financial or other conflicts of interest that might affect the judgement of investigators or other research personnel: informing the institutional conflict-of-interest committee of such conflicts of interest; the communication by that committee of the pertinent details of the information to the ethical review committee; and the transmission by that committee to the research subjects of the parts of the information that it decides should be passed on to them."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 37



- **Medical Professionalism in the new Millenium: A Physician's Charter** (2002, ABIM/ACP–ASIM Foundation & European Federation of Internal Medicine [1], deutsche Übersetzung nach [2])
  „Verpflichtung zum angemessenen Verhalten bei Interessenkonflikten: Ärzte und deren Organisationen haben viele Gelegenheiten, durch Erzielung privaten Gewinns oder persönlicher Vorteile ihre ethische Verantwortung zu kompromittieren. Solche Kompromittierungen sind besonders bedrohlich bei persönlicher oder institutioneller Verflechtung mit einer gewinnorientierten Industrie, seien es Medizingeräte-Hersteller, Versicherungen oder die Pharmaindustrie. Ärzte haben die Verpflichtung, Interessenkonflikte, die im Laufe ihres Berufslebens und sonstiger Aktivitäten auftreten, zu erkennen, diese gegenüber der Öffentlichkeit kundzutun und in angemessener Weise beizulegen. Verbindungen zwischen der Industrie und ärztlichen Führungskräften (opinion leader) müssen bekannt gemacht werden, insbesondere wenn Letztere die Kriterien für klinische Prüfungen und deren Publikationen festlegen, wenn sie Editorials oder Leitlinien verfassen oder als Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften fungieren."

**Referenzen**

1. Medical Professionalism Project, Charter on medical professionalism. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. Lancet (2002), 359, 520–522
2. Köbberling J, Die Charta zur ärztlichen Berufsethik. Z ärztl Fortbild Qualsich (ZaeFQ) (2003) 97, 76–79

- **Guide for Research Ethics Committee Members** (Europarat CDBI 2011)
  6.C.21: „Circumstances that might lead to conflict of interest affecting the independent judgement of researchers: The judgement of a researcher concerning the research must not be influenced by financial, personal, academic, political, or other interests at any stage. In the application the researcher should therefore set out any circumstances that might lead to a conflict of interest. The REC should also be made aware of any potentially conflicting role if a clinician is involved both in the research and in the clinical care of the participants. For example, to choose a patient's treatment or to alter it for the purpose of enhancing enrolment in a research project would be ethically unacceptable. If the roles cannot be separated, the REC may wish to ask for additional safeguards to be put in place, especially with respect to obtaining participants' informed consent."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften** (verabschiedet am 23.04.2010)
  „Interessenkonflikte sind nach vier grundsätzlichen Prinzipien offenzulegen: – Trennungsprinzip: Entgeltliche oder unentgeltliche Zuwendungen müssen unabhängig von Entscheidungen bzw. Geschäften sein. – Transparenzprinzip: Jede entgeltliche oder unentgeltliche Zuwendung muss offengelegt werden. Alle Leistungen an eine medizinische Einrichtung, an einen Arzt oder an einen anderen Mitarbeiter im Gesundheitswesen müssen dem Arbeitgeber mitgeteilt, schriftlich fixiert und genehmigt werden. – Äquivalenzprinzip: Leistung und Gegenleistung müssen in einem angemes-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 38



senen Verhältnis stehen. – Dokumentationsprinzip: Alle Leistungen müssen schriftlich festgehalten werden. In den schriftlichen Vereinbarungen wird detailliert festgelegt, welcher Art etwa die Zuwendung ist, welchen Zweck sie hat und welche Leistungen konkret erbracht werden." [1]

**Referenzen**

1. AWMF (2010) Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf (26.01.2012)

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Offenlegung von Interessenkonflikten sowie anschließende Strategien zur Regulierung der offen gelegten Interessenkonflikte sollen dabei helfen, das Risiko für systematische Verzerrungen (Bias) in der professionellen Urteilsfindung zu reduzieren. Eine solche Urteilsfindung wäre z.B. verzerrt, wenn die Befolgung von Primärinteressen der Forscher (wie z.B. Probandenschutz, Validität der Studie, objektive Ergebnisauswertung) nicht optimal verläuft, aufgrund einer unangemessenen Beeinträchtigung durch Sekundärinteressen (wie z.B. finanzielle Beziehungen, Karriere, bevorzugte Unterstützung der eigenen Mitarbeiter oder nahestehender Kollegen). Interessenkonflikte im Sinne dieses Bias-Risikos sind möglich bei der **Wahl des Forschungsproblems**, beim **Studiendesign**, bei der **Datenanalyse und Dateninterpretation**, und der **Präsentation und Veröffentlichung der Daten** [1; 2; 3].

**Referenzen**

1. Klemperer D, Interessenkonflikte: Gefahr für das ärztliche Urteilsvermögen. Dtsch Ärztebl (2008), 105, A2098–A2100
2. Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP (2008) Empirical data on conflicts of interest. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 767–779. Oxford University Press, Oxford, New York
3. IOM (2009) Conflicts of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, Institute of Medicine (IOM), Washington D.C.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

**Minimierung von systematischen Verzerrungen (bias).** Entsprechende Verzerrungspotenziale durch Interessenkonflikte gewinnen ihre ethisch-pragmatische Bedeutung in vielerlei Hinsicht. Neben forschungsethischen Problemen wie etwa der Beeinträchtigung des Probandenschutzes können sich entsprechende Verzerrungen auch negativ auf die objektive Ergebnisauswertung und -publikation auswirken [1; 2]. Diese Effekte haben dann wiederum Konsequenzen für viele weitere Entscheidungen im Kontext medizinischer Forschung, Versorgung und Finanzierung (s. auch PP 34).

**Glaubwürdigkeit und Vertrauen in klinische Forschung als Basis für Forschungsfreiheit.** Neben der Vermeidung/Verminderung systematischer Verzerrungen sollen die Offenlegung und Regulierung von Interessenkonflikten die wissenschaftliche Glaubwürdigkeit (wis-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 39



senschafts*intern*) wie auch die soziale Glaubwürdigkeit (wissenschafts*extern*) von Forschung erhöhen. Hier spielt zum einen die **wissenschaftliche Integrität** bzw. das wissenschaftliche Ethos als Teil formeller und v.a. informeller institutioneller Imperative eine wesentliche Begründungsrolle [3]. Entsprechend der oben verwendeten Definition (Interessenkonflikt als Quelle für ein Bias-Risiko) verletzen Interessenkonflikte das wissenschaftliche Ethos nicht per se. Aber die Wissenschaft ist zur Wahrheit bezüglich ihrer Interessenkonflikte (Offenlegung, disclosure) und, bei Bedarf, zu entsprechenden Regulierungen aufgerufen: „Wissenschaftliche Arbeit beruht auf Grundprinzipien […]. Allen voran steht die Ehrlichkeit gegenüber sich selbst und anderen. Sie ist zugleich ethische Norm und Grundlage der von Disziplin zu Disziplin verschiedenen Regeln wissenschaftlicher Professionalität." [4]; „Der Wille zur Wahrhaftigkeit ist in der wissenschaftlichen Forschung unverzichtbar. Er ist die Grundlage für jede wissenschaftliche Tätigkeit. Er ist zudem Voraussetzung für die Glaubwürdigkeit der Wissenschaft und begründet den Anspruch auf Forschungsfreiheit." [5]

**Forschungsfreiheit.** Der Einwand, eine Regulierung von Interessenkonflikten (wie finanzielle Beziehungen zwischen Industrie und Forschung) beeinträchtige die Forschungsfreiheit, ist unplausibel. Forschungsfreiheit soll der Wissenschaft den Schutz der freien Ausübung ihrer Tätigkeit garantieren und sie somit gerade vor bedenklichen Interessenkonflikten schützen (d.h.: Schutz des wissenschaftlichen Systems vor interessenbezogener Beeinflussung durch andere gesellschaftliche Teilsysteme, z.B. Politik oder Wirtschaft). Interessenkonflikte selber herbeizuführen, kann dann aber kein Teil der Forschungsfreiheit sein. Darüber hinaus darf eine Berufung auf die Forschungsfreiheit nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Handlungen einzelner (meist entscheidungstragender) Forscher oder Institutionen in wesentlicher Hinsicht die Unabhängigkeit oder Freiheit von Forschungskollegen (mit-) beeinträchtigen können [6, 763–764].

**Informierte Einwilligung (Informed consent).** Aus der Perspektive der direkt betroffenen Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen stellen Interessenkonflikte v.a. deshalb ein Problem dar, weil sie Sponsoren oder Prüfärzteschaft veranlassen könnten, ein höheres Maß an Risiken für die Studienteilnehmenden hinzunehmen. Es gibt gegenwärtig kaum empirische Studien, die solche Zusammenhänge systematisch überprüft haben; wohl gibt es aber dokumentierte Einzelfälle, in denen es zu solchen Beeinträchtigungen gekommen ist [1, 773]. Am bekanntesten dürfte diesbezüglich der „Jesse Gelsinger Case" sein [7]. Die Ethik-Kommission hat daher zu prüfen, ob im Rahmen einer Studie Bedingungen gegeben sind, die zu einem Interessenkonflikt führen bzw. ein (ausgewiesener) Interessenkonflikt bedenklich ist. In einem solchen Fall ergeben sich zwei Möglichkeiten für die Ethik-Kommission. Zum einen kann sie unter Bezugnahme auf zwei grundsätzliche Evaluationskriterien von Interessenkonflikten (Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Beeinträchtigungen und deren Schweregrad) der Durchführung der Studie unter den gegebenen Bedingungen die Zustimmung versagen (wenn rechtlich möglich) oder zumindest ihre Bedenken explizit äußern oder über andere Weise angemessene Maßnahmen im Sinne des Probandenschutzes ergreifen [2]. Zum anderen kann sie ein Management der offengelegten Interessenkonflikte fordern bzw. explizit vorgeben [2].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 40



**Kommentar:** Verschiedene Maßnahmen zum Management von Interessenkonflikten werden gegenwärtig (vorrangig im angloamerikanischen Raum) diskutiert [2]. Hierzu gehört die Offenlegung von Interessenkonflikten im Rahmen der informierten Einwilligung. Empirische Studien zeigen diesbezüglich jedoch auch z.T. paradoxe Effekte bei den Probanden/Patienten [8]. Eine weitere Maßnahme ist das Einsetzen von consent monitors (s. PP 21). Beide Maßnahmen sollten auch für den deutschsprachigen Raum in ihrer Umsetzbarkeit diskutiert und hinsichtlich ihrer erwünschten und unerwünschten Effekten evaluiert werden.

**Kommentar:** Problematischer ist der Umgang mit möglichen intellektuellen Interessenkonflikten (intellectual conflicts of interest). Anstelle von finanziellen Sekundärinteressen stellen hierbei Sekundärinteressen wie bspw. persönlicher Reputationsgewinn oder Zugehörigkeit zu einer bestimmten Institution oder zu einem Berufs-/Fachverband eine Quelle für die potenzielle unangemessene Beeinflussung der Primärinteressen der Forschung dar [6, 760]. Während die oben genannten Management-Strategien v.a. bei finanziellen Interessenkonflikten greifen können, müssen Beeinflussungen, die sich durch intellektuelle Interessenkonflikte ergeben können (z.B. methodische Qualität teilweise zu opfern zugunsten einer beschleunigten Publikation aufgrund von Publish-or-perish-Strukturen), voraussichtlich mit anderen Strategien angegangen werden: Relevant wären hier in einem ersten (nicht invasiven) Schritt evtl. spezifischere Kodizes oder die stärkere Berücksichtigung von möglichen Interessenkonflikten nicht finanzieller Natur bereits in der Lehre/Weiterbildung von forschenden Personen.

**Laien- und Patientenvertretung (patient advocacy).** Eine weitere Strategie kann die Einbindung von Vertretern der Studienpopulation oder Laien als Teil des Forschungsteams oder des Prüfungsteams für Forschungsprotokolle darstellen. Nach Ansicht der Befürworter dieser Strategie könnten etwaige Interessenkonflikte auf Forscher- oder Sponsorseite ausgeglichen werden [9, 234].

**Kommentar:** Es bestehen Kontroversen darüber, ob und wenn ja, auf welche Weise Laien (i.d.R. Patientenvertreter) in die Beurteilung von Forschungsprotokollen eingebunden werden sollen. Während manche einwenden, dass Laien nicht genug Kenntnisse haben, um die wissenschaftliche Qualität eines vorgesehenen Forschungsprojektes zu beurteilen, kontern andere, dass Laien gut dazu geeignet sind, den sozialen Wert der Forschung zu beurteilen [9, 234]. Weitere Bedenken bestehen bezüglich des möglichen Einflusses durch Laien auf die Forschungsfreiheit und die wissenschaftliche Integrität, wenn Laien mitbestimmen, welche Forschungsprobleme gewählt und welches Studiendesign umgesetzt werden soll [9, 234]. Ungeachtet dessen kann angenommen werden, dass die gezielte Berücksichtigung von Patientenvertretern helfen kann, bestimmte Interessenkonflikte bzw. deren Folgen abzumildern, z.B. gerade dann, wenn starke sekundäre Interessen durch den Sponsor (Industrie) bestehen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 41



**Referenzen**


1. Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP (2008) Empirical data on conflicts of interest. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 767–779. Oxford University Press, Oxford, New York
2. IOM (2009) Conflicts of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, Institute of Medicine (IOM), Washington D.C.
3. Merton RK, Science and Technology in a Democratic Order. J Legal Polit Sociol (1942/1972), 1, 115–126
4. (DFG) DF (1998) Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Denkschrift. Wiley-VCH, Weinheim
5. SAdMW, Integrität in der Wissenschaft. Richtlinien der SAMW für wissenschaftliche Integrität in der medizinischen und biomedizinischen Forschung und für das Verfahren bei Fällen der Unlauterkeit. Schweiz Ärzteztg (2002), 83, 2280–2287. Online unter: http://www.zkf.uzh.ch/Guidelines/integritaet.pdf (26.01.2012)
6. Emanuel EJ, Thompson DF (2008) The Concept of Conflict of Interest. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 758–766. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Steinbrook R (2008) The Gelsinger Case In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 110–120. Oxford University Press, Oxford, New York
8. Weinfurt KP et al., Disclosure of financial relationships to participants in clinical research. N Engl J Med (2009), 361, 916–921
9. Dresser R (2008) The Role of Patient Advocates and Public Representatives in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 231–241


**Praktische Hinweise**

- Im Deutschen Ärzteblatt wird ein **Basisformular** für die Dokumentation von Interessenkonflikten angeboten [1], das jeder Arzt oder Wissenschaftler pflegen und dann komplett oder in Teilen für wechselnde Kontexte einsetzen kann (im Internet unter http://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=6883 [26.01.2012]). Entwickelt wurde das Formular von den AG Interessenkonflikte in der Medizin (Sprecher K. Lieb) und der AG Interessenkonflikte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Sprecher B. Müller-Oerlinghausen).
- **Linksammlung** zum Thema Interessenkonflikte seit 1993, zusammengestellt von Herrn Prof. David Klemperer (Vorsitzender des Deutschen Netzwerkes evidenzbasierte Medizin) unter http://www.interessenkonflikte.de/(26.01.2012)
- Zum Umgang mit Interessenkonflikten gibt es Empfehlungen des amerikanischen Institute of Medicine (IOM), zusammengefasst in [2].
- Das Deutsche Netzwerk evidenzbasierter Medizin (DNEbM) hat im Januar 2010 eine AG Interessenkonfliktregulierung (IKR) eingerichtet, die am 16.03.2011 ein 30-seitiges Diskussionspapier veröffentlichte. Es stellt das international rezipierte Konzept für Interessenkonflikte von Emanuel & Thompson 2008 vor, sowie die Empfehlungen zur IKR, die das Institute of Medicine 2009 auf der Basis einer umfangreichen Vorarbeit publiziert hat. Abschließend werden aus der Sicht des DNEbM zentrale offene Fragen zur Entwicklung und Evidenz-Basierung von IKR vorgestellt. Mit Hilfe des Diskussionspapiers soll die zukünftige Diskussion zur Angemessenheit von IKR systematischer und transparenter gestaltet werden (s. [3]).
- Im Jahr 2009 veröffentlichte die Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen ein Sonderheft zum Schwerpunkt Interessenkonflikte und Beeinflussung [4].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 42



**Referenzen**
1. Lieb K et al., Mit Transparenz Vertrauen stärken. Dtsch Ärztebl (2011) 108, A 256–A260
2. Steinbrook R, Controlling Conflict of Interest – Proposals from the Institute of Medicine. N Engl J Med (2009) 360, 2160–2163
3. Strech D et al. (2010) Interessenkonfliktregulierung: Internationale Entwicklung und offene Fragen. Ein Diskussionspapier. DNEbM. http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/images/interessenkonfliktregulierung-2011.pdf (26.01.2012)
4. Zeitschr. Evidenz, Fortbldg Qual Gesundheitswes (2009) 103, Heft 3

## Prüfpunkt 7: Studiengremien

- Steering Committee vorgesehen, erforderlich?
- Data (and Safety) Monitoring Committee (Board) vorgesehen, erforderlich?
- Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?

**Begriffserläuterungen**

„Especially in large multicentre clinical trials often **Steering Committees** are set up. Usually these committees are appointed by the sponsor and comprise of investigators, (sometimes) clinical experts not directly involved in the clinical trial and staff from the sponsor. While blinded, such a committee often acts as a body that takes responsibility for the scientific integrity of a clinical trial. Among others a Steering Committee often takes responsibility for the scientific validity of the study protocol, assessment of study quality and conduct as well as for the scientific quality of the final study report."

„A Data Monitoring Committee is a group of independent experts external to a study assessing the progress, safety data and, if needed critical efficacy endpoints of a clinical study. In order to do so a DMC may review unblinded study information (on a patient level or treatment group level) during the conduct of the study. Based on its review the DMC provides the sponsor with recommendations regarding study modification, continuation or termination. Data Monitoring Committees also go under different names like Data Monitoring Board or Data Safety Monitoring Committee (Board)."

[Guideline on Data Monitoring Committees (EMEA/CHMP 27.07.2005)]

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

Vergleiche PP 30.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6, 1997)
  5.5.2: „The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee (IDMC) to assess the progress of a clinical trial, including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial. The IDMC should have written operating procedures."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 43



- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 39. Plans for monitoring the continuing safety of drugs or others interventions administered for purposes of the study or trial and, if appropriate, the appointment for this purpose of an independent data-monitoring (data and safety monitoring) committee."
- **Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards** (WHO/TDR 2005)
  2.: „The need for a DSMB: […] DSMBs may be critical for studies intended to save lives, prevent serious disease progression, or reduce the risk of a major adverse health outcome. DSMBs are particularly important in studies where interim data analysis is required to ensure the safety of research participants […]"
- **Guideline on Data Monitoring Committees** (EMEA 2005)
  2.: „Assessing the need for a DMC: During the planning phase of a clinical trial the sponsor – preferably in collaboration with the steering committee (if such a committee exists) – should assess the need for a DMC. Not all clinical trials need a DMC. In some situations a DMC may even be counterproductive. When it comes to the decision whether a DMC should be set up or not aspects such as indication, study endpoint(s), study duration as well as study population should be taken into consideration. Also the available knowledge about a drug might trigger the need for a DMC. […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien** (DFG/BMBF 25.05.2011)
  Unabhängige Überwachung/Qualitätssicherung der klinischen Studie: „Eine begleitende Überwachung der Studien durch unabhängige Experten mit dem Ziel des Schutzes der Studienteilnehmer und der Qualitätssicherung der Studienergebnisse ist Voraussetzung für eine Förderung. Die Qualitätssicherung ist auch entscheidend für die spätere Ergebnisverwertung und -publikation. Die Gestaltung der qualitätssichernden Maßnahmen kann in Abhängigkeit von der Art der Studie variieren. Üblicherweise werden ein wissenschaftliches Begleitgremium und/oder ein Datenüberwachungsgremium eingerichtet. Diese Gremien bewerten den Fortschritt der Studie, die Sicherheitsdaten zum Schutz der Studienteilnehmer, die Hauptzielparameter für die Wirksamkeit sowie die Einhaltung des Protokolls. Ferner bewerten sie aktuelle Entwicklungen mit Bezug auf die Studie und leiten daraus Empfehlungen für die Fortsetzung, die Änderung oder den Abbruch der klinischen Studie ab. Diese Überwachungs- und Begleitmaßnahmen müssen im Studienprotokoll detailliert begründet werden."

**Erkenntnislogische Begründung**

Studiengremien erhöhen die Transparenz der Studiendurchführung, sie ermöglichen im Rahmen einer begrenzten Öffentlichkeit, Zweitmeinungen einzuholen und studienbegleitend einen Diskurs zu führen. Dadurch wird das Auftreten von Biases erschwert, indem die Studiengremien nicht allein der Sicherheit der Studienteilnehmer/-innen dienen, sondern qualitätssichernd wirken.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 44



Ein Data Monitoring Committee kann infolge des Zugangs zu nicht verblindeten Daten den vorzeitigen Abbruch einer Studie diskutieren. Dieser kann nicht nur aus Sicherheitsgründen erfolgen, sondern gegebenenfalls auch, wenn eine Zwischenauswertung die vorzeitige Beantwortung der Fragestellung erkennen lässt (vgl. hierzu auch PP 19).
Nicht für alle Studientypen mag die Einrichtung eines DSMB sinnvoll sein. Da sich keine exakte Regel aufstellen lässt, muss daher über die Notwendigkeit einer Einrichtung im Einzelfall je nach Studiendesign, geprüften Substanzen etc. entschieden werden.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Forderung nach der Einrichtung eines unabhängigen Studiengremiums ergibt sich aus sozial- und individualethischen Gründen. Sozialethisch steht die Kontrolle der regelrechten Durchführung sowie des wissenschaftlichen Ergebnisses im Vordergrund (Gewährleistung der Erfolgssicherheit und die Legitimität der Studie im Ganzen und damit Sicherung des sozialen Wertes der Forschung). Individualethisch ist die Kontrolle der Maßnahmen zur Schadenvermeidung bei den individuellen Studienteilnehmenden zentral. Unter bestimmten Umständen, wie z.B. bei multizentrischen Studien, können besondere Sicherungsmaßnahmen wie das bereits in PP 5 erwähnte **Data and Safety Monitoring Board** (DSMB) geboten sein, um diesen ethischen Anforderungen gerecht zu werden.
Ein DSMB kann dabei die grundsätzlichen Maßnahmen zur regelgerechten Durchführung einer Studie nur unterstützen. Die verantwortliche Aufsicht durch die Prüfenden und Ärztinnen/Ärzte in ihrem direkten Umgang mit den Studienteilnehmenden wird durch ein DSMB nicht ersetzt.

**Kommentar:** Ob unabhängige Studiengremien mit flankierenden kontrollierenden Aufgaben auch eine Rolle in der Interessenkonflikt-Regulierung übernehmen können (s. PP 6), wird kontrovers diskutiert [1]. Zum Beispiel werden DSMBs oftmals vom Sponsor der Studie finanziert [2; 3]. Aus Gründen ethischer Glaubwürdigkeit sollte die Ethik-Kommission das jeweils geplante Studiengremium (Trial Steering Committee, DSMB u.a.) in seinem Aufbau nachvollziehen und es als ausreichend für die Studienanforderungen befinden können, bevor sie eine positive Stellungnahme abgibt [2].

**Referenzen**

1. IOM (2009) Conflicts of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, Institute of Medicine (IOM), Washington D.C.
2. Friedmann LM, Schron EB (2008) Data and Safety Monitoring Boards. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 569–576. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Slutsky AS, Lavery JV, Data Safety and Monitoring Boards. New England J Med (2004), 350, 1143–1147

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 45



**Praktische Hinweise**

- Im Artikel Das Data Monitoring Committee. Die dritte Säule in der methodischen Durchführung von klinischen Prüfungen gibt T. Fischer vom BfArM eine differenzierte Darstellung der Aufgaben und Kriterien für die Implementierung von unabhängigen Datenüberwachungskomitees in klinischen Prüfungen auf der Grundlage der europäischen Guideline on Data Monitoring Committees (EMEA/CHMP 27.07.2005) [1].
- Praktische Hinweise für die Ausgestaltung der praktischen Arbeit von DMCs finden sich in folgendem Artikel: The DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial 2005 data monitoring committees: helping them do their job well [2].

**Referenzen**

1. Fischer T, Das Data Monitoring Committee. Die dritte Säule in der methodischen Durchführung von klinischen Prüfungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (2008) 51, 793–796
2. The DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial 2005 data monitoring committees: helping them do their job well. Lancet (2005), 365, 711–722

## Prüfpunkt 8: Rechtliche Bestimmungen

- Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen?
  (u.a. AMG, GCP-V, MPG, MPKP-V, RöV, StrlSchV)?
- Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen?
  (z.B. Transfusionsgesetz, Gentechnikgesetz, Embryonenschutzgesetz, Transplantationsgesetz, Stammzellgesetz, Kosmetikverordnung, Nahrungsergänzungsmittelverordnung)
- Europäische Verordnungen und Richtlinien einschlägig?
  (z.B. Verordnung über Kinderarzneimittel)

**Begriffserläuterungen**

**Gesetz im formellen Sinn** (auch: formelles Gesetz, Parlamentsgesetz) ist jede Maßnahme, die in einem Verfahren zustande gekommen ist, das von Verfassungs wegen für den Erlass von Gesetzen vorgesehen ist, von den in der Verfassung dazu bestimmten Organen erlassen worden ist und die in der Verfassung für Gesetze bestimmte Form hat. Gesetz im formellen Sinn ist daher regelmäßig nur diejenige Maßnahme, die vom (Bundes- oder Landes-)Parlament in einem Gesetzgebungsverfahren beschlossen und im (Bundes- bzw. Landes-)Gesetzblatt bekanntgemacht worden ist.

Eine **Verordnung** ist eine durch eine Regierung oder Verwaltungsstelle erlassene allgemeine Anordnung. Eine Verordnung wird auch als „Gesetz im materiellen Sinn" bezeichnet, da sie – anders als formelle Gesetze – nicht in einem förmlichen Gesetzgebungsverfahren von einem Parlament verabschiedet wurde.

Der Begriff Verordnung wird im Rahmen des EU-Rechts anders verstanden. Hier ist eine **EU-Verordnung** (Regulation) ein Rechtsakt mit *allgemeiner Geltung*, das heißt mit abstrakt-generellem Charakter, der in allen Teilen verbindlich ist. Es bedarf bei der EU-Ver-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 46



ordnung keiner Inkorporierung oder Transformation in nationales Recht. Vielmehr entfaltet die EU-Verordnung unmittelbare Wirkung in den Mitgliedstaaten gegenüber staatlichen Stellen wie auch gegenüber den Bürgern. Die EU-Verordnung sorgt somit für einheitliches Recht in den Mitgliedstaaten.

Während EU-Verordnungen für sich unmittelbare Wirkung beanspruchen, bedürfen die **EU-Richtlinien** (engl.: Directive) einer *Transformation in nationales Recht,* geben also gleichsam nur den Rahmen für die nationale Gesetzgebung vor. Sie richten sich an die nationalen Gesetzgeber der einzelnen Mitgliedstaaten und sind für jeden Mitgliedstaat hinsichtlich des zu erreichenden Ziels verbindlich, überlassen jedoch den innerstaatlichen Stellen die Wahl der Form und der Mittel.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

Bedeutend für die Durchführung klinischer Studien ist zum einen Richtlinie **2001/20/EG,** die der Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln dient. Daneben ist **Richtlinie 2005/28/EG** zu erwähnen; diese dient der Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte.

**Richtlinie 2003/94/EG** behandelt die Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate.

Im Bezug auf den Datenschutz ist **Richtlinie 95/46/EG** zu nennen, die dem Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten dient. Schließlich ist die (Kinder-)Verordnung (EG) **Nr. 1901/2006** zu nennen, die Anreize für die verstärkte Entwicklung von Arzneimitteln (auch) für Kinder setzt.

Die Vorgaben aus den Richtlinien und der Kinderverordnung haben Eingang in das **Arzneimittelgesetz** (AMG) und die Verordnung über die Anwendung der **Guten Klinischen Praxis** bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (**GCPV**) gefunden. Das **Arzneimittelgesetz (AMG)** hat gemäß § 1 den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen. Arzneimittel dürfen in der Bundesrepublik Deutschland nur in Verkehr gebracht werden, nachdem sie die zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 21 Abs. 1 AMG zugelassen oder gemäß § 38 Abs. 1 AMG registriert hat. Zulassungsbehörde für Humanarzneimittel ist das BfArM, für Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera und Testantigene sowie für Blutzubereitungen das Paul-Ehrlich-Institut.

Entscheidend für die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist der 6. Abschnitt des Gesetzes (§§ 40 ff. AMG), der unter anderem die Voraussetzungen der klinischen Prüfung und das Verfahren bei der Ethik-Kommission regelt.

Ergänzend konkretisiert die GCP-Verordnung die Voraussetzungen der Studiendurchführung, Verfahren bei Ethik-Kommission und Behörden, die Meldepflichten etc.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 47



Bei der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes ist das **Medizinproduktegesetz (MPG)** zu beachten. Nach § 1 MPG ist Zweck des Gesetzes, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.

Medizinprodukte dürfen nur dann in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit der CE-Kennzeichnung versehen sind (§ 6 Abs. 1 MPG). Die CE-Kennzeichnung darf angebracht werden, wenn das Produkt die „grundlegenden Anforderungen" erfüllt und das vorgeschriebene Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde (§ 6 Abs. 2 MPG). Die „grundlegenden Anforderungen" sind im jeweiligen Anhang I der Richtlinien 90/385/EWG (Aktive implantierbare Medizinprodukte), 98/79/EG (In-vitro-Diagnostika) und 93/42/EWG (Sonstige Medizinprodukte) festgelegt.

Klinische Prüfungen von Medizinprodukten sind im 4. Abschnitt des MPG (§§ 19 ff.) geregelt. Hier finden sich wiederum die Voraussetzungen wie auch das Verfahren bei Ethik-Kommissionen und Behörden etc. Ergänzt wird das MPG durch mehrere Verordnungen. Für die klinische Prüfung besonders bedeutsam sind die Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (**MPKPV**), die insbesondere das Verfahren und die Voraussetzungen konkretisiert, sowie die Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (**MPSV**).

Daneben ist für die klinische Forschung gegebenenfalls auf die Bestimmungen der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen – **Strahlenschutzverordnung (StrSchV)** einschlägig. Nach § 23 Abs. 1 bedarf, wer zum Zweck der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwendet, der Genehmigung, für deren Erteilung nach § 23 Abs. 2 das Bundesamt für Strahlenschutz zuständig ist.

Gemäß § 28a Abs. 1, 2 **Röntgenverordnung (RöV)** ist das Bundesamt für Strahlenschutz auch für die Erteilung der Genehmigung zuständig, die benötigt, wer zum Zweck der medizinischen Forschung Röntgenstrahlung am Menschen anwendet. Eine Genehmigung darf nur erteilt werden, wenn die Stellungnahme einer Ethik-Kommission nach § 92 StrSchV bzw. nach § 28g RöV vorliegt.

Nach § 15 Abs. 1 der (Muster-)Berufsordnung für deutsche Ärztinnen und Ärzte müssen sich Ärztinnen und Ärzte vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen – ausgenommen bei ausschließlich epidemiologischen Forschungsvorhaben – durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Diesem Vorbild folgen die für die Ärzte verbindlichen Berufsordnungen der Landesärztekammern. Umfasst sind auch solche Forschungsvorhaben, die nicht unter das AMG oder MPG fallen.

Zum Datenschutz sind die Vorschriften des **Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG)** und der jeweiligen Landesdatenschutzgesetze zu beachten.

§ 203 Abs. 1 **Strafgesetzbuch (StGB)** schützt die ärztliche **Schweigepflicht;** daran wird derjenige bestraft, der unbefugt ein fremdes Geheimnis, namentlich ein zum persönlichen Lebensbereich gehörendes Geheimnis oder ein Betriebs- oder Geschäftsgeheimnis offenbart, welches ihm als Arzt anvertraut oder sonst bekannt geworden ist.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 48



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK) 10.: „Ärzte sollen die ethischen, rechtlichen und behördlichen Normen und Standards für Forschung am Menschen ihrer eigenen Länder sowie die maßgeblichen internationalen Normen und Standards berücksichtigen. […]"
- **Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Bioethik-Konvention)** (Europarat 1997)
  § 4, Berufspflichten und Verhaltensregeln: „Jede Intervention im Gesundheitsbereich, einschließlich Forschung, muss nach den einschlägigen Rechtsvorschriften, Berufspflichten und Verhaltensregeln erfolgen."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**
Entfällt

**Erkenntnislogische Begründung**
Entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Um den für Probanden notwendigen Schutz gewährleisten zu können, ist es Aufgabe der Ethik-Kommission, die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften für die vorgeschlagene Studie zu überprüfen (vgl. auch [1, 15.]. Die Ethik-Kommission übernimmt somit eine Rolle als „regulator of research" [2, 32]. Ziele einer solchen Überprüfung sind der Probandenschutz, die Abwendung von Schaden von den durchführenden Personen und Institutionen und Wahrung der Legitimität der Forschung.

**Kommentar**: Die Einhaltung der rechtlichen Bestimmungen ist ein erster wichtiger Schritt zur Gewährleistung der Primärprinzipien für ethisch angemessene klinische Forschung. Rechtliche Normen kommen in ihrer Begründung, in ihrer auf Einzelfälle bezogenen Spezifizierung und Anwendung sowie in ihrer Kritik und möglichen Revision nicht ohne ethische Reflexion und Begründung aus. Ethik-Kommissionen tragen den Begriff der Ethik (und nicht den des Rechts) in ihrem Namen, weil sie gerade diese Reflexion und Spezifizierung im Anschluss an Gesetzgebung und Rechtsprechung gewährleisten sollen. Siehe auch die Erläuterung zu den Aufgaben und zur Systematik der ethisch-pragmatischen Begründung in der Einleitung zu diesem Band.

**Referenzen**

World Medical Association (WMA) (2008) Deklaration von Helsinki. WMA, Seoul. http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf (26.01.2012)
Europäische Kommission (2010) European Textbook on Ethics in Research. Europäische Kommission, Brüssel. Online unter: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf (27.01.2012)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 49



**Praktische Hinweise**

Neben den spezialgesetzlichen Regelungen begrenzen und legitimieren die Verfassung sowie die Gesetze des Zivil- und Strafrechts die Forschung, insbesondere mit ihren Bestimmungen zum Schutz der Menschenwürde, der körperlichen Integrität und der Selbstbestimmung sowie in Gestalt des Grundrechts der Forschungsfreiheit. Im Zusammenhang mit Forschung mit Minderjährigen sind zudem die Vorschriften des Familienrechts einschlägig, bei Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen die §§ 1896 ff. BGB (für Betreuungsrecht z.B. § 1901 Abs. 4 BGB, Pflichten des Betreuers: „Innerhalb seines Aufgabenkreises hat der Betreuer dazu beizutragen, dass Möglichkeiten genutzt werden, die Krankheit oder Behinderung des Betreuten zu beseitigen, zu bessern, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern.“)

## 3.2 Block B: Fragestellung und Studiendesign

**Prüfpunkt 9: Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation**

- Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert?
- Thema überholt/wiederholt/relevant?
- Plausibilität von Fragestellung und Design?
- Merkmale der Zielpopulation klar spezifiziert?
- Konfirmatorisch oder explorativ angelegt?

**Begriffserläuterungen**

**Zielpopulation** (Bezugspopulation; target population): „[…] defined as the population about which information is wanted or the totality of elements which are under discussion and about which information is desired“[…]. […] „The word „target“ emphazises, however, that this population is not necessarily the same as the one that we end up sampling. The later population is sometimes called the sampled population or the source population.“ [1]

„A confirmatory trial is an adequately controlled trial in which the hypotheses are stated in advance and evaluated. As a rule, confirmatory trials are necessary to provide firm evidence of efficacy or safety. In such trials the key hypothesis of interest follows directly from the trial's primary objective, is always pre-defined, and is the hypothesis that is subsequently tested when the trial is complete […]. The rationale and design of confirmatory trials nearly always rests on earlier clinical work carried out in a series of exploratory studies. Like all clinical trials, these exploratory studies should have clear and precise objectives. However, in contrast to confirmatory trials, their objectives may not always lead to simple tests of pre-defined hypotheses […]. Such trials cannot be the basis of the formal proof of efficacy, although they may contribute to the total body of relevant evidence.“ [2]

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 50



**Referenzen**

1. Gail MH, Bénichou J (2000) Encyclopedia of Epidemiological Methods. John Wiley & Sons, New York
2. ICH (1998) ICH Harmonised Tripartite Guideline – Statistical Principles for Clinial Trials E9, 2.1.2, 2.1.3. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (27.01.2012)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: a) die Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 9. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele."
- **MPKP-Verordnung**
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere 1. die Relevanz der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung und ob ihre Planung geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Guideline 1: „[…] Moreover, because scientifically invalid research is unethical in that it exposes research subjects to risks without possible bene?t, investigators and sponsors must ensure that proposed studies involving human subjects conform to generally accepted scientific principles […]."
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol for biomedical research involving human subjects: „[…] 11. The objectives of the trial or study, its hypotheses or research questions, its assumptions and its variables."
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1997)
  „The contents of a trial protocol should generally include the following topics: […] 6.2.6 Description of the population to be studied. 6.2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial. […] 6.3 Trial Objectives and Purpose: A detailed description of the objectives and the purpose of the trial."
- **Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Bioethik-Konvention)** (Europarat 1997)
  § 16, Schutz von Personen bei Forschungsvorhaben: „Forschung an einer Person ist nur zulässig, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: […] iii) die zuständige Stelle hat das Forschungsvorhaben gebilligt, nachdem eine unabhängige Prüfung sei-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 51



nen wissenschaftlichen Wert, einschließlich der Wichtigkeit des Forschungsziels, bestätigt hat […]"

- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)
  Article 8 – Scientific quality: „Any research must be scientifically justified, meet generally accepted criteria of scientific quality and be carried out in accordance with relevant professional obligations and standards under the supervision of an appropriately qualified researcher."
- **Guide for Research Ethics Committee Members** (Europarat, CBDI 2011)
  „5.A.1.1 RECs' roles before research begins – ethics review of research proposals: […] The REC must be satisfied about the scientific quality of the research proposal […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  Leitlinie 2: „Die Planung jeder epidemiologischen Studie erfordert explizite und operationalisierbare Fragestellungen, die spezifisch und so präzise wie möglich formuliert sein müssen. Die Auswahl der zu untersuchenden Bevölkerungsgruppen muss im Hinblick auf die Forschungsfrage begründet werden."
  Empfehlung 2.1: „Bei der Darstellung der Forschungsfrage sind konfirmatorische und explorative Fragestellungen klar voneinander abzugrenzen."
  Empfehlung 2.2: „Wenn in einer Studie Hypothesen konfirmatorisch geprüft werden sollen, müssen diese vor Beginn der Studie formuliert werden."
- **Gender Mainstreaming in Forschungsvorhaben** (Arbeitshilfe zu § 2 GGO, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2005)
  „Gender Mainstreaming in der Forschung bedeutet, Forschungsfragen und -aufgaben systematisch geschlechtsdifferenziert zu betrachten. Von Beginn des Planungsstadiums an sind die Fragestellungen, Erkenntnisinteressen und Daten geschlechtsbezogen zu prüfen. Ziel ist, in Abhängigkeit vom Untersuchungsgegenstand entsprechend den wissenschaftlichen Standards geschlechterspezifische Erkenntnisse zu erhalten und so aufzubereiten, dass die auf sie aufbauenden politischen Maßnahmen geschlechtersensibel und zielgenau gestaltet werden können."

**Erkenntnislogische Begründung**

Für die wissenschaftliche Qualität einer Studie ist es unerlässlich, dass unter Berücksichtigung eigener Vorarbeiten bzw. Vorerfahrungen und nach sorgfältigem und ausreichendem Literaturstudium (vgl. PP 10) eine relevante Forschungsfrage abgeleitet wird. Die Fragestellung muss klar formuliert sein und das Thema der Forschung fokussieren.

Die explizite Formulierung einer Forschungsfrage und ihre Operationalisierung ist Voraussetzung für die Wahl des Studiendesigns, der Erhebungsinstrumente und der Stichprobengröße. Des Weiteren erlaubt erst eine spezifizierte Fragestellung die Auswertung der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz.

Die gewählte Fragestellung kann zu Hypothesen führen, die so zu formulieren sind, dass sie sich mit den zur Verfügung stehenden methodischen Mitteln prüfen lassen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 52



Die Zielpopulation ist explizit zu beschreiben, da nur so abgeschätzt werden kann, ob die gewählte Stichprobe hinreichend repräsentativ ist, um eine Übertragung der Studienergebnisse auf diese Bevölkerungsgruppe zu rechtfertigen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Darlegung von Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen und Zielpopulation tragen, ähnlich wie in den PP 2–4 erläutert, maßgeblich zur Überprüfbarkeit der wissenschaftlichen Qualität bei. Dadurch sind sie (indirekt) sozialethisch und wissenschaftsethisch von Bedeutung: Nur durch eine ausreichende und nachvollziehbare Darlegung der methodischen Aspekte der geplanten Studie (**methodologische Transparenz**) kann beurteilt werden, ob das Design der Studie adäquat ist, neues Wissen damit generiert und valide Ergebnisse zu erwarten sind [1]. Die ethische Rechtfertigung einer klinischen Studie hängt notwendig (wenn auch nicht hinreichend; s. u.a. PP 11, 20–22) davon ab, dass zum einen valide Ergebnisse folgen können und zum anderen diese Ergebnisse relevant genug für die Zielpopulation und/oder die Gesellschaft insgesamt sind. Dann erst ist es rechtfertigbar, dass Studienteilnehmer möglichen Risiken durch die Studienteilnahme ausgesetzt werden [2, 216; 3, 127–128]. Nicht valide oder irrelevante Ergebnisse sind wertlos für die Gesellschaft [2, 216], sodass die Durchführung (und sekundär dann auch die Finanzierung) einer Studie ethisch nicht gerechtfertigt werden kann (s.o. CIOMS 2002, Guideline 1).

Diese beiden Aspekte – voraussichtliche Validität und Wert der Studie – können nur durch eine transparente und letztlich überzeugende Darstellung der Fragestellung und Zielsetzung usw. beurteilt werden.

**Kommentar**: Die ethischen Probleme bei unzureichend methodisch konkretisierten Studienprotokollen stehen in Analogie zu den empirisch gut dokumentierten Problemen der oftmals unzureichenden Berichterstattung zu Studienergebnissen (quality of reporting) [4]. Die unzureichende Darlegung der Studienmethodik in Studienregistern ist zunehmend gut belegt [5]. Vermutlich gilt dies in ähnlicher Weise auch für die den Ethik-Kommissionen vorliegenden Studienprotokollen. Während Standards wie CONSORT [6] oder PRISMA [7] international akzeptierte Vorgaben zur angemessenen Berichterstattung machen, fehlt dies weiterhin für Studienprotokolle, die Ethik-Kommissionen vorgelegt werden. Mit SPIRIT wird gegenwärtig an einem solchen Standard (zumindest für randomisiert-kontrollierte Studien) gearbeitet (s.: http://blogs.openaccesscentral.com/blogs/bmcblog/entry/spirit_new_guidance_for_protocol). Das Fehlen entsprechender Standards hemmt eine vergleichbare Evaluation und damit Dokumentation des Ausmaßes an unzureichend konkretisierten Studienprotokollen. Eine Verbesserung des aktuellen Zustandes wird damit unterbunden, was aus den oben beschriebenen Gründen ethisch problematisch ist.

**Referenzen**

1. Gawlik GS et al., Mindeststandards für den Arbeitsalltag. Dtsch Ärztebl (1998), 95, A1155–A1160
2. Levine RJ (2008) The Nature, Scope, and Justification of Clinical Research: What Is Research? Who Is a Subject Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 211–221. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 53



3. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Falagas ME, Grigori T, Ioannidou E, A systematic review of trends in the methodological quality of randomized controlled trials in various research fields. J Clin Epidemiol (2009) 62, 227–231
5. Reveiz L et al., Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. PLoS ONE (2010), 5, e12484
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. PLoS Med (2010) 7, e1000251
7. Moher D et al., Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med (2009) 151, 264–269, W64

**Praktische Hinweise**
Entfällt

## Prüfpunkt 10: Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands

- Ja/nein
- Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt?
- Bezug zu Leitlinien?
- Eigene Vorarbeiten?

**Begriffserläuterungen**
**Evidenzlage**: Der Begriff leitet sich vom englischen Begriff „evidence“ (Nachweis, Beweis) ab und bezeichnet im Kontext der evidenzbasierten Medizin Informationen aus wissenschaftlichen Studien, die Aussagen erhärten oder widerlegen. Die Qualität der Evidenzlage hängt wesentlich von der methodischen Güte der zugrunde liegenden Studien ab (vgl. [1]).
**Leitlinien** sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Leitlinien stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (möglichst unter Einbeziehung von Patienten) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar. [2]

**Referenzen**
1. DNEbM (2011), Glossar. http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar-2006-archiv (27.01.2012)
2. AMWF, ÄZQ (2007) Das Leitlinien-Glossar. Begrifflichkeiten und Kommentare zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. ÄZQ-Schriftenreihe, Bd. 30. ÄZQ, Berlin

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 54



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] e) die Prüferinformation."
- **AMG**
  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 6. eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneimittels durchgeführt worden ist, 7. jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist."
- **MPG**
  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 5. soweit erforderlich, eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende biologische Sicherheitsprüfung oder sonstige für die vorgesehene Zweckbestimmung des Medizinproduktes erforderliche Prüfung durchgeführt worden ist, 6. soweit erforderlich, die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit für die Anwendung des Medizinproduktes unter Berücksichtigung des Standes der Technik sowie der Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften nachgewiesen wird."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 2: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag nach Absatz 1 folgende in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache abgefasste Anlagen beizufügen: […] 3. die präklinische Bewertung, 4. Informationen zur sicheren Anwendung des Medizinproduktes in deutscher Sprache."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  12.: „Medizinische Forschung am Menschen muss den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen, auf einer gründlichen Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur, anderen relevanten Informationsquellen sowie ausreichenden Laborversuchen und, sofern angemessen, auf Tierversuchen basieren. Auf das Wohl der Versuchstiere muss Rücksicht genommen werden."
- **Guideline for Good Clinical Practice** ( ICH-E6 1997)
  „The contents of a trial protocol should generally include the following topics: […] 6.2.7 References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Guideline 1: „[…] Moreover, because scientifically invalid research is unethical in that it exposes research subjects to risks without possible benefit, investigators and sponsors must ensure that proposed studies involving human subjects […] are based on adequate knowledge of the pertinent scientific literature."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 55



**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung Programm Klinische Studien** (29.06.2010)
  2.1: „EVIDENCE: Set your trial into perspective; substantiate your starting hypothesis. What is the rationale for the intervention? Which trials have been conducted either by you or by others? What is the relevance of their results? Give references to any relevant systematic review(s) and/or (own) pilot studies, feasibility studies, relevant previous/ongoing trials, case reports/series. If you believe that no relevant previous trials have been done, give details of your search strategy for existing information (databases, search terms, limits)."

**Erkenntnislogische Begründung**

Im Vorfeld einer Untersuchung ist die vorhandene wissenschaftliche Evidenz im Hinblick auf die Forschungsfrage im Überblick zu skizzieren. Nur auf diese Weise kann obsolete, repetitive Forschung vermieden werden.

**Kommentar:** Im Jahr 2005 forderten die Herausgeber des Lancet dazu auf, Manuskripte mit einem „clear summary of previous research findings" zu versehen. In einem Brief im Lancet beklagen die Absender die unverändert geringe Umsetzung dieser Forderung [1]. Neben den Herausgebern können auch Ethik-Kommissionen dazu beitragen, dass eine angemessene Literatursuche nach bereits vorliegendem relevanten Wissen erfolgt. „Institutional review boards and journals could reduce the number of redundant trials by requiring investigators to conduct adequate searches for prior efidence and conducting systematic review" [2].

**Referenzen**

1. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I, Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. Lancet (2010), 376, 20–21
2. Fergusson D et al., Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clin Trials (2005), 2, 218–229

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die akkurate Darlegung des aktuellen Wissensstands ist wissenschaftsethisch von Bedeutung, da damit u.a. der Nachweis der Notwendigkeit einer Studie, die neues Wissen generieren kann, steht und fällt.

**Kommentar**: Eine Darstellung des Wissensstands ist dann akkurat, wenn sie nicht selektiv, sondern systematisch und umfassend erfolgt. In Anlehnung an Standards zum „Quality of Reporting" klinischer Studien (z.B. CONSORT [1] sollte sich die Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands im besten Falle auf eine systematische Übersichtsarbeit beziehen.

Kann nicht gezeigt werden, dass das Wissen, welches durch die Studie generiert werden soll, zur Beantwortung relevanter Fragestellungen dienen kann (s. PP 9), so ist die Studie repetitiv bzw. unnötig (s.o. CIOMS 2002, Guideline 1).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 56



Individualethisch ist es vor diesem Hintergrund nicht legitim, Studienteilnehmende in eine immer auch mit Risiken verbundene Studie einzubinden, welche die praxisrelevanten Fragen nicht beantworten kann oder sich mit Fragen beschäftigt, die längst beantwortet sind. Sekundär ist es auch geboten, Studien zu vermeiden, die nur Ressourcen verschwenden würden, ohne einen wissenschaftlichen und ethischen Nutzen zu bringen.

**Referenzen**

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. PLoS Med (2010) 7, e1000251

**Praktische Hinweise**

Die Neuheit der zu erwartenden Ergebnisse kann gezeigt werden, indem man bei der Darstellung der Literatur deutlich herausstellt

1. welche Probleme gelöst sind und welche Probleme offen,
2. welchem der offenen Probleme das Projekt gewidmet ist und
3. welche wissenschaftlichen und welche klinisch-praktischen Gründe es aus seiner Sicht dafür gibt, sich gerade dieses Problems anzunehmen (nach [1]).

**Referenzen**

1. Philipps-Universität Marburg (2002) Ratgeber für Projektleiter, die der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung (Ethik-Kommission) des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg Projekte vorlegen. http://www.uni-marburg.de/fb20/ethikkommission/RatgeberNichtAMG (27.01.2012)

## Prüfpunkt 11: Auswahl von Studienteilnehmenden (Stichprobe)

- Zielpopulation(en), Stichprobenbasis, Stichprobe
- Ein-/Ausschlusskriterien für Studienteilnahme spezifiziert, begründet?
- Anzahl, Geschlecht, Alter, Sozialstatus, Charakterisierung ausreichend?
- Anteil am Gesamtspektrum
- Zugang, Rekrutierungsverfahren
- Selektionsverzerrungen, Repräsentativität, Erreichbarkeit der Teilnehmenden

**Begriffserläuterungen**

**Zielpopulation**: siehe PP 9

**Stichprobenbasis**: Der in der Studie gewählte Ausschnitt der Zielpopulation (z.B. beim Einwohnermeldeamt gemeldete Personen). Die **Stichprobe** ist eine nach einer bestimmten Methode (z.B. Zufallsauswahl) erzeugte Teilmenge der Stichprobenbasis.

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Bei klinischen und epidemiologischen Studien wird die Stichprobenbasis über explizite Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Einschlusskriterien beschreiben positiv formulierte Eigenschaften, die die potenziellen Studienteilnehmer erfüllen müssen. Ausschlusskriterien beschreiben negativ formulierte Eigenschaften, die potenzielle Kandidaten von einer Studienteilnahme ausschließen. [1]

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 57



**Rekrutierungsverfahren:** Vorgehen, das gewählt wird, um Personen für die Studienteilnahme zu gewinnen (z.B. persönliche Ansprache durch den behandelnden Arzt, Anschreiben durch die Krankenkasse, Annoncierung in der Zeitung).
**Selektionsverzerrungen (selection bias):** systematische Verzerrung von Studienergebnissen und der aus ihnen abgeleiteten Schlüsse durch eine nicht repräsentative Auswahl der Stichprobe aus der Grundgesamtheit

**Referenzen**

1. DNEbM (2011) Glossar. http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar-2006-archiv (27.01.2012)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] k) die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer."
- **Richtlinie 2005/28/EG**
  Artikel 4: „Der in Artikel 2 Buchstabe h der Richtlinie 2001/20/EG genannte Prüfplan muss die Definition der Einbeziehung und des Ausschlusses von Teilnehmern an einer klinischen Prüfung […] enthalten."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs.2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission müssen die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen, 11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie die zugrunde liegenden statistischen Erwägungen, 12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist."
- **MPKP-Verordnung**
  § 5 Abs. 4 „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden […]. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 9. die Eignung des Verfahrens zur Auswahl der Probanden."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  5.: „Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die letztlich auch Studien am Menschen beinhalten muss. Bevölkerungsgruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollten einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 58



- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 14: The criteria for inclusion or exclusion of potential subjects, and justification for the exclusion of any groups on the basis of age, sex, social or economic factors, or for other reasons. […] 16: The process of recruitment, e.g., advertisements […]"
  Guideline 12: „Groups or communities to be invited to be subjects of research should be selected in such a way that the burdens and benefits of the research will be equitably distributed. The exclusion of groups or communities that might benefit from study participation must be justified."
  Kommentar zu Guideline 12: „Equity requires that no group or class of persons should bear more than its fair share of the burdens of participation in research. Similarly, no group should be deprived of its fair share of the benefits of research, short-term or long-term; such benefits include the direct benefits of participation as well as the benefits of the new knowledge that the research is designed to yield. When burdens or benefits of research are to be apportioned unequally among individuals or groups of persons, the criteria for unequal distribution should be morally justifiable and not arbitrary. In other words, unequal allocation must not be inequitable. Subjects should be drawn from the qualifying population in the general geografic area of the trial without regard to race, ethnicity, economic status or gender unless there is a sound scientific reason to do otherwise."
- **Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research/ Arbeits-Leitlinien für Ethik-Kommissionen die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten** (WHO 2000; übersetzt von Forum Österreichischer Ethikkommissionen):
  6.2 Elemente der Begutachtung: „Die primäre Aufgabe einer EK liegt in der Begutachtung beantragter Forschungsprojekte und ihrer Begleitdokumente […] […] Das Folgende soll in Betracht gezogen werden, soweit anwendbar: 6.2.2 Rekrutierung von Studienteilnehmern: die Merkmale der Population, aus der die Studienteilnehmer ausgewählt werden, (einschließlich Geschlecht, Alter, Bildung, Kultur, wirtschaftlicher Status und Volkszugehörigkeit); die Art, wie der Erstkontakt und die Rekrutierung vorgenommen werden; die Art, wie die vollständige Informationen an potentielle Studienteilnehmer oder ihre Vertreter übermittelt werden; die Einschlusskriterien für Studienteilnehmer; die Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  Empfehlung 3.2: „Die Studienbasis und das Auswahlverfahren der Studienteilnehmer sollen beschrieben und angemessen begründet werden. Sowohl die interne Validität als auch die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse sind in hohem Maß von der Wahl der Studienbasis und dem Auswahlverfahren der Studienteilnehmer abhängig. Unterschiede in den Häufigkeiten der zu untersuchenden Ekrankungen oder Einflussfaktoren sowie der Verfügbarkeit oder der Vergleichbarkeit von erhobenen Informationen zwingen oftmals dazu, die Studienbasis auf bestimmte Teilpopulationen einzu-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 59



grenzen. Sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien sollten a priori definiert und angemessen begründet werden. Zum Beispiel sind Studiendesign und Untersuchungsmethodik so anzulegen, dass die geschlechtspezifischen Aspekte des Themas bzw. der Fragestellung angemessen erfasst und entdeckt werden können. Bei Themen und Fragestellungen, die beide Geschlechter betreffen, ist eine Begründung erforderlich, wenn nur ein Geschlecht in die Studien eingeschlossen wird."

- **Gender Mainstreaming in Forschungsvorhaben** (Arbeitshilfe zu § 2 GGO, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2005)
  Anlage 2, S. 2: „Es muss bei der Entwicklung und Formatierung der Forschungsfragen und des Forschungsdesigns bewusst und systematisch darauf hingearbeitet werden, dass sie auf Männer und Frauen, Jungen und Mädchen oder junge Männer und junge Frauen angewendet werden."

**Erkenntnislogische Begründung**

Informationen aus einer abgeschlossenen Studie stammen von den Studienteilnehmern, die die Studie beendet haben (um die Anzahl der Abbrecher (Dropout) reduzierte Stichprobe). Die Studienergebnisse sollen aber von der beobachteten Stichprobe auf die ausgewählte Studienbasis und darüber hinaus auf die Verhältnisse in der Grundgesamtheit (Zielpopulation) übertragen werden.

Rückschlüsse von der Stichprobe auf die Verhältnisse in der Grundgesamtheit (Generalisierung der Ergebnisse) sind nur möglich, wenn die Stichprobe repräsentativ ist. Dies kann zum Beispiel durch eine Auswahl nach dem Zufallsprinzip gewährleistet werden. Ist die gewählte Studienpopulation nicht repräsentativ für die Zielpopulation, dann ist Übertragbarkeit der Ergebnisse wie die externe Validität der Studie kritisch zu hinterfragen.

Nach Windeler [1] geht es bei der externen Validität nicht um die Vergleichbarkeit der Merkmale von Patientinnen und Patienten innerhalb und außerhalb von Studien (hier finden sich in der Regel immer Unterschiede). Im Vordergrund steht vielmehr die Frage nach Unterschieden in den Effekten (Effektmodifikation). Da über die Effektmodifikation und ihre Einflussfaktoren wenig bekannt ist, ist die Bewertung der externen Validität häufig eine Frage fachlichen Ermessens [1].

Die interne Validität einer Studie leidet, wenn die Zusammensetzung der Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) nicht vergleichbar ist. Besonders anfällig für solche Verzerrungen des Studienresultates (z.B. durch einen Recruitment bias oder Non-response bias) sind alle kontrollierten, aber nichtrandomisierten Studien.

**Kommentar:** Die Auswirkungen einer möglichen Selektionsverzerrung für die untersuchte Fragestellung sollten zum Zeitpunkt der Studienplanung bereits diskutiert werden. Die Aussagefähigkeit der Ergebnisse für die klinische Praxis ist eingeschränkt, wenn sich die Stichprobe zu sehr von der klinischen Realität entfernt. Es ist darauf zu achten, dass nicht über extrem gewählte Ein- und Ausschlusskriterien künstlich eine deutliche Wirksamkeit produziert wird, die zwar eine interne Validität verbürgt, der aber keine klinische Relevanz mehr zugesprochen werden kann.

**Referenzen**

1. Windeler J, Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswesen (2008), 102, 253–260

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 60



**Ethisch-pragmatische Begründung**

**Hinweis:** Dieser Prüfpunkt (wie auch PP 37) bereitet die Erläuterungen bei anderen, spezifischeren Prüfpunkten vor: Bei PP 21 (Einwilligungsfähigkeit) und v.a. PP 22 (Vulnerable Gruppen), indem er einer allgemeinen Charakterisierung der Studienteilnehmer/-innen dient; bei PP 27 (Datenschutz), indem er die Bedingungen der Rekrutierungsverfahren nennt.

**Faire Studienteilnehmerauswahl (fair participant selection).** Ethische, nicht nur wissenschaftlich motivierte Selektion der Studienteilnehmenden anhand der Forschungsziele und der Zielpopulation, was die Eignung bzw. Teilnahmeberechtigung (eligibility) als Studienteilnehmer betrifft. Damit soll eine faire Verteilung von Schadenpotenzialen (burden, risk), aber auch Nutzenpotenzialen (benefit) sichergestellt werden. Es soll einerseits vermieden werden, dass sozial benachteiligte Gruppen nur aufgrund leichter Verfügbarkeit ausgewählt werden. Andererseits soll die Zielpopulation in der Studie angemessen repräsentiert sein.

**Sicherung wissenschaftlicher Qualität.** Ein erstes Kriterium für eine faire Studienteilnehmerauswahl bildet die Auswahl der Studienpopulation in einer Weise, dass interne und externe Validität gewährleistet werden kann (s. erkenntnislogische Begründung). Wissenschaftlich-methodologische Zielvorgaben für die Studienteilnehmerauswahl führen jedoch für sich allein genommen zu unterbestimmten Kriterien für die faire Auswahl von Individuen oder Gruppen [1, 128]. Sobald eine Zielpopulation auf Basis wissenschaftlicher Ziele festgelegt wurde, werden deshalb Überlegungen zur Minimierung von Schadenpotenzialen, zur Optimierung von Nutzenpotenzialen, zur Verringerung von Vulnerabilität und zur Durchführbarkeit entscheidend; Faktoren, wie z.B. sozialer Status, sofern diese irrelevant für die wissenschaftlichen Ziele sind, sollten nicht als Basis für die Auswahl der Zielpopulation dienen oder als Grund für den Ausschluss von Personen oder Gruppen herangezogen werden [1, 128].

**Fairness.** Sieht man von gesondert zu diskutierenden Punkten wie der Einwilligungsunfähigkeit (s. PP 21) ab, so bleibt das allgemeine Problem der Fairness bei der Aufnahme in eine Studie. Dieses Problem stellt sich in zweifacher Hinsicht:

1. Zum einen stellen sich Fairnessfragen in Hinsicht auf Gruppen ein, die *durch ihre Teilnahme* unfair behandelt werden, indem ihnen aufgrund bestimmter Eigenschaften eine Belastung oder ein Risiko auferlegt wird. Ferner kann die Gefahr einer Ausnutzung (exploitation) gegeben sein, wenn bestimmte Gruppen Risiken oder Belastungen eingehen – seien diese auch nicht in höherem Maße ausgeprägt als in einem anderen (Alltags-)Setting –, dafür aber keinerlei Nutzenpotenziale individueller oder sozialer Art aus der Studienteilnahme als Gegenleistung erhalten (v.a. Studien in Entwicklungsländern u.a.; s. besonders PP 22) [2]. Was als angemessener „sozialer Nutzen“ gelten sollte, muss kontextspezifisch diskutiert werden.
2. Zum anderen stellen sich Fairnessfragen in Hinsicht auf Gruppen, die *durch ihre Nichtteilnahme* unfair behandelt werden, weil ihnen Nutzenpotenziale (benefits) vorenthalten bleiben. In den 1990er Jahren wurde aufgezeigt, dass bei HIV/AIDS Studien wie

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 61



aber auch bei anderen Erkrankungen Frauen und bestimmte Minderheitengruppen (Afroamerikaner, Asiaten) deutlich unterrepräsentiert waren [3]. Zugleich wurde deutlicher, dass z.B. Männer und Frauen auf bestimmte Krebsmedikamente oder Personen mit weißer oder schwarzer Hautfarbe auf bestimmte antihypertensive Medikamente unterschiedlich reagierten [4; 5; 6, 379].

**Kommentar:**
Nicht jede Ungleichbehandlung sollte automatisch als Verstoß gegen das Fairnessgebot – oder als Ausnutzung – gedeutet werden, da sie sich entweder aus praktischen Bedingungen ergibt, eine durch den Forscher oder die Ethik-Kommission nicht beeinflussbare Folge kulturell bedingter Ungerechtigkeiten in der vorherrschenden Gesellschaftsstruktur darstellt oder gegen das zu erwartende wissenschaftliche Ergebnis abgewogen werden muss. Auch wenn für diese Abwägung keine allgemeine Regel angegeben werden kann, ist die Orientierung an den oben stehenden Fairness-Kriterien hilfreich.
Siehe z.B. The Belmont Report, Part C, Selection of Subjects: „[…] Injustice may appear in the selection of subjects, even if individual subjects are selected fairly by investigators and treated fairly in the course of research. Thus injustice arises from social, racial, sexual and cultural biases institutionalized in society. Thus, even if individual researchers are treating their research subjects fairly, and even if IRBs are taking care to assure that subjects are selected fairly within a particular institution, unjust social patterns may nevertheless appear in the overall distribution of the burdens and benefits of research. […].“ [7]

**Vulnerabilität.** Faktoren wie kognitive Fähigkeit, Alter, klinischer Zustand, Familienverhältnisse, soziale Marginalisierung, politische Machtlosigkeit und ökonomischer Mangel sollten berücksichtigt werden, um die Vulnerabilität von Individuen und Gruppen zu bestimmen (s. PP 22). Zum angemessenen Umgang mit Vulnerabilität siehe PP 22.

**Kommentar:**
Zu beachten ist auch die mögliche Wirkung von Werbung oder Anreizmaßnahmen (incentives) auf die Studienteilnahme (s. auch PP 24, 25). Diese können auch ohne Absicht bestimmte vulnerable Individuen und Gruppen stärker ansprechen als nicht vulnerable Individuen und Gruppen (so z.B. Gruppen mit ökonomischem Mangel). Dadurch kann ferner auch die Fairness tangiert werden, und zwar in beide oben genannten Richtungen: mangelnde Fairness durch Teilnahme als auch mangelnde Fairness durch Nichtteilnahme. Letzteres ist z.B. gerade bei der Geschlechterwahl zu berücksichtigen (Werbung, die bspw. nur auf Männer mittleren Alters gerichtet ist, obwohl die zu untersuchende Krankheit nicht geschlechtsspezifisch ausfällt).

**Individuelle und soziale Nutzensicherung.** Schließlich sollten aus individual- und sozialethischen Gründen Personen ausgewählt werden, die sowohl den sozialen Wert der Forschung als auch die Möglichkeit eines Nutzens für die Teilnehmer erhöhen. So erhöht bspw. die proportional angemessene Aufnahme von Personen über 65 Jahren in Studien zu Erkrankungen, die v.a. ältere Personen betreffen, den (sozialen) Nutzen der Studie.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 62



**Kommentar:**
Die Forderung von Studien mit hoher externer Validität (auch: Practical trial [8]) geht oftmals mit der Forderung einher, kein artifizielles Setting (wie z.B. besonders geschultes Personal in Universitätskrankenhäuser oder überwachte Einnahme von Arzneimitteln), sondern Alltagsbedingungen (z.B. ambulante Versorgung entsprechend regionaler Besonderheiten) zu verwenden. Ziel ist es, die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse unter Alltagsbedingungen und damit den sozialen Wert der Forschung zu optimieren. Nun hängen Alltagsbedingungen zum Teil auch von lokalen Versorgungsstrukturen ab, welche wiederum zwischen verschiedenen nationalen Regionen variieren können. Sind die berücksichtigten Alltagsbedingungen sehr spezifisch, verbessert dies auf der einen Seite die Generalisierbarkeit für eine bestimmte (z.B. regionale) Subpopulation. Auf der anderen Seite verringert sich die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse für die Gesamtpopulation der Betroffenen. Diese Punkte spielen eine Rolle, wenn die Angemessenheit einer mehr oder weniger starken Berücksichtigung von Alltagsbedingungen bewertet werden soll.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Wertheimer A (2008) Exploitation in Clinical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 377–385. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Dresser R, Wanted. Single, white male for medical research. Hastings Cent Rep (1992) 22, 24–29
4. Gotay CC, Phillips PH, Cheson BD, Male-female differences in the impact of cancer therapy. Oncology (Williston Park) (1993), 7, 67–74
5. Svensson CK, Representation of American blacks in clinical trials of new drugs. JAMA (1989), 261, 263–265
6. Meltzer LA, Childress JF (2008) What Is Fair Participant Selection In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 377–385. Oxford University Press, Oxford, New York
7. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1979) The Belmont Report – Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html (27.01.2012)
8. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM, Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA (2003), 290, 1624–1632

**Praktische Hinweise**

- Die vom AK Ethik vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) von sonstigen Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 8 nach der Beschreibung des Verfahrens zum Einschluss von Teilnehmern (alle zur Verwendung bestimmte Materialien müssen beigelegt werden) Auch Angaben zu allen „Rekrutierungsmaßnahmen“ (u.a. wie, wo und womit werden potenzielle Studienteilnehmer auf die geplante Studie aufmerksam gemacht).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 63



- Vergleiche [1]. Die Autoren beschreiben gut verständlich Herausforderungen, Fallstricke, Risiken, und Strategien zur Verbesserung des Rekrutierungsprozesses.
- Eine Checkliste zur Genderperspektive (angeboten von der Gesundheitsförderung Schweiz) ermöglicht es, den Grad der Gendersensibilität eines Studienprojektes zu ermitteln. [2]

**Referenzen**

1. Grün B, Haefeli WE, Die richtige Rekrutierung von Studienteilnehmern. Bundesgesundheitsbl (2009), 52, 402–409
2. Gesundheitsförderung Schweiz (2008), Checkliste zur Genderperspektive. http://www.quint-essenz.ch/de/tools/1054 (27.01.2012)

## Prüfpunkt 12: Fallzahl(-kalkulation), Stichprobenumfang

- Stichprobengröße brutto/netto, erwartete Stichprobenverluste
- Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert?
- Grundannahmen überzeugend?

**Begriffserläuterungen**

**Fallzahl**: Anzahl der Studienteilnehmer/-innen, die im Rahmen einer Studie rekrutiert werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Sie ist vor Beginn der Studie festzulegen und mit Begründung im Studienprotokoll aufzuführen.

**Fallzahlkalkulation:** Mithilfe statistischer Methoden wird in Abhängigkeit von Fragestellung und Design der Studie, von Merkmalen des Hauptzielkriteriums sowie des klinisch relevanten Unterschiedes der erforderliche Stichprobenumfang berechnet. So wird z.B. bei einer zweiarmigen Therapiestudie, die die Überlegenheit einer der beiden Therapien bei der Reduktion der Schmerzintensität zeigen will, die Größe der Studiengruppen so festgelegt, dass mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (der sog. **Power**, z.B. 80%) und unter Berücksichtigung einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit für eine Fehlentscheidung gegen die Nullhypothese (dem sog. **Fehler 1. Art $\alpha$**, üblicherweise 5%) ein Unterschied von wenigstens $\Delta$ (Reduktion des Schmerzintensität um eine halbe Standardabweichung) zwischen den beiden Studiengruppen statistisch abgesichert werden kann.

**Stichprobenverluste**: Nicht alle der für die Studie aus der Studienprobenbasis ausgewählten Personen (Stichprobe) sind bereit, an der Studie teilzunehmen. Daneben kommt es bei Langzeitstudien zu weiteren Verlusten, da die Teilnahmebereitschaft der anfangs erfolgreich rekrutierten Personen bei den Follow-up-Erhebungen nachlässt. Auch andere Gründe können dazu führen, dass Studienteilnehmer/-innen die Studie nicht bis zum Ende durchlaufen (z.B. Wegzug, Unfall).

**Hauptzielparameter** (primärer Endpunkt/Outcome): Die als zentral betrachtete Beobachtungsgröße der Studie; die Fallzahlbestimmung wird nach der zu erwartenden Veränderung des primären Zielparameters vorgenommen (vgl. auch Ausführungen zu PP 19).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 64



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] k) die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen, 11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der hierzu zugrunde gelegten statistischen Erwägungen."
- **MPKP-Verordnung**
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 9. die Eignung des Verfahrens zur Auswahl der Probanden."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1997)
  6.9.2 The number of subjects planned to be enrolled: „Reasons for choice of sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the trial and clinical justification."
- **Statistical Principles for Clinical Trials** (ICH-E9 1998)
  3.5 Sample Size: „The number of subjects in a clinical trial should always be large enough to provide a reliable answer to the questions addressed. This number is usually determined by the primary objective of the trial […]. […] Using the usual method for determining the appropriate sample size, the following items should be specified: a primary variable, the test statistic, the null hypothesis, the alternative (‚working') hypothesis at the chosen dose(s) (embodying consideration of the treatment difference to be detected or rejected at the dose and in the subject population selected), the probability of erroneously rejecting the null hypothesis (the type I error), and the probability of erroneously failing to reject the null hypothesis (the type II error), as well as the approach to dealing with treatment withdrawals and protocol violations. In some instances, the event rate is of primary interest for evaluating power, and assumptions should be made to extrapolate from the required number of events to the eventual sample size for the trial. The method by which the sample size is calculated should be given in the protocol, together with the estimates of any quantities used in the calculations (such as variances, mean values, response rates, event rates, difference to be detected)."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 65



**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung Programm Klinische Studien** (29.06.2010)
  3.5: „PROPOSED SAMPLE SIZE/POWER CALCULATIONS: What is the proposed sample size and what is the justification for the assumptions underlying the power calculations? Include a comprehensible, checkable description of the power calculations and sample sizes detailing the outcome measures on which these have been based for both control and experimental groups; give event rates, means and medians, the software used for sample size calculation etc., as appropriate. Justify the size of difference that the trial is powered to detect, or in case of a non-inferiority or equivalence study, the size of difference that the trial is powered to exclude. It is important that the sample size calculations take into account anticipated rates of non-compliance and losses to follow up."
- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  Empfehlung 3.6: „Im Studienplan ist eine Begründung und quantitative Abschätzung des Studienumfangs anzugeben. Die Abschätzung des Studienumfanges (Probandenanzahl, bei Kohortenstudien auch Beobachtungsdauer) dient nicht nur dazu, den veranschlagten Aufwand (Kosten, Arbeitszeit etc.) für die Beantwortung der epidemiologischen Fragestellung zu beziffern. Es sollte darüber hinaus gezeigt werden, dass zwischen Aufwand und Nutzen (im Sinne der zu erwartenden Genauigkeit der Aussage aus dem gewählten statistischen Analyseverfahren) ein angemessenes und in gewissem Sinne auch optimales Verhältnis besteht. Die dieser Abschätzung zugrundeliegenden Annahmen, zum Beispiel zur erwarteten Effektstärke, zur Prävalenz der Exposition, zum α- und β-Fehler etc., sollen explizit angegeben werden."

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Größe der Stichprobe muss sorgfältig geplant sein. Der Unterschied zwischen zwei Studiengruppen ist dann leicht abzusichern, wenn dieser Unterschied groß und die Variabilität der als Hauptzielvariablen ausgezeichneten Messgröße gering ist. Da eine Entscheidung auf der Basis von Daten getroffen werden soll, muss ein sogenannter **Fehler 1. Art (α-Fehler)** festgelegt sein, mit dem die Wahrscheinlichkeit kontrolliert wird, dass in dieser Situation auf einen Unterschied zwischen zwei Bedingungen (z.B. Therapien) geschlossen wird, obgleich in Wirklichkeit kein Unterschied besteht. Dieser Fehler 1. Art wird üblicherweise per Konvention auf 5% festgelegt, wenn die Entscheidung über die Hypothese mit einem zweiseitigen Test gefällt werden soll. Unter diesen Bedingungen hängt die benötigte Fallzahl nur noch davon ab, wie sicher man sein möchte, eine als minimale klinisch relevante Differenz Δ oder einen größeren Unterschied entdecken zu können (die sog. **Power,** in der Regel mit 80% angesetzt).

Bei der Begutachtung eines Studienplans ist zu prüfen, ob die der Fallzahlplanung zugrunde liegenden Informationen realistisch sind, denn nur dann kann man davon ausgehen, dass die Studie auch zielführend sein wird. Häufige Fehler der Fallzahlplanung sind:

1. Es wird ein zu optimistischer oder allein erhoffter Unterschied zwischen den Gruppen berücksichtigt. Die Fallzahl erscheint machbar, aber die Studie hat ein großes Risiko,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 66



den dann später beobachteten kleineren Effekt nicht absichern zu können. Eine Studie sollte deshalb so „gepowert" sein, dass sie tatsächlich für alle relevanten Unterschiede zielführend sein kann.

2. Da keine beliebig großen Erhebungen durchgeführt werden können, müssen unrealistisch große Effekte angenommen werden, damit die zur Verfügung stehende Zahl an Fällen ausreicht. Hilfreicher wäre in diesem Fall eine Tabelle, die Auskunft darüber gibt, welche Unterschiede mit der vorgegebenen Fallzahl mit welcher Power gesichert werden können.
3. Eine grobe Überprüfung, ob die Einschlusskriterien der Studie denen der bereits durchgeführten Studien, die für die Rechtfertigung der Fallzahl herangezogen werden, entsprechen, ist erforderlich, da der beobachtete Effekt in aller Regel auch von der untersuchten Population abhängt.
4. In Nichtunterlegenheitsstudien besteht zusätzlich die Abhängigkeit von der Nichtunterlegenheitsschranke, mit deren Hilfe festgelegt wird, welche Unterschiede zwischen zwei aktiven Behandlungen als irrelevant angesehen werden können. Bei der Bewertung der Angemessenheit der Fallzahlplanung ist zunächst festzustellen, ob die angegebenen Unterschiede wirklich als irrelevant angesehen werden können. Eine gute Fallzahlplanung weist dabei aus, welche Effekte bei einer Behandlung mit Placebo zu erwarten gewesen wären, da ja zumindest gefordert wird, dass durch den Nachweis der Nichtunterlegenheit gegen einen aktiven Komparator die Überlegenheit zu Placebo gesichert ist.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Eine Studie, die aufgrund zu geringer Teilnehmerzahlen keine wissenschaftlich validen Ergebnisse relativ zu ihrem Erkenntnisziel erbringen kann, ist ethisch problematisch, da sie zum einen voraussichtlich keinen sozialen Wert generiert (und dabei knappe Ressourcen verbraucht) und zum anderen die Studienteilnehmenden unnötigen Risiken und/oder Belastungen aussetzen wird [1, 127 f.]. Zudem kann eine geringe Fallzahl (oder bereits eine zu tief angesetzte Fallzahlplanung) die Wahrscheinlichkeit einer unfairen Studienteilnehmerauswahl (s. PP 11) erhöhen, wenn dadurch die Repräsentativität der Stichprobe tangiert wird.

**Kommentar**: Es ist zu beachten, dass eine geringe Teilnehmerzahl nicht notwendig zu einer Ablehnung des Studienprotokolls führen muss. Nach Halpern et al. kommt eine Genehmigung in zwei Fällen infrage: Einmal, wenn es sich um die Erforschung seltener Krankheiten handelt und (!) die Forscherinnen und Forscher explizit planen, ihre Forschungsergebnisse in einer prospektiven Metaanalyse ähnlicher Studien mit geringer Teilnehmerzahl einzuschließen [2, 359]. Zum anderen müssten Studien in frühen Phasen der Entwicklung von Medikamenten oder anderen Interventionen nicht zwangsläufig ausreichende Power für randomisierte Vergleiche haben, sofern sie jedoch ausreichende Power für andere, klar definierte Zwecke aufweisen und dazu ausgelegt sind, die Durchführung folgender, vergleichender Studien anzuleiten [2, 359].

Ob eine Fallzahl zu gering ist, hängt davon ab, was man als angemessene Power und als angemessenen Fehler 1. Art bzw. α-Fehler gelten lässt (s.o.). Die erwähnte Festsetzung der

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 67



Power bei 80% und des α-Fehlers bei 5% beruht auf tradierten wissenschaftlichen Konventionen [3]. Aus ethischer Perspektive ist es allerdings nicht nur erlaubt, sondern sogar zu fordern, dass für spezifische Studien explizit begründet wird, warum insbesondere der α-Fehler bei 5% und nicht bei 1% oder 10% festgesetzt werden soll [4].

**Kommentar**: Die Festlegung des α-Fehlers beinhaltet ein Werturteil [4]. Dabei wird bewertet, wie viel Risiko man für falsche, irreführende Studienergebnisse einzugehen bereit ist. Man trifft dieses Werturteil stellvertretend für die von den Studienergebnissen betroffenen Patienten. Eine solche Risikobewertung ist abhängig von verschiedenen Faktoren: Situative (z.B. Schweregrad der Erkrankung, Dringlichkeit des Eingreifens, Ausmaß an Alternativoptionen), persönliche (Individuen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Risikobereitschaft und Risikoaversivität) und kognitive (die Einschätzung und Bewertung von Risiken ist zum einen abhängig von der Vertrautheit bestimmter Risiken, aber auch von persönlichen Interessenkonflikten [5]; so schätzen Forscher die Schadenpotenziale eigener Forschungsprojekte i.d.R. geringer ein als die Schadenpotenziale von Forschungsprojekten anderer Forscher [6]. Es kann gute Gründe geben, warum man (bzw. die betroffene Patientengruppe) in bestimmten Situationen einen höheren α-Fehler von z.B. 10% akzeptieren möchte. Diese Gründe sind aber explizit zu machen und von der Ethik-Kommission zu prüfen. Genauso kann explizit begründet werden, warum ein geringerer α-Fehler von z.B. 1% angemessen ist.

Die euphemistische Redeweise von geringer Fallzahl sollte vermieden werden. Es gibt nur angemessene und unangemessene Fallzahlen in Bezug auf vorher explizit definierte und begründete (!) statistische Messgrößen (Power und α-Fehler). Der statistische Laie (z.B. in einer Ethik-Kommission) wäre wahrscheinlich viel eher bereit, eine *geringe* Fallzahl zu akzeptieren als eine *unangemessene*.

**Kommentar:** Das Argument, dass nur durch pharmazeutische Unternehmen finanzierte Studien die „gewünschten" Fallzahlen erreichen können und dass aufgrund unzureichend finanzieller Ressourcen geringere Fallzahlen in öffentlich finanzierten Studien unumgänglich sind, ist zu unterbestimmt. Aufgrund des Schadenpotenzials und fraglicher Sinnhaftigkeit von „underpowered trials" müssen die Argumente deutlich konkreter beschrieben werden, um deren Gültigkeit im Einzelfall überprüfen zu können. Wie oben beschrieben, muss zum einen explizit begründet werden, warum der α-Fehler in bestimmten Situationen vergrößert und damit die Fallzahl verringert werden soll. Zum anderen sollte begründet werden, warum bei z.B. seltenen Erkrankungen eine ausreichend hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine brauchbare Metaanalyse verschiedener Studien mit ursprünglich unangemessener Fallzahl in einem angemessenen Zeitrahmen realisierbar ist. Sind die jeweiligen Begründungen nicht rational nachvollziehbar, ist die Verwendung des Arguments „Ressourcenknappheit" für die Legitimierung von „underpowered trials" ethisch unangemessen.

Auch Stichprobenverluste (dropouts) oder Rekrutierungsengpässe sind ethisch problematisch, wenn sie zum einen absehbar gewesen sind (z.B. hohe Raten von Stichprobenverlusten in Vorgängerstudien mit z.B. Alzheimer-Patienten oder schwierige Rekrutierung bei bestimmten, seltenen Erkrankungen) und zum anderen unzureichend berücksichtigt wurden (z.B. fehlende adjustierte Fallzahl oder fehlende Maßnahmen zur Verringerung der Raten von Stichprobenverlusten).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 68



**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Halpern S et al., The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. JAMA (2002), 288, 358–361
3. Upshur RE, The ethics of alpha: reflections on statistics, evidence and values in medicine. Theor Med Bioeth (2001), 22, 565–576
4. Strech D, Tilburt J, Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. J Clin Epidemiol (2008) , 61, 521–524
5. Tversky A, Kahneman D, Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. Science (1974), 185, 1124–1131
6. Slovic P, Perception of risk. Science (1987), 236, 280–285

**Praktische Hinweise**

- Die vom AK Ethik vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für alle anderen sonstigen Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 20 nach den statistischen Erwägungen und Gründen für die Anzahl in die Studie einzubeziehender Teilnehmer.
- In der Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen (beschlossen von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 20.11.2004) findet sich im § 3 Abs. 1 (Zusammensetzung und Mitglieder) folgender Hinweis: „In der Kommission sollte ausreichende Erfahrung auf dem Gebiet der Versuchsplanung und Statistik […] vorhanden sein." [1]

**Referenzen**

1. Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (2004), http://ak-med-ethik-komm.de/dokumente/mustersatzung.pdf (27.01.2012)

## Prüfpunkt 13: Studientyp/Studiendesign

- Passend für Forschungsfrage?
- Experimentelle Studie, Beobachtungsstudie?
- Kontroll-/Vergleichsgruppe? (s. auch PP 16)
- Art der Zuweisung: randomisiert?
  - Falls ja: Methode der Randomisierung?
  - Falls nein: mögliche Verzerrungsquellen, Kontrolle diskutiert?
- Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien)

**Begriffserläuterungen**

**Studientyp/Studiendesign**: Beide Begriffe beziehen sich auf die Architektur einer Studie. Die Auswahl des Studiendesigns ist abhängig von der Fragestellung der Studie. Die unterschiedlichen Studientypen lassen sich grob in experimentelle Studien und Beobachtungsstudien einteilen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 69



- **Experimentelle Studien**: Diese Studientypen sind immer prospektiv angelegt und führen in der Regel mindesten zwei Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe). Erfolgt die Zuweisung der Studienteilnehmer/-innen auf die Untersuchungsbedingungen nach dem Zufallsprinzip, so spricht man von einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT). Hierzu zählen z.B. Studien, die Behandlungskonzepte vergleichend evaluieren oder diagnostische Studien der Phase IV.
- **Beobachtungsstudien (observational study)**: Hierunter werden Studien (mit oder ohne Vergleichsgruppe) verstanden, in denen der Untersucher keine aktive Zuordnung der Studienteilnehmer/-innen zu einer Expositionsbedingung oder zu einer Intervention vornimmt. Zu diesen nicht experimentellen Studien zählen Querschnittserhebungen (prevalence survey), Kohortenstudien (prospektiv oder retrospektiv) sowie analytische Fallkontrollstudien.

Zu den Beobachtungsstudien zählt auch die **nicht interventionelle Prüfung:** Sie ist „eine Untersuchung, 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“ (nach § 4 Abs. 23 AMG).

**Kontroll-/Vergleichsgruppe (KG)**: Ihre Ergebnisse dienen als Referenzwerte zur Beschreibung der Effekte der untersuchten Intervention/Behandlung. Es lassen sich verschiedene Arten von KG unterscheiden: „**Aktive Kontrolle**: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention; **Nullkontrolle (zero contro, natural control)**: Vergleich der zu testenden Intervention mit keiner Intervention (Natürliche Verlaufskontrolle); **Historische Kontrolle**: Vergleich der zu testenden Intervention mit Daten aus früheren Untersuchungen; **Wartegruppenkontrolle**: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer noch nicht behandelten Interventionsgruppe; **Placebokontrolle**: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Placebogabe; **Add-on-Kontrolle**: Vergleich der zu testenden Intervention mit einer Standardintervention plus Placebo oder Standardtherapie plus zu testende Intervention“ [1].

In analytischen Fallkontrollstudien oder diagnostischen Genauigkeitsstudien wird die Kontrollgruppe von Personen gebildet, die nicht erkrankt sind (Nichtfälle). In Prognosestudien setzt sich die Kontrollgruppe aus nicht exponierten Personen zusammen (vgl. auch PP 16).

**Methode der Randomisierung** (randomisation schedule): In randomisierten Studien wird auf der Basis eines Zufallsprozesses entschieden, welcher Studiengruppe (Behandlungs-/Interventionsgruppe) die nächste Person zugeordnet wird, die in die Studie eingeschlossen wird. Häufig ist dabei die Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zu jeder der Studiengruppen gleich groß. Es können jedoch auch andere Verhältnisse der randomisierten Zuordnung sinnvoll sein (z.B. im Falle einer dreiarmigen Studie mit zwei aktiven Therapien und Placebo das Verhältnis 2:2:1).

**Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung**: Es werden vier Phasen unterschieden: „Phase I Trials: Initial studies to determine the metabolism and pharmacologic actions of drugs in humans, the side effects associated with increasing doses, and to gain early evidence of effectiveness; may include healthy participants and/or patients. Phase II Trials: Controlled clinical studies conducted to evaluate the effectiveness of the drug for a particular indication or indications in patients with the disease or condition under study and to determine the common short-term side effects and risks. Phase III Trials: Expanded

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 70



controlled and uncontrolled trials after preliminary evidence suggesting effectiveness of the drug has been obtained, and are intended to gather additional information to evaluate the overall benefit-risk relationship of the drug and provide and adequate basis for physician labeling. Phase IV Trials: Post-marketing studies to delineate additional information including the drug's risks, benefits, and optimal use."[2]

**Phasen diagnostischer Studien***:* Nach Sackett & Haynes 2002 lassen sich folgende 4 Phasen unterscheiden:

- Phase I: Validierung der Messeigenschaften, z.B. Richtigkeit und Präzision, macht Aussagen zur Güte der Methode möglich.
- Phase II: Es werden Patienten rekrutiert, für die die Diagnose bereits feststeht. Die Untersuchung der Messwerte auf Verteilungsunterschiede zwischen Gesunden und Kranken erlaubt Aussagen über Sensitivität und Spezifität des Tests.
- Phase III: Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert des Testes wird in der spezifischen klinischen Anwendungssituation beurteilt.
- Phase IV: Untersucht wird der therapeutische Nutzen eines Tests in einem experimentellen Studiendesign (vgl. [3]).

**Referenzen**

1. Placebo in der Medizin – Eine Stellungnahme (Bundesärztekammer 27.08.2010) http://bundesärztekammer.at/downloads/placebo_lf_1_17012011.pdf2. (27.01.2012)
2. ClinicalTrials.gov, Glossar. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary (27.01.2012)
3. Sackett DL, Haynes RB, The architecture of diagnostic research. BMJ (2002), 324, 539–541

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Structure and Content of Clinical Study Report** (ICH-E3 1995)
  9.1 Overall Study Design and Plan-Description: „[…] The overall study plan and design (configuration) of the study (e.g., parallel, cross-over) should be described briefly but clearly, using charts and diagrams as needed. […] 9.2 Discussion of Study Design, including the Choice of Control Groups: […] Known or potential problems associated with the study design or control group chosen should be discussed in light of the specific disease and therapies being studied. […]"
- **Arbeitsleitlinien für Ethik-Kommissionen die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten (**WHO 2000; dt. Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen)
  6.2: „Elemente der Begutachtung […] 6.2.1 Wissenschaftliches Design und Durchführung der Studie: 6.2.1.1 die Angemessenheit des Studiendesigns in Verbindung mit den Zielen der Studie, […]"
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol for biomedical research involving human subjects: „[…] 12. A detailed description of the design of the trial or study. In the

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 71



case of controlled clinical trials the description should include, but not be limited to, whether assignment to treatment groups will be randomized (including the method of randomization) […]"

- **International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies** (CIOMS 2009)
  Appendix 2 – Items to be included in a protocol for epidemiological research involving human subjects: „[…] 12. A detailed description of the design of the study, including whether it is an observational or interventional study, and if the latter, a description, among other things, of how subjects will be assigned to treatment groups (including the method of randomization, if used), […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (2008)
  Empfehlung 3.1: „Der Studientyp soll beschrieben und seine Wahl angemessen begründet werden."

**Erkenntnislogische Begründung**

Die wechselseitige Passung von Forschungsfrage und Studiendesign ist ein unverzichtbares Grunderfordernis jedes Forschungsvorhabens. Studiendesigns ohne Kontrolle erlauben es in der Regel nicht, beobachtete Veränderungen hinreichend sicher auf die durchgeführte Intervention zurückzuführen. Steht die Wirksamkeit als solche zur Diskussion, ist der Einsatz einer Kontrollbedingung unabdingbar (vgl. PP 16).

Bei klinischen Studien ermöglicht es die Verwendung eines randomisierten Studiendesigns, Verzerrungen (z.B. die selektive Zuordnung von Studienteilnehmern zu Treatmentbedingungen) zu verhindern. „Some sources of bias arise from the design of the trial, for example an assignment of treatments such that subjects at lower risk are systematically assigned to one treatment." (ICH-E9) „Assurance that subject populations are similar in test and control groups is best attained by randomly dividing a single sample population into groups that receive the test or control treatments. Randomization avoids systematic differences between groups with respect to known or unknown baseline variables that could affect outcome." (ICH-E10)

Fehler in der Versuchsplanung können in aller Regel nicht durch die statistische Auswertung korrigiert werden. Der Verzicht auf eine randomisierte Zuordnung der Studienteilnehmer/-innen zu den Studiengruppen dort, wo sie eigentlich möglich ist, ist wissenschaftlich unklug. Die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse ist stark eingeschränkt, falls nicht gezeigt werden kann, dass die Auswirkungen einer selektierten Zuordnung unerheblich sind. Auch in randomisierten Studien ist eine derartige Verzerrung nur dann zu vermeiden, wenn die Zuordnung der jeweils nächsten teilnehmenden Person verborgen bleibt und damit eine Einflussnahme auf die Sequenz der Aufnahme von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen erschwert wird (Cave: transparente Umschläge). Eine solche verdeckte Zuweisung (concealment of allocation) ist ein methodisches Verfahren zum Schutz vor einem Selektionsbias. Die randomisierte Zuteilungsfolge zu den Studienarmen wird bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Zuordnung des Studienteilnehmers zu einer Studiengruppe geheim gehalten.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 72



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Ein zentraler Prüfpunkt (neben anderen) für die ethische Bewertung der Angemessenheit einer klinischen Studie ist die zu erwartende „wissenschaftliche Stärke des Beweises" (auch: Evidenzgrad, Validität oder Glaubwürdigkeit der Studienergebnisse) (s. z.B. [1]). Von einem Studiendesign ist abhängig, inwieweit systematische Verzerrungen (**Bias**) in den Studienergebnissen reduziert werden können und damit die Glaubwürdigkeit (Beweisstärke) verbessert wird (s. auch erkenntnislogische Begründung). Patientinnen und Patienten wie auch die Gesellschaft im Ganzen (Stichwort: sozialer Wert; s. PP 1) können nur von möglichst unverzerrten, glaubwürdigen Studien profitieren. Ferner können nur solche Studien es rechtfertigen, Studienteilnehmende unvermeidlichen Risiken und Belastungen durch die Studie auszusetzen (s. u.a. [2]). Und zuletzt sind auch die eingesetzten (begrenzten) Ressourcen nur bei möglichst glaubwürdigen Studien gerechtfertigt.

Die Anfälligkeit für systematische Verzerrungen lässt sich nachweisbar verringern durch Kontrollgruppen, durch Randomisierung der Studienteilnehmer in die untersuchten Studienarme sowie durch Verblindung von Prüfärztinnen und -Ärzten, Patientinnen und Patienten und anderen Personen, die in der Generierung und Auswertung von Studienergebnissen involviert sind [3; 4]. Der Goldstandard für klinische Studien, welche die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen untersuchen wollen, ist deshalb eine randomisiert-kontrollierte Studie (Randomized-controlled trial, RCT) [5].

**Kommentar**: Weder kleine Fallzahlen (s. PP 12) noch bestimmte Studiensettings (z.B. ambulante Versorgung) schließen die Verwendung von Kontrollgruppen und Randomisierung im Studiendesign zwingend aus. Im Gegenteil: Es bedarf sehr guter Gründe im Sinne eines patientenorientierten Erkenntnisgewinns, um im Einzelfall (insbesondere bei vulnerablen Gruppen; s. PP 11 u. 22) die Abweichung von diesem Goldstandard und damit das erhöhte Potenzial für systematische Verzerrungen sowie die damit verbundenen medizinischen, ethischen und ökonomischen Risiken (s.o.) zu rechtfertigen. Oft werden aber keine entsprechend guten Gründe gegeben, sondern unverbindliche und damit irreführende Forderungen gestellt, neben RCTs auch „andere Methoden der empirischen Prüfung" anzuwenden, um „möglichst gesicherte Erkenntnisse über Kausalzusammenhänge" zu gewinnen [6]. Für die Begründung der Verwendung nicht randomisiert-kontrollierter (und bestmöglich verblindeter) Studiendesigns reicht die bloße Benennung von Gründen per se (z.B. höhere Kosten für kontrollierte Studien) nicht aus. Es muss begründet werden, warum die jeweiligen Gegenargumente in ihrer Bedeutung (Stichwort: Verhältnismäßigkeit; s. auch PP 15) höher zu gewichten sind als das mit den anderen Studiendesigns verbundene höhere Schadenpotenzial bzw. niedrigere Nutzenpotenzial für Patientinnen und Patienten (durch ihre höhere Bias-Anfälligkeit).

**Referenzen**

1. Bertelsmann H, Lerzynski G, Kunz R (2007) Kritische Bewertung von Studien zu therapeutischen Interventionen. In: R Kunz et al. (Hrsg), Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis, 133–148. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
2. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 73



3. Fletcher RW, Fletcher SW (2005) Clinical Epidemiology. The Essentials, 4. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD
4. Kunz R, Vist G, Oxman AD, Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. Cochrane Database Syst Rev (2007) (2): MR000012
5. Windeler J, Lange S, Methodische Anforderungen an klinische Studien und ihre Interpretation. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz (2009), 52, 394–401
6. Porzsolt F, Kliemt H, Ethische und empirische Grenzen randomisiert-kontrollierter Studien. Med Klein (2008), 103, 836–842

**Praktische Hinweise**

In der Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen (beschlossen von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 20.11.2004) findet sich im § 3 Abs. 1 (Zusammensetzung und Mitglieder) folgender Hinweis: „In der Kommission sollte ausreichende Erfahrung auf dem Gebiet der Versuchsplanung und Statistik […] vorhanden sein." [1]

**Referenzen**

1. Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (2004), http://ak-med-ethik-komm.de/dokumente/mustersatzung.pdf (27.01.2012)

## Prüfpunkt 14: Studienprotokoll/Prüfplan mit Zeitplan, Arbeitsplan

- Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum, Katamnese/Follow-up-Zeitraum, Auswertungsperiode angegeben?
- Gesamtdauer der Studie, Studiendauer für jede teilnehmende Person?
- Flussdiagramm, Meilensteine

**Begriffserläuterungen**

Zu Studienprotokoll/Prüfplan vergleiche PP 5.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] c) den Prüfplan."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 3. vom Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichneter Prüfplan unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der EudraCT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors, der Fassung und des Datums."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 74



- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 2: „Dem Antrag nach Absatz 1 sind der vom Prüfer oder Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung oder vom Leiter der Leistungsbewertungsprüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnete Prüfplan oder bei Leistungsbewertungsprüfungen der Evaluierungsplan sowie das Handbuch des klinischen Prüfers beizufügen. Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag nach Absatz 1 folgende in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache abgefasste Anlagen beizufügen: 1. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans oder bei Leistungsbewertungsprüfungen des Evaluierungsplans in deutscher Sprache, wenn der Plan nach Satz 1 in englischer Sprache vorgelegt wird."
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 6. bei klinischen Prüfungen den Prüfplan oder bei Leistungsbewertungsprüfungen den Evaluierungsplan, 7. das Handbuch des klinischen Prüfers auf Vollständigkeit und Verständlichkeit."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1997)
  6. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s): „The contents of a trial protocol should generally include the following topics. […] 6.4.5 The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all trial periods, including follow-up, if any."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung Programm Klinische Studien** (29.06.2010)
  In der Studiensynopsis werden folgende Angaben verlangt: „Trial duration: First patient in to last patient out (months); Duration of the entire trial (months); Recruitment period (months)"

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Qualität einer Studie ist u.a. erkennbar an einem stringenten zeitlichen Ablaufplan. Für die verschiedenen Studienphasen der Rekrutierung, Behandlung, Follow-up und Auswertung sollte adäquat viel Zeit eingeplant sein. Häufig wird für die Analysephase am Ende der Studie zu wenig Zeit veranschlagt.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 75



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Zeitplan und Arbeitsplan implizieren sowohl wissenschaftsethische als auch medizinethische Aspekte. In wissenschaftsethischer Hinsicht spielt erneut die Frage nach der wissenschaftlichen Qualität eine Rolle (s. u.a. PP 5, 9, 13) [1, 127 f.]. Aus einem zu knapp bemessenen Zeit- und Arbeitsplan kann bei auslaufender Finanzierung ein Studienabbruch bei unangemessen niedriger Fallzahl resultieren. Ein Schaden entsteht dabei nicht nur in finanzieller Hinsicht (sinnlose Studienfinanzierung). Bedeutender ist der Schaden für die Probanden, die „umsonst" an der Studie teilgenommen haben.

Generell besteht ein zentrales Problem in zu kurzen Beobachtungszeiträumen, welche eine systematische Verzerrung in der Erhebung von Nutzen- und Schadenpotenzialen mit sich bringen können.

**Kommentar**: Insbesondere in der Hämatoonkologie werden die häufig zu kurzen Untersuchungszeiträume kritisiert [2]. Ethik-Kommissionen können sich zwar an den Vorgaben der Zulassungsbehörden orientieren (welche diese kurzen Zeiträume akzeptieren), sie können aber aufgrund ihrer speziellen Einsicht in die Häufigkeit und das Ausmaß bestimmter inadäquater Zeitpläne und aufgrund ihrer möglichen Schutzfunktion für Patientinnen und Patienten auch Stellungnahmen zur Unangemessenheit aktueller Praktiken abgeben, um die Verfahren bei Zulassungsbehörden zu beeinflussen.

Eine zu lange Studiendauer (ohne Qualitätsgewinn und ohne „angemessenen" zusätzlichen Erkenntnisgewinn) wirft Fragen bezüglich der Belastung von Studienteilnehmern (s. PP 15) und des effizienten Ressourceneinsatzes auf. Auch die Belastungen, die sich aus einer besonders langen Studiendauer ergeben könnten, müssen den Studienteilnehmenden mitgeteilt werden (s. PP 21 informierte Einwilligung).

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Trotta F et al., Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? Ann Oncol (2008), 19, 1347–1353

**Praktische Hinweise**

Zu Aufbau und Inhalten eines Studienprotokolls bzw. eines Prüfplans vergleiche PP 5.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 76



**Prüfpunkt 15: Interventionen**

- Ja/nein
- Art, Applikationsweise, Dauer, ggf. Unterschiede zum Standard beschrieben?
- Nutzenchancen ausreichend spezifiziert?
- Schadenrisiken ausreichend spezifiziert?
- Belastungsgrad und Risikoschwellen definiert?
- Gesetzliche Vorgaben zu Obergrenzen eingehalten (ggf. minimale Risiken und Belastungen)? Reversibilität, Vertretbarkeit?
- Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?

**Beim Einschluss von Kranken:**

- Klare Trennung von klinischer Routine und studienbedingten Anteilen?
- Alternative Behandlungsmöglichkeiten außerhalb der Studie dargestellt?
- Intervention unter dem Niveau der Standardbehandlung?
- Falls keine Behandlung vorgesehen: adäquate Behandlung außerhalb der Studie behindert?
- Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung)? Mögliche Interaktion bedacht?
- Qualitätssicherung (standardisierte Durchführung der Intervention)?

**Begriffserläuterungen**

**Intervention:** „Im Sinne dieses Protokolls umfasst der Ausdruck „Intervention" (i) eine körperliche Intervention (ii) jede andere Intervention, soweit sie mit einer Gefahr für die psychische Gesundheit der betroffenen Person verbunden ist." (Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung, Europarat 25.01.2005)

„Intervention includes both physical procedures by which data are gathered (for example, venipuncture) and manipulations of the subject or the subject's environment that are performed for research purposes." [Code of federal Regulations title 45, part 46, U.S. Department of Health & Human Services, 2009].

**Nutzenchance (potential benefit):** Das Eintreffen einer generell günstigen oder als wünschenswert erachteten physischen, psychischen, sozialen, ökonomischen und/oder ökologischen Folge der Studiendurchführung, -teilnahme und -befunde mit einer Wahrscheinlichkeit größer Null für diverse potenzielle Benefiziare (z.B. für die Studienteilnehmer selbst, für Kranke der gleichen Gruppe, für die Heilkunde bzw. medizinische Wissenschaft) (ausführlich s. Kap. 5.1).

**Schadenrisiko** (potential harm, potential burden, risk): Das Eintreffen einer nachteiligen oder als unerwünscht erachteten physischen, psychischen, sozialen, ökonomischen und/oder ökologischen Folge der Studiendurchführung, -teilnahme bzw. -befunde mit einer Wahrscheinlichkeit größer Null für diverse potenzielle Geschädigte/„Malefiziare" (ausführlich s. Kap. 5.1).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 77



**Hinweis:** Generell wird in verschiedenen Dokumenten zwischen **Belastungen** (burden) und **Risiken** (risks) unterschieden. **Risiken** beziehen sich auf negativ bewertete zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen und quantifizieren die Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens. **Belastungen** bezeichnen die mit der Durchführung einer Studie nahezu unvermeidbar gegebenen Unannehmlichkeiten (z.B. Schmerzen bei einer Hautbiopsie oder Mammografie, längeres unbequemes Liegen und Lärmbelästigung bei einem MRT, psychische Irritation durch bestimmte Fragebogenitems, Wege- und Wartezeiten). Sie enden mit Abschluss der entsprechenden Situation. Zahlreiche Studienbestandteile beinhalten sowohl Belastungen wie Risiken (bei der Venenpunktionen z.B.: lokale Schmerzen sowie Nervenverletzung, Thrombose, Infektion).

**Minimales Risiko** (minimal risk): Nach § 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG-Novelle weist eine klinische Prüfung ein minimales Risiko auf, wenn „nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird".
**Minimale Belastung** (minimal burden): Eine klinische Prüfung „weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden" (§ 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG-Novelle ).
**Standardbehandlung** (standard of care)**:** Das Niveau des Behandlungsstandards kann sich beispielsweise in den Empfehlungen der Fachgesellschaften widerspiegeln oder in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien dokumentiert sein. Da die normale Versorgungspraxis (Usual care) nicht notwendigerweise dem aktuell geltenden Behandlungsstandard entspricht, ist im Einzelfall zu diskutieren, ob Usual care als Vergleichsmaßstab gewählt werden kann. Bei Erkrankungen, für die es noch keine etablierte Behandlung gibt, kann auch eine Nichtbehandlung bzw. ein Placebo die Referenzbehandlung darstellen. Ist eine kurative Behandlung nicht (mehr) möglich, wird eine dem Standard entsprechende palliative Betreuung als Referenz zu wählen sein.

**Deutsche Gesetze/Verordnungen; Richtlinien/Verordnungen der EU**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere a) die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abgewogen worden sind. Eine klinische Prüfung darf nur beginnen, wenn eine Ethik-Kommission […] zu der Schlussfolgerung kommt, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen, und nur fortgeführt werden, wenn die Einhaltung dieser Anforderung ständig überwacht wird; […] c) das Recht des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre […] gewährleistet werden."

  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] b) die Angemessenheit der in

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 78



Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a) vorgeschriebenen Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken und die Begründetheit der Schlussfolgerungen."

- **AMG**

  § 40, Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 2. die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind."

  § 41 Abs. 1: „Auf eine klinische Prüfung bei einer volljährigen Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 2. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen. […] 10. Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen."

- **MPG**

  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind."

  § 21: „Auf eine klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Medizinprodukt angewendet werden soll, findet § 20 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Medizinproduktes nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern."

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 2: „Dem Antrag […] sind der vom Prüfer oder Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung oder vom Leiter der Leistungsbewertungsprüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnete Prüfplan […] beizufügen. Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag nach Absatz 1 folgende in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache abgefasste Anlagen beizufügen: […] 5. eine Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken, Nachteile und Belastungen gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde und gegen den erwarteten Nutzen für die Probanden."

  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftli-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 79



chen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 2. ob der zu erwartende Nutzen die voraussichtlichen Risiken überwiegt und ob diese Risiken für die Probanden vertretbar sind, 3. die Vertretbarkeit der Risiken der durch die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung bedingten zusätzlichen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)

  18.: „Jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen muss eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen für die an der Forschung beteiligten Einzelpersonen und Gemeinschaften im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für sie und andere Einzelpersonen oder Gemeinschaften, die von dem untersuchten Zustand betroffen sind, vorangehen."

  20.: „Ärzte dürfen sich nicht an einem Forschungsvorhaben am Menschen beteiligen, wenn sie nicht überzeugt sind, dass die mit der Studie verbundenen Risiken angemessen eingeschätzt worden sind und in zufriedenstellender Weise beherrscht werden können. […]"

  32.: „Nutzen, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Maßnahme muss mit denjenigen der gegenwärtig besten erwiesenen Maßnahme verglichen werden, außer unter folgenden Umständen:
  - Die Verwendung eines Placebos oder die Nichtbehandlung ist bei Studien akzeptabel, wenn keine gegenwärtig erwiesene Maßnahme existiert, oder
  - wenn die Verwendung eines Placebos aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen notwendig ist, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer Maßnahme festzustellen, und wenn die Patienten, die ein Placebo oder keine Behandlung erhalten, keinem Risiko eines ernsten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden. Mit großer Sorgfalt muss ein Missbrauch dieser Option vermieden werden."

- **Structure and Content of Clinical Study Report** (ICH-E3 1995)

  9.4.1 Treatments administered: „The precise treatments or diagnostic agents to be administered in each arm of the study, and for each period of the study, should be described including route and mode of administration, dose and dosage schedule."

  9.4.7 Prior and concomitant therapy: „Which drug or procedures were allowed before and during the study, whether and how their use was recorded, and any other specific rules and procedures related to permitted or forbidden concomitant therapy should be described. How allowed concomitant therapy might affect the outcome due either to drug-drug interaction or to direct effects on the study endpoints should be discussed."

- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)

  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 17. Description and explanation of all interventions (the method of treatment administration, including route of administration, dose, dose interval and treatment period for investigational and com-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 80



parator products used; 18. plans and justification for withdrawing or withholding standard therapies in the course of the research, including any resulting risks to subjects; 19. Any other treatment that may be given or permitted, or contraindicated, during the study; 20. Clinical and laboratory tests and other tests that are to be carried out."

- **International ethical guidelines for epidemiological studies** (CIOMS 2009)
  „Guideline 8 – Benefits, harms and risks of study participation: „[…] – Interventions or procedures that hold out the prospect of direct diagnostic, therapeutic or preventive benefit for the individual subject must be justified by the expectation that they will be at least as advantageous to the individual subject, in the light of foreseeable harms and benefits, as any available alternative. Risks of such „beneficial" interventions or procedures must be justified in relation to expected benefits to the individual subject. – Risks of interventions that do not hold out the prospect of direct diagnostic, therapeutic or preventive benefit for the individual must be justified in relation to the expected benefits to society. The risks presented by such interventions must be reasonable in relation to the importance of the knowledge to be gained."
- **Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Bioethik-Konvention**) (Europarat 1997)
  Artikel 16 – Schutz von Personen bei Forschungsvorhaben: „Forschung an einer Person ist nur zulässig, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: […] (ii) die möglichen Risiken für die Person stehen nicht im Missverhältnis zum möglichen Nutzen der Forschung; […]"
- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)
  Article 23 – Non-interference with necessary clinical interventions: „(1) Research shall not delay nor deprive participants of medically necessary preventive, diagnostic or therapeutic procedures. (2) In research associated with prevention, diagnosis or treatment, participants assigned to control groups shall be assured of proven methods of prevention, diagnosis or treatment. (3) The use of placebo is permissible where there are no methods of proven effectiveness, or where withdrawal or withholding of such methods does not present an unacceptable risk or burden."
- **Guide for Research Ethics Committee Members** (Europarat CDBI 2011)
  6.C.7 Benefits and risks: „For any biomedical research involving human beings, the researchers must ensure that the risks and burdens of research participation are not disproportionate to any potential benefits. Risks and burden should always be minimised. This key requirement stems from the ethical principles of beneficence and non-maleficence. For interventions that hold out the prospect of direct benefit for the participant, a higher degree of risk and burden may be acceptable – e.g., as noted above (See Chapter 2 – Introduction), the degree of risk and burden acceptable in research on a new treatment for a serious condition such as advanced cancer would be unacceptable in research on a minor infection. Risk and burden may not only be physical but also psychological or social, while potential direct benefits include those of a palliative as well as curative nature."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 81



**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung Programm Klinische Studien** (29.06.2010)
  3.2 Dose, Mode and Scheme of intervention: „Justify the dose, the mode and the scheme of the intervention. How does the intervention compare to other interventions for the same condition? For diagnostic trials: What is the rationale for the units, cut off and/or categories? 3.3 Additional treatments: „Please describe the medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial, if applicable."
- **Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien** (daepi 2000) [1]
  „Die im Rahmen einer epidemiologischen Studie vorgesehenen Erhebungsverfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben […] dabei sollen insbesondere Invasivität und Risiken der Untersuchungsverfahren dargestellt werden, wobei sich die Risikoeinschätzung sowohl auf die unmittelbaren Risiken der Erhebung selbst als auch auf nachteilige Folgen der Befunderhebung beziehen muss."

**Referenzen**

1. Raspe H (2000) Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien in Hinblick auf Ethik und Datenschutz. In: Wiesing U, Simon A, von Engelhardt D (Hrsg): Ethik in der medizinischen Forschung, Reihe Medizin-Ethik, Band 13, 181–195. Schattauer, Stuttgart

**Erkenntnislogische Begründung**

Eine sorgfältige und umfassende Beschreibung der eingesetzten Intervention ist notwendig, um die Durchführungsobjektivität sicherzustellen und eine Wiederholung des Vorgehens zu ermöglichen.

Um beobachtete Veränderungen eindeutig auf den Einfluss der zu untersuchenden Intervention zurückführen zu können (Sicherung der internen Validität), müssen Störvariablen kontrolliert bzw. ausgeschaltet werden. So sind z.B. Begleittherapien zu erfassen und zu dokumentieren, um sie auswertungsstatistisch berücksichtigen zu können; oder es ist durch Schulungsmaßnahmen der Studienärzte zu gewährleisten, dass ein vergleichbares Qualifikationsniveau vorliegt (Studienarzt A sollte nicht mehr Übung mit der zu prüfenden Methode besitzen als Prüfarzt B).

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die meisten klinischen Studien sind mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Schadenrisiken (vgl. Definitionen) verbunden. Diese Schadenrisiken sind per se nur dann legitim, wenn sie in einem angemessenen Verhältnis zu den Nutzenchancen der Studie stehen. Die Angemessenheit dieses Verhältnisses zu bestimmen, stellt eine komplexe ethische Herausforderung dar. Zum einen sind in der Regel inkommensurable Typen von Nutzen- und Schadenpotenzialen – „Äpfel und Birnen" – gegeneinander abzuwägen (s. Kap. 5.4). Diese Chancen- und Risikentypen wiederum können verschiedene Personengruppen (bzw. verschiedene potenzielle Nutznießer und Geschädigte) betreffen (s. Kap. 5). Zudem ist es bei klinischer Forschung inhärent, dass unser Wissen zu den jeweiligen Nutzen- und

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 82



Schadenpotenzialen oft deutlich begrenzt ist, besonders im Rahmen früher, translationaler Forschung (Phase I und II) [1, 129; 2].

Auch wenn eine **informierte Einwilligung** (PP 20, 21) vorliegt, bedarf es einer besonderen ethischen Begründung für die Studiendurchführung, wenn die Schadenrisiken für den individuellen Studienteilnehmer die Nutzenchancen für eben jenen Teilnehmer übertreffen. Prinzipiell könnte eine solche Studie dann als ethisch legitim eingestuft werden, wenn dem überwiegenden Schadenpotenzial für den *Studienteilnehmer* ein besonderes Nutzenpotenzial für *andere* gegenübersteht (zur Definition von Gruppennutzen und Fremdnutzen s. Kap. 5; zur Definition von „sozialem Wert" s. PP 1). Auch wenn man prinzipiell akzeptiert, dass Studienteilnehmende Schadenpotenziale in Kauf nehmen dürfen, um einen gesellschaftlichen Nutzen zu ermöglichen, ergeben sich zwei ethische Anschlussfragen, welche in der Praxis der Abwägung von Nutzenchancen und Schadenrisiken eine weitere Herausforderung darstellen: Zum einen muss begründet werden, ob und wenn ja wo genau eine Schwelle für ein noch angemessenes Schadenpotenzial anzusetzen ist [3]. Zum anderen muss begründet werden, inwieweit ein solches Potenzial für einen „Netto"-Eigenschaden und der dazugehörige Schwellenwert auch bei nicht einwilligungsfähigen Studienteilnehmern ethisch angemessen ist bzw. inwieweit hier andere Maßstäbe zu strengeren Schwellenwerten oder gar zur generellen Ablehnung von nicht eigennütziger Forschung führen.

**Kommentar**: Natürlich ist zu berücksichtigen, dass der tatsächliche Spielraum für solcherart Abwägungen in individuellen deutschen Ethik-Kommissionen stark durch die nationale wie auch internationale Rechtssprechung limitiert ist.

Die Angemessenheit der Chancen-Risiken-Abwägung und Schwellenwertbestimmung ist nicht nur abhängig von einer guten (*theoretisch*-ethischen) Begründung, sondern auch von der *praktischen* Nachvollziehbarkeit dieser Abwägungen in den konkreten Entscheidungen von Ethik-Kommissionen. Die maßgebliche Aufgabe jeder Ethik-Kommission liegt nicht in der Begründung der Zulässigkeit solcher Abwägungen im Allgemeinen, sondern in ihrer Durchführung im speziellen Fall. Eine willkürliche oder verzerrte Abwägung würde die ethisch und rechtlich begründete Zulässigkeit konterkarieren. Bislang wird diese Abwägungspraxis in Ethik-Kommissionen maßgeblich durch konzeptionelle Überlegungen [4; 5] aber kaum durch konkrete Vorgaben zur Strukturierung dieser Abwägungen angeleitet.

Nach einer Befragung niederländischer Ethik-Kommissionen sehen sich die wenigsten (12%) in der Lage, eine systematische Abwägung vorzunehmen, 20% geben an, nach dem Gefühl („impressions and feelings") zu urteilen [6]. Die Abschätzung erfolgt häufig nach informellen, nicht diskutierten Regeln in unstrukturierter Weise, ein Vorgehen, das zu den beobachteten Unterschieden in der Bewertung identischer Forschungsprojekte durch verschiedene Ethik-Kommissionen beitragen dürfte [7].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 83



**Kommentar**: In jüngerer Zeit sind einige erste Vorschläge für konkretere Vorgaben an eine Strukturierung und Dokumentation der Chancen-Risiko-Abwägungen publiziert worden. Eine relativ konkrete Systematik zur Operationalisierung der Risikobewertung durch Ethik-Kommissionen haben Annette Rid et al. beschrieben [8]. Die ersten Praxiserfahrungen und die internationale kritische Evaluationen dieses ambitionierten Vorhabens bleiben abzuwarten. Zudem wird über die Notwendigkeit einer ähnlichen Vorgehensweise bei der Einschätzung von Nutzenpotenzialen zu diskutieren sein [9]. Ein zweiter Ansatz, der auch der Handreichung in diesem Band zugrunde liegt, strukturiert sowohl die Erfassung von Nutzen- wie von Schadenpotenzialen, stellt dabei aber zunächst weniger Anforderungen an die Operationalisierung der jeweilig berücksichtigten Nutzen- und Schadenpotenziale [10; 11]. Die einzelnen Schritte einer strukturierten Abwägung werden in der Handreichung ausführlich beschrieben.

Die verschiedenen Schritte einer strukturierten Abwägung werden in Kapitel 5 ausführlich beschrieben. Hier sollen allein die zwei jeder Abwägung vorausgehenden Aufgaben in ihrer ethisch-pragmatischen Begründung skizziert werden:

1. **Identifizierung, Bewertung und Minimierung der Schadenrisiken**: Zunächst müssen die relevanten Schadenrisiken der jeweiligen Forschung konkret in ihrer Art, ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit und ihrem Ausmaß beschrieben werden (s. Kap. 5, Schritt 1 und 2). Die Darstellung dieser Schadenpotenziale sollte neben physischen auch psychische, soziale und ökonomische Schadenpotenziale umfassen. Ihre Bewertung sollte, so weit dies möglich ist, auf verfügbarer empirischer Evidenz und nicht auf Intuition oder Spekulation beruhen. Identifizierte Schadenrisiken sollten bestmöglich minimiert werden.
2. **Identifizierung, Bewertung und Optimierung der Nutzenchancen:** Die Art, Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der Nutzenchancen der Forschung sollten gleichfalls identifiziert werden. Die Spezifizierung von Nutzenpotenzialen für individuelle Studienteilnehmende sollte nur gesundheitsbezogenen potenziellen Nutzen berücksichtigen, der durch die Forschung selbst ermöglicht wird. Ein Nutzenpotenzial für die Gesellschaft besteht, wenn die Forschung als wissenschaftlich valide beurteilt wird und ihre Ergebnisse potenziellen sozialen Wert beinhalten. Sekundärer Nutzen wie finanzielle Entschädigungen oder zusätzliche medizinische Leistungen (z.B. die Möglichkeit, eine Hepatitis-Impfung zu erhalten, die nicht mit der Forschung in einem Zusammenhang steht; Stichwort Inclusion benefit [12] sollten nicht in der Bewertung des Verhältnisses von Nutzen- und Schadenpotenzialen berücksichtigt werden. Ansonsten könnten die Erhöhung einer Entschädigung oder zusätzliche medizinische Leistungen selbst die risikoreichste Forschung über ihre Nutzenpotenziale rechtfertigen. Darüber hinaus sind medizinische Leistungen, die in einem Zusammenhang mit der klinischen Forschung stehen, notwendig für die Sicherstellung der wissenschaftlichen Validität und des Wohlergehens der Studienteilnehmenden; auch sie sollten nicht in die Aufsummierung der Nutzenpotenziale einfließen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 84



**Kommentar**: Während die Notwendigkeit zur Minimierung von Schadenpotenzialen in der forschungsethischen Literatur und in internationalen Regelwerken Niederschlag gefunden hat, wird die Notwendigkeit zur Optimierung von Nutzenpotenzialen in forschungsethischer Hinsicht relativ wenig explizit diskutiert, geschweige denn reguliert. Beide Maßnahmen verbessern jedoch die Verhältnismäßigkeit der Chancen-Risiken-Abwägung im wünschenswerten Sinne. Es ist eine forschungsethisch unzureichend diskutierte Frage, ob Studienprotokolle mit per se angemessenem Chancen-Risiken-Profil auch dann als ethisch angemessen bezeichnet und von Ethik-Kommissionen genehmigt werden sollten, wenn die Nutzenpotenziale mit „angemessenem" Aufwand weiterhin optimiert werden könnten. So wird u.a. beklagt, dass häufig „nur" Surrogatendpunkte, zu kurze Zeiträume oder unangemessene Komparatoren in klinischen Studien untersucht werden (s. z.B. PP 14, 16, 18).

**Notwendigkeit intra- und interpersoneller Vergleiche.** Der Sprachgebrauch von „Verhältnismäßigkeit" oder von „Nutzenpotenzialen, welche die Schadenpotenziale überwiegen", ist zunächst metaphorisch zu verstehen. Doch das Fehlen einer mathematischen Formel, die berechnet, wann die Nutzenchancen die Schadenrisiken „überwiegen", bedeutet nicht, dass solche Urteile grundsätzlich willkürlich oder subjektiv sind. Zum einen sollten existierende Daten zur Schwere und Eintrittswahrscheinlichkeit von Schaden- und Nutzenpotenzialen explizit berücksichtigt werden [8]. Im Alltag stellen wir ständig (diskursiv rechtfertigbare) Vergleiche von potenziellem Schaden und Nutzen für uns selbst und oft auch für andere Personen an (wie Kinder, Freunde oder Angestellte), und dies ganz ohne die Hilfe einer mathematischen Formel.

**Kommentar**: Eine komplexere Bewertung ist notwendig, wenn klinische Forschung keine oder nur geringfügige Nutzenpotenziale für die individuellen Studienteilnehmenden bereithält (wie z.B. in Phase-I-Studien sowie in manchen epidemiologischen Forschungsprojekten) oder für die individuellen Studienteilnehmenden die Schadenpotenziale größer sind als die Nutzenpotenziale. In solchen Fällen ist es notwendig, zu beurteilen, ob der soziale Wert in Form von gewonnenem Wissen den „Überschuss" an Schadenpotenzialen für die individuellen Teilnehmenden rechtfertigen kann. Eine solche Bewertung verlangt nach interpersonellen Vergleichen, die konzeptuell und praktisch schwieriger sind als intrapersonelle Vergleiche. Es gibt kein anerkanntes Rahmenwerk dafür, wie ein möglicher sozialer Wert (bzw. Fremdnutzen) gegen individuelle Schadenpotenziale „abgewogen" werden soll. Nichtsdestotrotz werden diese Vergleiche gemacht, und die Regulierung der Forschung verlangt, dass Forschende und Ethik-Kommissionen sie ebenfalls hinsichtlich klinischer Forschungsprojekte durchführen.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Agrawal M, Emanuel EJ (2008) Phase I Oncology Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 356–366. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Miller FG, Joffe S, Limits to research risks. J Med Ethics (2009), 35, 445–449

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 85



4. Wendler D, Miller FG (2008) Risk-Benefit Analysis and the Net Risk Test In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 503–513. Oxford University Press, Oxford, New York
5. Weijer C, Miller PB, When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits? Nat Med (2004), 10, 570–573
6. Van Luijn HE et al., Assessment of the risk/benefit ratio of phase II cancer clinical trials by Institutional Review Board (IRB) members. Ann Oncol (2002), 13, 1307–1313
7. Angell E et al., Consistency in decision making by research ethics committees: a controlled comparison. J Med Ethics (2006), 32, 662–664
8. Rid A, Emanuel EJ, Wendler D, Evaluating the risks of clinical research. JAMA (2010), 304, 1472–1479
9. Rid A, Wendler D, A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. Kennedy Inst Ethics J (2011), 21, 141–179
10. Hüppe A, Raspe H (2011) Mehr Nutzen als Schaden? Nutzen- und Schadenpotenziale von Forschungsprojekten einer Medizinischen Fakultät – eine empirische Analyse. Ethik Med (2011) 23, 107–121
11. Hüppe A, Raspe H (2008) Analyse und Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus klinischer Forschung. In: Boos J et al. (Hrsg), Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, 13–52. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
12. Lantos JD, The „inclusion benefit" in clinical trials. J Pediatr (1999) 134, 130–131

**Praktische Hinweise**

- Das vom AK Ethik auf der Sommertagung 2009 verabschiedete Formular FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung von klinischen Studien und anderen Forschungsvorhaben am Menschen, die keine klinische Arzneimittelprüfungen sind, Version 2 vom 13.06.2009) erfragt unter Punkt 10 „Studienbezogene Maßnahmen und alle erforderlichen Abweichungen von der üblichen Routinebehandlung". Die „Darstellung von vorgesehenen, studienbedingten Untersuchungsmethoden und möglicherweise von der medizinischen Praxis abweichenden Untersuchungen" wird als Pflichtangabe verstanden. Unter Punkt 11 werden Informationen zu „Risikoeinschätzung, vorhersehbare Risiken der Behandlung und sonstiger studienbedingter Verfahren, die eingesetzt werden sollen (einschließlich Schmerz, Unannehmlichkeiten, Beschwerden, Verletzung der persönlichen Integrität und Maßnahmen zur Vermeidung und/oder zur Behandlung von unvorhersehbaren/unerwünschten Ereignissen)" abgefragt.
- Die Handreichung zur Durchführung von Chancen-Risiken-Abwägungen (Kap. 5 in diesem Band) führt in vier Schritten durch den Abwägungsprozess. In Schritt 1 werden 6 Fragen (wodurch, wie wichtig, wie groß, wie wahrscheinlich, wann und wie lang) gestellt, mit denen die Merkmale von identifizierten Nutzenchancen bzw. Schadenrisiken einer Studienteilnahme näher beschrieben werden können. Schritt 2 nimmt Bezug auf gesetzliche Vorgaben zu Nutzenchancen und Schadenrisiken sowie auf Risiko-Obergrenzen. Möglichkeiten der Minimierung der vorliegenden Schadenrisiken und der Steigerung identifizierter Nutzenchancen sind zu bedenken. Im 3. Schritt werden die Chancen-Risiken-Profile der zum Einsatz kommenden Behandlungsverfahren mit einander verglichen (Aspekte der Equipoise). Der 4. Schritt nimmt eine Gesamtbilanzierung vor. Es wird entschieden, ob für das Studienvorhaben ein möglicher Nettonutzen erkennbar ist.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 86



## Prüfpunkt 16: Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz

- Art der Kontrolle: Keine Intervention? Placebo? Standard? Usual care?
- Klinisch angemessen?
- Equipoise-Kriterium erfüllt?
- Überlegenheitsstudie, Äquivalenzsstudie, Nichtunterlegenheitsstudie?

**Begriffserläuterungen**

**Kontrollgruppe**: siehe PP 13

**Standardbehandlung:** siehe PP 15

**Usual care:** Mit Usual care wird die normale Versorgungspraxis bezeichnet, die nicht notwendigerweise den aktuell geltenden Behandlungsstandards entspricht.

Comparator: „An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial." (ICH-E6 1996, Glossary, 1.14)

**Placebo:** „A placebo is a ‚dummy' treatment that appears as identical as possible to the test treatment […]" (ICH-E10 2001, 2.1 placebo control)

**(Klinische) Equipoise:** Zu Studienbeginn besteht eine echte Unentschiedenheit/Unsicherheit in der Expertengemeinschaft darüber, welches der in den Studienarmen zum Einsatz kommenden Behandlungsverfahren das günstigere Verhältnis von potenziellem Nutzen und Schaden für den Patienten aufweist. Die vorliegende Datenlage erlaubt noch kein sicheres Urteil über die Überlegenheit einer der ausgewählten Behandlungsweisen. Erwartet wird, dass die Studienbehandlungen eine mindestens so gute Chancen-Risiken-Bilanz wie der aktuell geltende Behandlungsstandard aufweisen. (In Anlehnung an die Equipoise-Konzeptualisierung von Freedman s. [1])

**Überlegenheitsstudie (superiority trial):** „A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is superior to a comparative agent (active or placebo control)." (ICH-E9 1998, Glossary)

**Äquivalenzstudie (equivalence trial):** „A trial with the primary objective of showing that the response to two or more treatments differs by an amount which is clinically unimportant. This is usually demonstrated by showing that the true treatment difference is likely to lie between a lower and an upper equivalence margin of clinically acceptable differences." (ICH-E9 1998, Glossary)

Nichtunterlegenheitsstudie (non-inferiority trial): „A trial with the primary objective of showing that the response to the investigational product is not clinically inferior to a comparative agent (active or placebo control)" (ICH-E9 1998, Glossary).

**Referenzen**

1. Freedman B, Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med (1987), 317, 141–145

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Zu Chancen, Risiken und Belastungen vergleiche PP 15.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 87



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)

  32.: „Nutzen, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Maßnahme muss mit denjenigen der gegenwärtig besten erwiesenen Maßnahme verglichen werden, außer unter folgenden Umständen:
  - Die Verwendung eines Placebos oder die Nichtbehandlung ist bei Studien akzeptabel, wenn keine gegenwärtig erwiesene Maßnahme existiert, oder
  - wenn die Verwendung eines Placebos aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen notwendig ist, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer Maßnahme festzustellen, und wenn die Patienten, die ein Placebo oder keine Behandlung erhalten, keinem Risiko eines ernsten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden. Mit großer Sorgfalt muss ein Missbrauch dieser Option vermieden werden."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Placebo in der Medizin – Eine Stellungnahme** (Bundesärztekammer 27.08.2010)

  6.4.1 Klinische Forschung: „Da es bislang noch keine einheitlichen internationalen Richtlinien hinsichtlich der Placebogabe in klinischen Studie gibt, kann der Arbeitskreis ‚Placebo in der Medizin' des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer lediglich eine Vereinheitlichung, die dringend geboten ist, anmahnen. Ein Konsensus wird, wie ein Blick in die Literatur gezeigt hat, nur schwer zu erzielen sein. Der Arbeitskreis hat sich in Hinblick auf eine Empfehlung an die zuständigen Institutionen auf eine Kompromisslösung geeinigt, die sich an der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2008 orientiert. Danach ist Placeboanwendung bei einwilligungsfähigen Patienten ethisch gerechtfertigt:
  - Wenn es keine andere wirksame Behandlung (‚no current proven intervention') gibt. Ausnahmen sind möglich, wenn zwingende (‚compelling') und wissenschaftlich schlüssige (‚scientifically sound') methodologische Gründe vorliegen, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit einer Intervention zu bestimmen. Dazu kann auch die erforderliche Stichprobengröße bei seltenen Erkrankungen zählen.
  - Auch dürfen Patienten in der Placebogruppe nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung (‚any risk of serious or irreversible harm') ausgesetzt sein.

  Außerdem kann Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (add-on) gegeben werden.
  Ein ‚Scheineingriff' (sham surgery) ist nur dann vertretbar, wenn die Patientengruppe mit Scheinoperation durch den Eingriff nicht dem Risiko einer schweren oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt ist. Die Ethik-Kommissionen haben die Aufgabe, im Zweifelsfall zu klären, was z.B. in der Studie als ‚leichte Erkrankungen' bzw. ‚minimales Risiko' angesehen werden kann. Außerdem müssen diese Einrichtungen im Einzelfall bei ihren Entscheidungen abwägen, ob ein zusätzliches Risiko durch Placebogabe durch den möglichen Erkenntnisgewinn gerechtfertigt ist."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 88



**Erkenntnislogische Begründung**

„Control groups have one major purpose: to allow discrimination of patient outcomes caused by the test treatment from outcomes caused by other factors, such as natural progression of the disease, observer or patient expectations, or other treatment" (ICH-E10, EMEA 2001).

Studiendesigns ohne Kontrolle erlauben es in der Regel nicht, beobachtete Veränderungen hinreichend sicher auf die durchgeführte Intervention zurückzuführen. Steht die Wirksamkeit als solche zur Diskussion, ist der Einsatz einer Kontrollgruppe unabdingbar. In der Regel kann zwischen verschiedenen Kontrollmöglichkeiten gewählt werden, die jeweils mit bestimmten methodischen (und ethischen) Vor- und Nachteile verbunden sind. Eine übersichtliche Darstellung findet man in der ICH- Leitlinie E10 „Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials" von 2001. [1]

Im Falle von aktiv kontrollierten Studien ist zu überprüfen, ob der Standard auch so eingesetzt wird, wie dies seinem Wirksamkeitsnachweis entspricht. Im Falle seiner „Unterdosierung" z.B. wäre es für eine neue Behandlungsmethode leichter, besser als der Standard zu sein.

Im Falle einer Co-Medikation ist zu prüfen, ob sie auch dem gegenwärtigen Behandlungsstandard entspricht und ob sie bei kontrollierten Studien in den verschiedenen Studienarmen in vergleichbarer Weise zum Einsatz kommt. Damit soll verhindert werden, dass die neue Therapie möglicherweise von einem schlechten Co-Medikationssetting profitiert.

Zu beachten ist, dass eine Prüfung auf Gleichheit der Wirksamkeit bzw. Nichtunterlegenheit nur aussagekräftig ist, wenn die Wirksamkeit der Standardintervention unter den aktuellen Prüfbedingungen bereits wissenschaftlich nachgewiesen wurde.

Es besteht die Gefahr verzerrter Daten, wenn einzelne Prüfärzte bei der Rekrutierung für einen RCT nicht der „community equipoise", sondern stattdessen eigenen Überzeugungen (individual equipoise) folgen und nicht alle nach den Ein- und Ausschlusskriterien eligiblen Patienten in den RCT einschließen (selective enrollment, vgl. [2]).

**Referenzen**

1. EMEA (2001) ICH Topic E10 – Choice of Control Group in Clinical Trials. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf (07.02.2012)
2. Katz JN et al., Departures from community equipoise may lead to incorrect inference in randomized trials. J Clin Epidemiol (2011) 64, 280–285

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Aus ethischer Perspektive ist die Einführung von Kontrollbedingungen in dreifacher Hinsicht zu thematisieren: a) Wissenschaftlichkeit; b) Equipoise (inkl. Spezifika placebokontrollierter Studien); c) Fairness und Schadenvermeidung (bei der Zuweisung der Studienteilnehmenden zu verschiedenen Gruppen).

**Wissenschaftlichkeit.** Wissenschafts- und forschungsethische Aspekte kommen bei der Zuweisung der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen zu den einzelnen Gruppen (Kontroll-, Prüfgruppe) zum Tragen. Dies soll durch das Verfahren der Randomisierung gewährleistet werden (s. PP 13). Auf diese Weise wird Vergleichbarkeit in den Ergebnissen

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 89



der beiden Gruppen geschaffen, wodurch die Einrichtung einer Kontrollgruppe überhaupt erst zu relevanten und aussagekräftigen Resultaten führt. In forschungsethischer Hinsicht hat dies den Zweck, die Relevanz und Legitimität der Studie im Ganzen zu sichern (Stichwort: sozialer Wert; s. Kap. 1.1).

**Equipoise. Equipoise** (dt. Gleichgewicht) gilt traditionellerweise als notwendige Bedingung für die Durchführung therapeutischer kontrollierter klinischer Studien im Allgemeinen sowie für die Durchführung randomisierter und placebokontrollierter Studien im Besonderen [1; 2]. Hierzu besteht aber zum einen keine einhellige Meinung in der gegenwärtigen Literatur, zum anderen sind mehrere Versionen dieses Prinzips in der Literatur zu finden [2; 3]. Der (ursprüngliche) moralische Konflikt, der durch die Equipoise gelöst oder wenigstens abgemildert werden soll, wird darin gesehen, dass die Prüfärztin/der Prüfarzt zum einen individualethisch unter der Verpflichtung zur ärztlichen Fürsorge steht (d.h., alle Studienteilnehmenden nach den Standards guter klinischer Praxis zu behandeln), zum anderen aber wissenschaftsethisch und z.T. sozialethisch unter der Verpflichtung der wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung und der Entwicklung valider Studiendesigns (s. auch PP 9–14) [2; 4].
Das bedeutet, dass „[…] die Behandlung im Rahmen einer Studie den Studienteilnehmer nicht schlechter stellt als die Versorgung außerhalb der Studie mit der etablierten Standardbehandlung […]"; bei nicht therapeutischen Studienprozeduren entfällt Equipoise, werden aber Patientinnen und Patienten „[…] in eine Studie einbezogen, die keine therapeutischen Studienprozeduren umfasst, ist sicherzustellen, dass die Studienteilnahme eine adäquate Behandlung der Studienteilnehmer außerhalb der Studie nicht behindert (z.B. durch das Verbot, bestimmte Medikamente einzunehmen)" [5, 45].
Dieser Konflikt tritt bei randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) mit Placebo-Studienarm besonders deutlich hervor.
Damit überhaupt von Equipoise gesprochen werden kann, wird ein Zustand von genuiner Ungewissheit („ehrliche Nullhypothese") oder begründeter Meinungsverschiedenheit vorausgesetzt, was die Nutzenpotenziale der jeweiligen Studienarme betrifft.
„Die Nullhypothese ‚Es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungen A und B' drückt […] eine echte Unentschiedenheit aus. Diese kann auf mangelndem Vorwissen oder auf begründeter Meinungsverschiedenheit beruhen." [5, 45]
Diese Ungewissheit ist entweder auf Seiten der klinischen Forscherin/des klinischen Forschers [4] (**clinical equipoise** nach Fried bzw**. individuelle klinische Equipoise** nach Hoffmann/Schöne-Seifert) zu suchen oder – besser – auf Seiten der Mehrheitsverhältnisse in der Expertengemeinschaft [6] (**clinical equipoise** nach Freedman bzw. **kollektive klinische Equipoise** nach Hoffmann/Schöne-Seifert) [2].
Forschungsethisch bedeutet dies, dass Kontrollgruppen in Studien nur dann gerechtfertigt sind, wenn eine relevante Erkenntnislücke oder Erkenntnisunsicherheit v.a. in der Gemeinschaft klinisch Handelnder besteht, sowie eine Kontrollgruppe aus erkenntnislogischen Gründen (Wirksamkeitsnachweis) als unbedingt erforderlich betrachtet werden muss. Medizinethisch ist das Prinzip der Equipoise v.a. dann relevant, wenn die Studie im Rahmen einer Patientenbehandlung erfolgt. Da jede Patientin und jeder Patient eine Behandlung nach dem üblichen medizinischen Standard erhalten sollte, darf eine Kontrollgruppe nur dann eingeführt werden, wenn sie diesen Standard nicht wissentlich unterläuft und eine mögliche Besserbehandlung allein aus Erkenntniszwecken unterlässt.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 90



„Ist eine kurative Behandlung nicht (mehr) möglich, wird eine dem Standard entsprechende palliative Betreuung als Referenz zu wählen sein." [5, 43–44]
Insbesondere im Falle von Nichtunterlegenheitsstudien ist das Ausmaß der noch akzeptierten Unterlegenheit der Behandlung in der Interventionsgruppe auf klinische Relevanz zu prüfen.

**Kommentar:** An den ursprünglichen Formulierungen der Equipoise nach Fried und Freedman haben v.a. Miller/Brody [7] und Veatch [8] Kritik geübt, die so weit reicht, dass das Equipoise-Prinzip als unbrauchbar resp. unnötig (irrelevant) beurteilt wird, um die ethische Rechtfertigbarkeit von RCTs zu bestimmen. Während Equipoise hier v.a. als kollektive (wissenschaftliche) Equipoise als Prüfpunkt vorgeschlagen wird, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass auch alternative Rechtfertigungsstrategien für die Durchführung von RCTs diskutiert werden (z.B. über Altruismus der Studienteilnehmenden oder der eines Sozialvertrages, den Studienteilnehmende eingehen, um den Nutzen, den sie aus bisheriger Forschung erhalten haben, der Gesellschaft „abzugelten"). Es wäre demnach zu fragen, ob Ethik-Kommissionen nicht doch eher in Abhängigkeit von der konkreten Fragestellung/Hypothese und Zielpopulation (s. PP 9 u. 11) über die ethische Rechtfertigbarkeit von Studien entscheiden sollen (s. für Alternativen sowohl [2] als auch [3].
Bei Anerkennung des Konzeptes der Equipoise ist zu diskutieren, wie die Ungewissheit oder Unsicherheit genau zu fassen ist [2; 3]. Die Ethik-Kommission sollte sich darüber zuerst beraten; es wird vorgeschlagen, dass zur Aufrechthaltung der Equipoise das Bestehen eines begründeten, sich ausbalancierenden Dissenses in der Gemeinschaft genügt, bezogen auf die klinische Anwendbarkeit eines Verfahrens oder Mittels, etwa in Hinsicht auf graduierbare Faktoren wie Nebenwirkungen oder Praktikabilität. „Although these views of indifference vary, they share the intuition that it is ethical to conduct a trial or enroll a patient when there are no strong reasons to favour one treatment over the other."[3]
Eine zu hohe Unsicherheitsschwelle kann zu unplausibler Restriktivität führen [2]. Es ist hilfreich, für die Festlegung der Unsicherheitsschwelle auf die Darstellung des bestehenden Wissenstands im Studienprotokoll zurückzugreifen (s. PP 10). Darüber hinaus hat die Ethik-Kommission zu klären, ob sie sich eher an der Gemeinschaft klinisch Tätiger orientiert oder an der wissenschaftlichen Gemeinschaft; dies sollte je nach konkretem Forschungsprojekt entschieden werden, orientiert an der Fragestellung/Hypothese und dem dargelegten bisherigen Wissensstand (s. PP 9 u. 10).

Für **placebokontrollierte Studien** sprechen generell folgende Gründe: Erkenntnislogisch ist es notwendig, die erzielten Ergebnisse durch Vergleichsparameter zu kontrollieren (s.o.), um u.a. festzustellen, ob die zu prüfende Intervention eine kausale Wirkung beinhaltet, die über einen Placeboeffekt hinausgeht [3]; forschungsethisch ist gefordert, die zur Verfügung stehenden Ressourcen für die Forschung optimal und im Hinblick auf gesicherte Ergebnisse zu nutzen (s. auch PP 14); medizinethisch ist es geboten, die Nutzen- und Schadenpotenziale von Interventionen ausreichend zu prüfen, bevor diese zur Anwendung kommen. Unabhängig von diesen allgemeinen Gründen ist jedoch zu diskutieren, in welchen konkreten Fällen die Gabe von Placebos legitim ist. Hierbei ist es entscheidend festzustellen, ob das Placebo eine bestehende Standardtherapie ersetzen soll oder nicht.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 91



Eine placebokontrollierte Studie ist dann ethisch unproblematisch, wenn eine entsprechende Standardtherapie, die an die Stelle des Placebos treten könnte, überhaupt nicht besteht, unsicher ist oder in bestimmten Fällen wirkungslos bleibt. Dann wird i.d.R. dem Prinzip der Equipoise entsprochen. Ethisch problematisch sind dagegen diejenigen Fälle placebokontrollierter Studien, in denen das Placebo einen bestehenden Standard guter klinischer Praxis ersetzt, sodass Equipose verunmöglicht und somit auch das Gebot der Schadenvermeidung unterlaufen wird.
Dennoch können placebokontrollierte Studien auch in diesen Fällen ethisch vertreten werden (s. auch oben unter Deutsche Leitlinien). Dafür sind folgende notwendige Bedingungen zu nennen: Das Placebo muss erkenntnislogisch zur präzisen Wirksamkeitsbestimmung notwendig sein; sein Einsatz muss zweckmäßig geplant und die gewünschten Ergebnisse prinzipiell produzierbar sein; der zu erwartende Schaden muss reversibel sein und darf ein geringes Maß nicht überschreiten; und die Probanden müssen über den Einsatz von Placebo informiert worden sein und zugestimmt haben, dass sie bei der Teilnahme an der Studie zu einer solchen Gruppe gehören könnten (s. PP 17 und allgemein PP 20). Sind diese notwendigen Bedingungen erfüllt, so ist nach dem hinreichenden Grund für die Gabe des Placebos zu fragen. Der zu erwartende klinische Nutzen oder der wissenschaftliche Erkenntniswert und der damit verbundene soziale Wert einer Studie müssen als so hoch eingeschätzt werden, dass dies die Zumutung von Schadenpotenzialen oder Beeinträchtigungen überwiegt.
Die Gabe von Placebo ist darüber hinaus auch bei Bestehen einer Standardtherapie nicht zwangsläufig abzulehnen, sie ist aber auch nicht zwangsläufig immer dann schon zu akzeptieren, wenn die genannten notwendigen Bedingungen eingehalten sind. Vielmehr bedarf es eines hinreichenden Grundes, der das besondere Interesse an der Sicherung der Ergebnisse der Studie legitimiert. Nicht warum möglicher Schaden zugemutet werden *kann,* ist zu begründen, sondern warum er zugemutet werden *muss*. Die Gabe muss daher stets im Sinn einer Einzelfallentscheidung behandelt werden. Besondere Bedingungen ergeben sich bei der Forschung an und mit Nichteinwilligungsfähigen (s. PP 21 und teilweise 22).

**Fairness und Schadenvermeidung.** Fairness im Sinn der Gleichbehandlung verschiedener Individuen oder Gruppen betrifft auch die Gleichbehandlung von Studien- bzw. Kontrollgruppen. Dass die Kontrollgruppe fair zu behandeln ist, heißt in forschungsethischer Hinsicht, dass sie nicht außerhalb des üblichen evidenzbasierten, klinischen Standards eingestuft werden darf. Studien, die z.B. wissentlich Über- oder Unterdosierungen vornehmen, um deren Effekte gegen die Ergebnisse in einer anderen Gruppe abzusetzen, verletzen einen solchen Standard (zudem verletzen sie die Gebote der Wissenschaftlichkeit). Dosierungs- oder Applikationsvariationen sind innerhalb des Spektrums üblicher (guter) Klinischer Praxis vorzunehmen. Studienteilnehmende haben einen Anspruch darauf, gleichermaßen nach dem geltenden klinisch-wissenschaftlichen Standard behandelt zu werden. Medizinethisch ist es illegitim, risikoreiche oder beeinträchtigende Behandlungen allein zu Kontrollzwecken in Kauf zu nehmen, da dies wiederum unverträglich mit dem Prinzip der Schadenvermeidung ist. Ebenso ist es aus denselben Gründen illegitim, wirkungslose Behandlungen bzw. Placebos allein zu Kontrollzwecken zu verwenden, *wenn* dabei der Standard guter klinischer Praxis in der Kontrollgruppe unterlaufen wird (s. auch oben).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 92



**Referenzen**


1. Freedman B, Equipoise and the Ethics of Clinical Research. N Engl J Med (1987), 317, 141–145
2. Hoffmann M, Schöne-Seifert B (2008) Equipoise – ein Kriterium für die ethische Zulässigkeit klinischer Studien? In: Boos J et al. (Hrsg), Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, 53–79. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
3. Joffe S, Truog RD (2008) Equipoise and Randomization In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 245-260. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Fried C (1974) Medical experimentation. Personal integrity and social policy. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, Oxford
5. Hüppe A, Raspe H (2008) Analyse und Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus klinischer Forschung. In: Boos J et al. (Hrsg), Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, 13–52. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
6. Freedman B, Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explication. IRB: Review of Human Subjects Research (1987), 9, 7–10
7. Miller FG, Brody H, Clinical equipoise and the incoherence of research ethics. J Med Philos (2002), 32, 151–165
8. Veatch RM, Indifference of subjects: an alternative to equipoise in randomized controlled trials. Social Philosophy and Policy (2002), 19, 295–323
9. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York


**Praktische Hinweise**

- Die Handreichung zur Durchführung von Chancen-Risiken-Abwägungen (Kap. 5) schlägt in Schritt 3 ein systematisches Vorgehen zur Prüfung des Equipoise-Kriteriums vor.
- Einen deutschsprachigen Überblick über die unterschiedlichen Equipoise-Konzepte findet man im Beitrag von M Hoffmann und B Schöne-Seifert, Equipoise – ein Kriterium für die ethische Zulässigkeit klinischer Studien [1].
- Die Guideline ICH-E10, Choice of Control Group in Clinical Trials (EMEA 2001) bietet in Abbildung 1 auf der letzten Seite (S. 30) ein Diagramm mit verschiedenen Fragen, das Forschende bei der Auswahl der geeigneten Art von Kontrollgruppe unterstützt [2]

**Referenzen**


1. Hoffmann M, Schöne-Seifert B (2009) Equipoise – ein Kriterium für die ethische Zulässigkeit klinischer Studien. In: Boos J et al., (Hrsg) Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, 53–79. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
2. EMEA (2001) ICH Topic E 10 – Choice of Control Group in Clinical Trials. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf (07.02.2012)


## Prüfpunkt 17: Verblindung/Entblindung

- Verblindung notwendig? möglich?
- Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 93



**Begriffserläuterungen**

**Verblindung:** „ist das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparates in Übereinstimmung mit den Angaben des Prüfplans." (§ 3 Abs. 10 GCP-Verordnung [2004/2006])

Bei einfacher Verblindung weiß in der Regel der Studienteilnehmende nicht, welche Behandlung/Intervention er/sie erhält, bei doppelter Verblindung weiß darüber weder der Studiendurchführende noch der Studienteilnehmende Bescheid. Eine Mehrfachverblindung bezieht weitere Personenkreise mit ein, z.B. das medizinische Personal oder die Auswerter der Studiendaten.

**Entblindung:** „ist die Offenlegung der Identität des verblindeten Prüfpräparates" (§ 3 Abs. 11 GCP-Verordnung [2004/2006])

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2003/94/EG**

  Artikel 13, Beanstandungen, Produktrückruf und Entblindung in Notfallsituationen, Abs. 2: „Bei Prüfpräparaten muss der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufzeichnen und überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit die Prüfpräparate jederzeit schnell vom Markt zurückgerufen werden können. Der Hersteller verzeichnet und untersucht jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, und unterrichtet die zuständige Behörde davon. Bei Prüfpräparaten werden sämtliche Prüfstellen ermittelt und soweit möglich, auch die Empfängerländer angegeben.

  Bei Prüfpräparaten, für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde, informiert der Hersteller des Prüfpräparats in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über jegliche Mängel, die mit dem zugelassenen Arzneimittel in Verbindung stehen könnten.

  Abs. 3 Der Sponsor bringt ein Verfahren zur raschen Entblindung verblindeter Produkte zur Anwendung, wenn dies für eine sofortige Rücknahme nach Absatz 2 erforderlich ist. Der Sponsor stellt sicher, dass die Identität eines verblindeten Produkts nur soweit enthüllt wird, wie dies erforderlich ist."

- **GCP-Verordnung**

  § 6, Entblindung in Notfallsituationen und Rücknahme: „Bei verblindeten Prüfpräparaten muss der Sponsor ein Verfahren zur unverzüglichen Entblindung etablieren, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der Prüfpräparate ermöglicht. Dabei ist sicherzustellen, dass die Identität eines verblindeten Prüfpräparates nur soweit offen gelegt wird, wie dies erforderlich ist."

- **MPKP-Verordnung**

  § 10 Abs. 6 „Der Sponsor muss für Notfallsituationen ein Verfahren etablieren, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der in der Prüfung eingesetzten Produkte ermöglicht."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 94



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1997)
  6.4.3: „A description of the trial design should include: A description of measures taken to minimize/avoid bias, including (a) Randomization (b) Blinding."
- **Statistical Principles for Clinical Trials** (ICH-E9 1998)
  2.3.1 – Blinding: „Blinding or masking is intended to limit the occurrence of conscious and unconscious bias in the conduct and interpretation of a clinical trial arising from the influence which the knowledge of treatment may have on the recruitment and allocation of subjects, their subsequent care, the attitudes of the subjects to the treatments, the assessment of the endpoints, the handling of the withdrawals, the exclusion of data from analysis, and so on."
- **Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use** (CT3) (European Commission, 2011)
  113.: „The investigator should only unblind the treatment allocation in the course of a clinical trial if this is relevant to the safety of the subject."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

Entfällt

**Erkenntnislogische Begründung**

Verblindung ist eine Vorsichtsmaßnahme zur Verhinderung von systematischen Verzerrungen. Bspw. könnte das Wissen oder die Erwartung von bestimmten Wirkungen und Nebenwirkung eines Medikamentes auf Seiten des Patienten oder der Patientin zur übermäßigen Registrierung dieser Wirkungen führen oder die Kommunikation und der Umgang mit den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen während der Studie könnten sich unterscheiden. Es ist ratsam, in der Studienplanung und -durchführung soviel Verblindung wie möglich umzusetzen. In Situationen, in denen eine Verblindung tatsächlich nicht möglich ist, kann die Einführung verblindeter Beobachter oder Beobachterinnen eine Alternative zur völligen offenen Durchführung der Studie darstellen.
Es zeigt sich, dass Studien mit mangelhafter Verblindung zu einer Überschätzung der Interventionseffekte führen. Dies gilt in besonderem Maße für Studien mit subjektiven Outcomes (z.B. Patientenurteile, Arzturteile).

**Referenzen**

1. Schulz KF et al., Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA (1995), 273, 408–412
2. Wood L et al., Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ (2008) 336, 601–605
3. Psaty BM, Prentice RL, Minimizing bias in randomized trials. The importance of blinding. JAMA (2010) 304, 793–794

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 95



**Ethisch-pragmatische Begründung**
Das Zurückhalten von Informationen über die Zuteilung von Medikamenten oder Interventionen sowie von Zwischenresultaten ist in randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) verbreiteter als bei jedem anderen Studiendesign. Die damit verbundene Verblindung von Prüfarzt bzw. -ärztin (blinding) und Patient bzw. Patientin (double-blinding, Doppelverblindung) konterkariert zunächst die ärztliche Behandlungspflicht. In der Tat ist die Vermeidung einer individuellen Behandlung einer der methodologischen Gründe für die Verblindung, da diese wiederum die wissenschaftliche Validität konterkarieren könnte [1; 255].

**Vermeidung von Risiken.** Die Verblindung, welche ein nicht therapeutisches Verfahren ist, darf daher zumindest keine *erwartbaren* zusätzlichen Schadenpotenziale für die Studienteilnehmenden erbringen. Zusätzliche Schadenpotenziale sind hierbei solche, die über die zu erwartende Wirkungsvarianz hinausgehen, welche sich bei der Einrichtung von Kontrollgruppen oder bei der Gabe von Placebo ergeben kann (s. PP 16). Sollte die Verblindung ein solches Risiko mit sich bringen und dennoch als erkenntnislogisch notwendig angesehen werden, so muss sie durch einen klar bestimmbaren möglichen Nutzen oder sozialen Wert aufgewogen werden können (s. u.a. PP 15). Die Vertretbarkeit der Verblindung unterliegt dann in besonderem Maß der Einzelfallprüfung durch die Ethik-Kommission. Allgemein ist die Etablierung einer Entblindungsroutine zu fordern, gerade wenn schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im wahrscheinlichen Zusammenhang mit der zu prüfenden Intervention/Medikamentenabgabe auftreten [2, 131]. In solchen Fällen hat das individuelle Patientenwohl klaren Vorrang, und eine Entblindung durch die Prüfärztin/den Prüfarzt ist angezeigt. Diese Entblindung sollte aber so angelegt sein, dass zwar über die Entblindung berichtet wird (z.B. auch dem Sponsor gegenüber), dabei aber nicht mitgeteilt wird, welche Intervention/welches Medikament die Patientin oder der Patient erhalten hat. Letzteres ist nur für jene von Belang, die direkt mit der Behandlung der Patientin bzw. des Patienten zu tun haben.

**Zustimmung.** In der Regel kann die Verblindung durch eine informierte Einwilligung in das Studiendesign (z.B. die Information, dass Studienteilnehmende ein Placebo erhalten könnten) ethisch gerechtfertigt werden [3, 316]. Schwieriger wird die Rechtfertigung über die informierte Zustimmung dann, wenn diese über Stellvertreter laufen muss (s. auch PP 20, 21); in solchen Situationen kann die Verblindung evtl. dann gerechtfertigt werden, wenn diese zum einen methodologisch notwendig ist und zum anderen allerhöchstens eine leichte Erhöhung über die Minimalrisiken hinaus beinhalten [1, 255]. Bei der Prüfung des Studienvorhabens steht die Ethik-Kommission vor der Aufgabe einer anspruchsvollen Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen.

**Kommentar**: Mit einem besonderen Prüfbedarf geht die Anforderung an eine besondere Prüfqualität (bzw. Prozessqualität der Prüfung) einher (hier: Prüfung im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung). Wir weisen deshalb an dieser Stelle erneut darauf hin, dass entsprechende Prüfprozesse bislang kaum bestimmten Standardisierungen, Vorgaben der Qualitätssicherung oder Transparenzgeboten entsprechen (s. PP 15 und Kap. 5, Handreichung zur Chancen-Risiken-Abwägung). Es besteht weiterer dringlicher Forschungsbedarf (inkl. Praxisevaluationen von Lösungsvorschlägen) zur besseren Operationalisierung, Systematik und Transparenz in der Nutzen-Schaden-Abwägung.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 96



**Referenzen**

1. Joffe S, Truog RD (2008) Equipoise and Randomization. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 245–260. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Wendler D, Miller FG (2008) Deception in Clinical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 315–324. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Die TMF (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze) stellt zahlreiche Muster-SOPs für wissenschaftsinitiierte Studien zum freien Download auf ihrer Website zur Verfügung (www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.aspx). Das SOP AE 03 behandelt Entblindung im Einzelfall.

### Prüfpunkt 18: Ergebnisparameter/Studienendpunkte (Outcomes)

- Primäre/sekundäre Outcomes spezifiziert, angemessen?
- Studienendpunkte:
  Klinisch relevant? Surrogat-Endpunkte?
- Patientenberichtete Studienendpunkte?
- Erhebungsverfahren:
  Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität
- Vergleichbarkeit mit anderen Studien?
- Nennung aller eingesetzten Tests und Messzeitpunkte?
  (Klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere …)

**Begriffserläuterungen**

**Ergebnisparameter/Studienendpunkte (Outcomes)** bezeichnen im klinischen Kontext jegliche Zielgrößen, Endpunkte oder Ergebnisse von Behandlungen oder Krankheiten, z.B. Morbidität, Mortalität, Lebensqualität.

- Als **primäres Outcome** wird die für die Fragestellung der Studie bedeutendste Messgröße bezeichnet.
- Weitere Ergebnisparameter von nachgeordnetem Interesse werden **sekundäre Outcomes** genannt.
- Unter **Surrogat-Endpunkten** (intermediäre Endpunkte) werden Parameter verstanden, die selbst nicht unbedingt klinisch relevant, aber mit dem klinisch relevanten Endpunkt, der nicht oder nur schwer erfassbar ist, hoch korreliert sind.
- **Patientenberichtete Studienendpunkte (patient reported outcome, PRO)**: „A PRO is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else. The outcome can be measured in absolute terms (e.g., severity of a symptom, sign, or

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 97



state of a disease) or as a change from a previous measure." (FDA 2009, Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures)

**Objektivität**: Damit ist die Unabhängigkeit des Messergebnisses von Einflüssen außerhalb der getesteten Person gemeint (z.B. Durchführungsobjektivität, Auswertungsobjektivität, Interpretationsobjektivität).

**Reliabilität** beschreibt die Zuverlässigkeit eines Messinstrumentes/einer Messung. Es geht um die Messgenauigkeit, unabhängig davon, was gemessen wird (Reproduzierbarkeit der Messergebnisse).

**Validität** beschreibt den Grad der Gültigkeit eines Testergebnisses, d.h., wie gut ein Instrument misst, was es messen soll.

**Veränderungssensitivität**: Ein Erhebungsverfahren ist veränderungssensitiv, wenn es bereits kleine Änderungen im Zustand der Studienteilnehmenden zwischen einzelnen Erhebungszeitpunkten abbilden kann.

**Referenzen**

1. US Food and Drug Administration (FDA) (2009), Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures. http://www.ispor.org/workpaper/FDA%20PRO%20Guidance.pdf (07.02.2012)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert; zur klinischen Relevanz vergleiche PP 9.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies** (CIOMS 2009)
  Appendix 2: „Items to be included in a protocol for epidemiological research: […] 20. Clinical and laboratory tests and other tests that are to be carried out on subjects or on biological samples obtained from the subjects"
- **General considerations for clinical trials** (ICH-E8 1997)
  3.2.2.4 Response Variables: „Response variables should be defined prospectively, giving descriptions of methods of observation and quantification. Objective methods of observation should be used where possible and when appropriate […] Endpoints and the plans for their analysis should be prospectively specified in the protocol. […] The methods used to make the measurements of the endpoints, both subjective and objective, should be validated and meet appropriate standards for accuracy, precision, reproducibility, reliability, and responsiveness (sensitivity to change over time)."
- **Statistical Principles for Clinical Trials (ICH-E9 1998)**
  2.2.2 Primary and Secondary Variables: „The primary variable (‚target' variable, primary endpoint) should be the variable capable of providing the most clinically relevant and convincing evidence directly related to the primary objective of the trial. There should generally be only one primary variable. This will usually be an efficacy variable, because the primary objective of most confirmatory trials is to provide strong scientific evidence regarding efficacy. Safety/tolerability may sometimes be the primary variable, and will always be an important consideration. Measurements relating to quality of life and health economics are further potential primary variables.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 98



The selection of the primary variable should reflect the accepted norms and standards in the relevant field of research. The use of a reliable and validated variable with which experience has been gained either in earlier studies or in published literature is recommended. There should be sufficient evidence that the primary variable can provide a valid and reliable measure of some clinically relevant and important treatment benefit in the patient population described by the inclusion and exclusion criteria. The primary variable should generally be the one used when estimating the sample size. […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  Empfehlung 3.5: „Alle interessierenden Variablen sollen präzise definiert und möglichst standardisiert operationalisiert werden. Für die Bestimmung sind möglichst valide und reliable Mess- und Erhebungsinstrumente einzusetzen."
- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragstellung Programm Klinische Studien** (29.06.2010)
  3.5 Outcome measures: „Justify the endpoints chosen: Are there other trials that have utilized this endpoint. Are there any guidelines proposing this endpoint/these endpoints? Discuss the clinical relevance of the outcome measures for the target population. Have the measures been validated? Justify appropriateness and limitations of composite endpoints, if applicable.
  Determination of primary and secondary measures: How will primary and secondary endpoints be derived from actual measurements, e.g. how is the figure used in the statistical test calculated from the variables initially measured in the subjects?"

**Erkenntnislogische Begründung**

Die spezifische Forschungsfrage der Studie grenzt bereits die als Studienendpunkte infrage kommenden Effektparameter ein. Sie sind so zu wählen, dass eine Antwort auf die Fragestellung gegeben werden kann.

Die meisten Studien haben mehrere Outcomes. Der wichtigste Ergebnisparameter ist vorab zu benennen, und an ihm ist die notwendige Fallzahlberechnung (vgl. PP 12) durchzuführen.

Um Studienergebnisse mit anderen vergleichen zu können und Metaanalysen zu ermöglichen, sollten Outcomes gewählt werden, die von der Forschergemeinschaft des Themengebietes als „Core Set" („Kernsatz") akzeptiert sind. Dies ist auch eine Voraussetzung dafür, dass eine Relevanzdiskussion sowie gegebenenfalls eine relative Nutzenbewertung möglich wird.

Nach der Festlegung, *welche* Parameter erfasst werden, muss durch Operationalisierung eindeutig bestimmt werden, *wie* die Parameter erfasst werden. Die gewählten Erhebungs-/Messinstrumente müssen verschiedene Gütekriterien erfüllen wie Objektivität, Reliabilität, Validität und Veränderungssensitivität. Die Qualität der erhobenen Daten ist dabei entscheidend für die Aussagekraft einer Studie.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 99



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Wie in anderen Prüfpunkten mit Bedeutung für die Studienfrage und das Studiendesign dargestellt (z.B. PP 9, 13, 14), ist die wissenschaftliche Aussagekraft und der soziale Wert (Definition s. PP 1) einer Studie ein entscheidender Faktor in der Bewertung ihrer ethischen Legitimität [1]. Medizinethisch ist es geboten, Studienteilnehmende nicht den Schadenrisiken einer Studie auszusetzen, die voraussichtlich keine wissenschaftlich verwertbaren Ergebnisse erbringen wird.

Komplexer wird die ethische Bewertung von Studien, die zwar eine wissenschaftliche Aussagekraft haben (Studiendesign angemessen zur Beantwortung der Fragestellung; keine unnötige Redundanz zu Vorgängerstudien), deren Praxisrelevanz aber fraglich ist bzw. die mit angemessenem Aufwand durch eine Änderung des Studiendesigns eine höhere Praxisrelevanz erreichen können. So wird z.B. häufig kritisiert, dass klinische Studien in der Hämatoonkologie oder Rheumatologie „zu häufig" auf Surrogatparameter fokussieren und weitere Ergebnisparameter mit höherer Relevanz aus Patientenperspektive (Mortalität, Lebensqualität) ausblenden oder nur sekundär untersuchen [2; 3; 4].

**Kommentar:** Gerade in Situationen, in denen Surrogatparameter mit wenig bzw. angemessenem finanziellen und methodischen Aufwand durch aussagekräftigere Ergebnisparameter ersetzt werden können, wäre auch von Ethik-Kommissionen mehr Engagement zu fordern, um zumindest auf eine solche Situation hinzuweisen (s. auch PP 14). Es besteht deutlicher Forschungsbedarf bei der Ausarbeitung von Kriterien, welche dabei helfen, die Verwendung von Surrogatparametern aus forschungsethischer Perspektive systematisch und transparent zu bewerten.

Je einfacher eine Änderung des Studiendesigns hin zur Untersuchung von praxisrelevantern Ergebnisparametern ist, umso mehr müsste die ethische Bedenklichkeit bei der Durchführung entsprechender Studien mit Surrogatendpunkten steigen. Mit der Untersuchung von praxisrelevanteren Outcomes verbessert sich zugleich der soziale Wert bzw. das Nutzenpotenzial (Eigen-, Gruppen- oder Fremdnutzen). Spätestens bei der Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung und somit für 90% der Deutschen wird relevant, ob patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden (§ 35b SGB V). Es wird auch international kontrovers diskutiert, inwieweit diese „vierte" Hürde in der Arzneimittel-„Zulassung" nicht bereits frühzeitig in der Studienplanung berücksichtigt werden sollte [5].

Wenn neben mehr Nutzenpotenzialen das Schadenpotenzial einer Studie gleich bleibt, verändert sich die Nutzen-Schaden Abwägung positiv. Die für Ethik-Kommissionen bedeutsame Frage bei Studien mit Surrogatendpunkten sollte deshalb sein: Wie viel Einbußen beim Nutzenpotenzial einer klinischen Studie durch die Verwendung von Surrogatparametern ist ethisch noch vertretbar? Eine für die Forschungsethik bedeutsame Frage sollte sein: Wie kann diese „Vertretbarkeit" angemessen operationalisiert werden?

Ferner ist zu diskutieren, inwieweit Patientinnen und Patienten bei der Identifikation und der Auswahl der Ergebnisparameter beteiligt werden sollten, um zu gewährleisten, dass die Studie patientenrelevant ist und konsekutiv aus Patientenperspektive ein angemessenes Nutzen-Schaden-Kalkül aufweist (s. auch [6]).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 100



**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Bertele V et al., New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. Eur J Clin Pharmacol (2007), 63, 879–889
3. Bertele V et al., Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval? Eur J Clin Pharmacol (2007), 63, 713–719
4. Ludwig WD, Fetscher S, Schildmann J, Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? Überlegungen zu Voraussetzungen für eine rationale Pharmakotherapie und ethische Herausforderungen. Der Onkologe (2009), 15, 1004–1014
5. Eichler HG et al., Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. Nat Rev Drug Discov (2010), 9, 277–291
6. Dresser R (2008) The Role of Patient Advocates and Public Representatives in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 231-241. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

- Die vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für sonstige Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 5 nach den primären und sekundären Zielgrößen der Studie.
- In der Zeitschrift ZEFQ sind die Vortragsmanuskripte des 3. Diskussionsforum des IQWiG/GFR zum Thema Zielgrößen klinischer Studien im Fokus zusammengestellt [1]. Ohmann vom KKS Düsseldorf nennt z.B. in seinem Beitrag zu Studienendpunkten in unterschiedlichen Bereichen der Medizin folgende häufig auftretende Probleme mit Endpunkten: mangelnde Standardisierung (Definition, Handhabung); mangelnde methodische Qualität (Validität, Reliabilität, etc.); eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen Studien durch Verwendung unterschiedlicher Instrumente; eingeschränkte Machbarkeit und hoher Aufwand; mangelnde Eignung für spezifische Forschungsfragen. Kohlmann gibt einen Überblick zur Rolle der patientenberichteten Studienendpunkte in klinischen Studien.
- Für verschiedene Krankheitsbilder wurden bereits Core outcomes definiert, mit denen die Erhebung und Erfassung von Studienendpunkten harmonisiert und standardisiert werden soll (z.B. IMMPACT = Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials; OMERACT = Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

**Referenzen**

1. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes (2010), 104, 155–278

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 101



## Prüfpunkt 19: Vorzeitiger Studienabbruch

- Kriterien festgelegt und angemessen für
  - Beendigung bei einzelnen Personen
  - Beendigung der gesamten Studie
- Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch

**Begriffserläuterungen**
Entfällt

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 10, Durchführung einer klinischen Prüfung: „[…] c) Innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung einer klinischen Prüfung unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden des bzw. der betreffenden Mitgliedstaaten und die Ethik-Kommission über die Beendigung der Prüfung. Bei vorzeitiger Beendigung der klinischen Prüfung verkürzt sich diese Frist auf 15 Tage und sind die Gründe für den Abbruch eindeutig anzugeben."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung."
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 17. Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung."
  § 12 Abs 2: „Der Prüfer unterrichtet die zuständige Behörde innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der klinischen Prüfung. Wurde die klinische Prüfung durch den Sponsor abgebrochen oder unterbrochen, erfolgt die Unterrichtung innerhalb von 15 Tagen unter Angabe der Gründe für den Abbruch oder die Unterbrechung."
- **MPG**
  § 23a Abs. 1: „Innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung einer klinischen Prüfung meldet der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde die Beendigung der klinischen Prüfung."
  § 23a Abs. 2: „Beim Abbruch der klinischen Prüfung verkürzt sich diese Frist auf 15 Tage. In der Meldung sind alle Gründe für den Abbruch anzugeben."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 2: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag nach Absatz 1 folgende in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache abgefasste Anlagen beizufügen: […] 7. einen Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der Probanden."
  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 10. Kriterien für das

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 102



Unterbrechen oder den vorzeitigen Abbruch der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung."

§ 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 13. ob die notwendige Nachsorge der Probanden gewährleistet ist, […] 16. die vom Sponsor vorgesehenen Kriterien für das Unterbrechen und den Abbruch der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  20.: „Ärzte dürfen sich nicht an einem Forschungsvorhaben am Menschen beteiligen, wenn sie nicht überzeugt sind, dass die mit der Studie verbundenen Risiken angemessen eingeschätzt worden sind und in zufriedenstellender Weise beherrscht werden können. Ärzte müssen die Studie unverzüglich abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Risiko den potentiellen Nutzen übersteigt oder wenn es einen schlüssigen Beweis für positive und nützliche Ergebnisse gibt."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol for biomedical research involving human subjects: „[…] 22. Rules or criteria according to which subjects may be removed from the study or clinical trial, or (in an multi-centre study) a centre may be discontinued, or the study may be terminated."
- **Operational Guidelines für Ethics Committees that review biomedical research** (WHO 2000, deutsche Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen)
  6.2, Elemente der Begutachtung: „[…] Das Folgende soll in Betracht gezogen werden, soweit anwendbar […] 6.2.1 Wissenschaftliches Design und Durchführung der Studie: […] 6.2.1.4 die Kriterien für die vorzeitige Beendigung der Studie bei einzelnen Teilnehmern; 6.2.1.5 die Kriterien für die Unterbrechung oder Beendigung der gesamten Studie"
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial: „If the trial is prematurely terminated or suspended for any reason, the investigator/institution should promptly inform the trial subjects, should assure appropriate therapy and follow-up for the subjects, […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  Empfehlung 9.3: „Schriftliche Vereinbarungen sollen grundsätzlich mit allen Kooperationspartnern erfolgen. Dies gilt unabhängig davon, ob es sich um gleichberech-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 103



tigte Studienzentren im Rahmen einer multizentrischen Studie handelt oder ein Kooperationspartner im Sinne eines Auftragnehmers ein oder mehrere Arbeitspakete innerhalb eines größeren Studienprojektes bearbeitet. In der Vereinbarung sollten folgende Punkte bedacht werden: […] Verfahren im Falle eines Studienabbruchs."

**Erkenntnislogische Begründung**

Ein vorzeitiger Studienabbruch (unabhängig vom Anlass) kann die Reliabilität der Studie gefährden. „Early, and especially premature, termination of a clinical trial could lead to failure to document the true efficacy or safety of an intervention process. In turn, this might deprive the community of a useful therapy, or it might permit the approval of an ineffective or unsafe drug or allow one to remain on the market." [1]

Metaanalysen von RCTs, die vorzeitig abgebrochen wurden, da sich eine Behandlung als überlegen erwies („stopped early for benefit"), zeigen, dass diese größere Effektstärken berichten als nicht abgebrochene (umso größer, je kleiner die Anzahl von Fällen). Diese Assoziation erwies sich als unabhängig von der Formulierung statistischer Abbruchkriterien vor Studienbeginn und weist auf die Gefahr einer systematischen Überschätzung der wahren Effekte hin [2; 3].

**Referenzen**

1. Schwartz PJ, How reliable are clinical trials? The importance of the criteria for early termination. Eur Heart J (1995), 16 Suppl G, 37–45
2. Montori VM et al., Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. JAMA (2005) 294, 2203–2209
3. Bassler D et al., Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. JAMA (2010), 303, 1180–1187

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Ein vorzeitiger Studienabbruch ist in unterschiedlichen Fallkonstellationen zu überlegen und die Formulierung detaillierter Protokolle und Abläufe im Studiendesign ist notwendig, um in der entsprechenden Situation zügig reagieren zu können (z.B. um weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzten schnellen Zugang zu den entsprechenden Daten zu gewähren) [1]. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch finden sich u.a. in (a) einer deutlich werdenden Ineffizienz der Behandlung in einem Arm der Studie, (b) einer hohen Effizienz der Behandlung in nur einem Arm der Studie und/oder (c) Toxizität oder andere unannehmbare schädliche Nebenwirkungen (i.d.R. im Studienarm). Ein entsprechender Studienabbruch soll die Sicherheit der Studienteilnehmenden gewährleisten. Das vor Studienbeginn festgelegte Prozedere für einen vorzeitigen Studienabbruch zielt entsprechend auf die Minimierung von Schadenpotenzialen (s. PP 15).

Sollte sich die Behandlung in der Studie als besonders ineffizient herausstellen, so werden die Studienteilnehmenden unnötig den Schadenpotenzialen der Studie ausgesetzt [2, 251]. Falls sich eine Behandlung aber in ausreichend deutlicher Form als vorteilhaft herausstellt, wird den Teilnehmern und Teilnehmerinnen in den placebo- bzw. konventionell behandelten Gruppen diese Behandlung vorenthalten. Mit der Verschiebung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses zuungunsten des Studienteilnehmenden wird auch die Validität der informierten Einwilligung infrage gestellt [3, 413].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 104



Weiterhin ist es geboten, eine Studie abzubrechen, sobald deutlich wird, dass die Voraussetzungen für die valide Durchführung der Studie (z.B. aus logistischen oder Ressourcengründen) nicht mehr gegeben sind, da auch hier die Probanden unnötigen Schadenpotenzialen ausgesetzt werden.

Grundsätzlich ist der frühzeitige Abbruch einer Studie ein schwerwiegender Schritt, der für die Teilnehmer und Teilnehmerinnen selbst wie für die Gruppe der von der untersuchten Erkrankung betroffenen Personen negative Konsequenzen haben kann. Die Gründe für Studienabbrüche müssen allein in der wissenschaftlichen Validität oder im erwarteten Schaden oder Nutzen für die Studienteilnehmenden zu finden sein und dürfen nicht z.B. kommerziell motiviert sein. Verschiedene Untersuchungen bestätigen, dass frühzeitig abgebrochene Studien die Therapieeffekte systematisch und in ausgeprägter Form überschätzen [1]. Auch aus diesem Grund scheint es geboten zu sein, die Entscheidung über einen Studienabbruch von einem unabhängigen Gremium treffen bzw. überwachen zu lassen [2, 251; 4].

**Referenzen**

1. Bassler D et al., Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. J Clin Epidemiol, (2008), 61, 241–246
2. Joffe S, Truog RD (2008) Equipoise and Randomization. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 245–260. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Iltis AS Stopping trials early for commercial reasons: the risk-benefit relationship as a moral compass. J Med Ethics (2005), 31, 410–414
4. Friedman LM, Schron EB (2008) Data and Safety Monitoring Boards. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 569–576. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Die vom AK Ethik vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für sonstige Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 22 nach: „Regelung für den Abbruch (bei einer Person) oder zur vorzeitigen Beendigung des Versuchs an der Prüfstelle/den Prüfstellen/Studien durchführenden Stelle(n) in einem bestimmten Mitgliedsstaat oder im Ganzen."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 105



## 3.3 Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit)

**Prüfpunkt 20: Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung**

- Art und Form der Einwilligung
- Prozess zur Erlangung der Einwilligung
  (Wer klärt wen wann wie auf?)
- Vollständigkeit
  (rechtlich, inhaltlich)
- Richtigkeit, Umfang, Laienverständlichkeit
- Ausgewogenheit, Zurückhaltung
- Bedenkzeit?
  Ausreichend Zeit zwischen schriftlicher/mündlicher Information und Einwilligungserklärung?
- Rechte und Pflichten aller Beteiligten angesprochen?

**Begriffserläuterungen**

**Einwilligung nach Aufklärung (Informed consent):**
„[…] ist die Entscheidung über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die in Schriftform abgefasst, datiert und unterschrieben werden muss und nach ordnungsgemäßer Unterrichtung über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Prüfung und nach Erhalt einer entsprechenden Dokumentation freiwillig von einer Person, die ihre Einwilligung geben kann oder aber, wenn die Person hierzu nicht in der Lage ist, von ihrem gesetzlichen Vertreter getroffen wird. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden." (§ 3 Abs. 2b GCP-V)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere […] b) der Prüfungsteilnehmer, oder wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter Gelegenheit hatte, sich in einem vorherigen Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams ein Bild von den Zielen der Prüfung, ihren Risiken und Nachteilen und den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und er außerdem über sein Recht informiert wurde, seine Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden; […] d) der Prüfungsteilnehmer oder, wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter seine schriftliche Einwilligung gegeben hat, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und beraten worden ist. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen entsprechend den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden; e) der Prüfungsteilnehmer durch Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit beenden kann, ohne dass ihm daraus Nachteile entstehen."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 106



Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] g) die Angemessenheit und Vollständigkeit der zu erteilenden schriftlichen Auskünfte sowie das Verfahren im Hinblick auf die Einwilligung nach Aufklärung und die Rechtfertigung für die Forschung an Personen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, was die spezifischen in Artikel 3 niedergelegten Einschränkungen anbelangt."

- **AMG**

  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 3. die betroffene Person […] b) nach Absatz 2 Satz 1 aufgeklärt worden ist und schriftlich eingewilligt hat, soweit in Absatz 4 oder in § 41 nichts Abweichendes bestimmt ist und c) nach Absatz 2a Satz 1 und 2 informiert worden ist und schriftlich eingewilligt hat; die Einwilligung muss sich ausdrücklich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über die Gesundheit beziehen."

  § 40 Abs. 2: „Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt oder bei zahnmedizinischer Prüfung Zahnarzt ist, über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung sowie über ihr Recht aufzuklären, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden; ihr ist eine allgemein verständliche Aufklärungsunterlage auszuhändigen. Der betroffenen Person ist ferner Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch mit einem Prüfer über die sonstigen Bedingungen der Durchführung der klinischen Prüfung zu geben. Eine nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b erklärte Einwilligung in die Teilnahme an einer klinischen Prüfung kann jederzeit gegenüber dem Prüfer schriftlich oder mündlich widerrufen werden, ohne dass der betroffenen Person dadurch Nachteile entstehen dürfen."

  § 40 Abs. 2a: „Die betroffene Person ist über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten zu informieren. Sie ist insbesondere darüber zu informieren, dass 1. die erhobenen Daten soweit erforderlich a) zur Einsichtnahme durch die Überwachungsbehörde oder Beauftragte des Sponsors zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bereitgehalten werden, b) pseudonymisiert an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden, c) im Falle eines Antrags auf Zulassung pseudonymisiert an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde weitergegeben werden, d) im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels pseudonymisiert an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden, 2. die Einwilligung nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe c unwiderruflich ist, 3. im Falle eines Widerrufs der nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b erklärten Einwilligung die gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden, c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen, 4. die Daten bei den genannten Stellen für die auf Grund des § 42 Abs. 3 bestimmten Fristen gespeichert werden. Im Falle eines Widerrufs der nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b erklärten Einwilligung haben die verantwortlichen Stellen unverzüglich zu prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Satz 2 Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sein können. Nicht

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 107



mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen. Im Übrigen sind die erhobenen personenbezogenen Daten nach Ablauf der auf Grund des § 42 Abs. 3 bestimmten Fristen zu löschen, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen."

Zu Information und Einwilligungserklärung bei Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Teilnehmern siehe § 40 Abs. 4 und § 41 AMG (vgl. PP 21).

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 9. Informationen und Unterlagen, die die betroffenen Personen erhalten, in deutscher Sprache sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung."

- **MPG**

  § 20 Abs. 1: „Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a genehmigt hat. […] Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt, bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten auch durch einen Zahnarzt, über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Gesundheitsdaten und mit der Einsichtnahme zu Prüfungszwecken durch Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Behörde einverstanden ist."

  Zu Information und Einwilligungserklärung bei Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Teilnehmern siehe § 20 Abs. 4 und § 21 MPG (vgl. PP 21).

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 4. die Probandeninformation und die vorgesehene Einverständniserklärung sowie Informationen, die die Personen gemäß § 20 Absatz 4 Nummer 4 und § 21 Nummer 3 des Medizinproduktegesetzes erhalten, in deutscher Sprache und, soweit erforderlich, in der Sprache der Probanden und ihrer gesetzlichen Vertreter, sowie eine Beschreibung des Verfahrens zur Einholung der Einwilligung."

  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 10. ob die Probandeninformationen, insbesondere über den Ablauf der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung, den zu erwartenden Nutzen, die existierenden und möglichen Risiken des zu prüfenden Medizinproduktes, die mit der Prüfung verbundenen absehbaren Belastungen, die gegebenenfalls vorhandenen Alternativen, die Rechte der Probanden sowie die Verfahren zur Geltendmachung dieser Rechte allgemein verständlich und vollständig sind."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 108



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Nürnberger Kodex** (1947; deutsche Übersetzung nach Mitscherlich )
  1: „Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich. Das heißt, daß die betreffende Person im juristischen Sinne fähig sein muß, ihre Einwilligung zu geben; daß sie in der Lage sein muß, unbeeinflußt durch Gewalt, Betrug, List, Druck, Vortäuschung oder irgendeine andere Form der Überredung oder des Zwanges, von ihrem Urteilsvermögen Gebrauch zu machen; daß sie das betreffende Gebiet in seinen Einzelheiten hinreichend kennen und verstehen muß, um eine verständige und informierte Entscheidung treffen zu können. Diese letzte Bedingung macht es notwendig, daß der Versuchsperson vor der Einholung ihrer Zustimmung das Wesen, die Länge und der Zweck des Versuches klargemacht werden; sowie die Methode und die Mittel, welche angewendet werden sollen, alle Unannehmlichkeiten und Gefahren, welche mit Fug zu erwarten sind, und die Folgen für ihre Gesundheit oder ihre Person, welche sich aus der Teilnahme ergeben mögen. Die Pflicht und Verantwortlichkeit, den Wert der Zustimmung festzustellen, obliegt jedem, der den Versuch anordnet, leitet oder ihn durchführt. Dies ist eine persönliche Pflicht und Verantwortlichkeit, welche nicht straflos an andere weitergegeben werden kann."
- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  24.: „Bei der medizinischen Forschung an einwilligungsfähigen Personen muss jede potentielle Versuchsperson angemessen über die Ziele, Methoden, Geldquellen, eventuellen Interessenkonflikte, institutionellen Verbindungen des Forschers, den erwarteten Nutzen und die potentiellen Risiken der Studie, möglicherweise damit verbundene Beschwerden sowie alle anderen relevanten Aspekte der Studie informiert (aufgeklärt) werden. Die potentielle Versuchsperson muss über das Recht informiert (aufgeklärt) werden, die Teilnahme an der Studie zu verweigern oder eine einmal gegebene Einwilligung jederzeit zu widerrufen, ohne dass ihr irgendwelche Nachteile entstehen. Besondere Beachtung soll dem spezifischen Informationsbedarf der individuellen potentiellen Versuchspersonen sowie den für die Übermittlung der Informationen verwendeten Methoden geschenkt werden. Nachdem er sich vergewissert hat, dass die potentielle Versuchsperson diese Informationen verstanden hat, hat der Arzt oder eine andere angemessen qualifizierte Person die freiwillige, Informierte Einwilligung (Einwilligung nach Aufklärung ‚informed consent') der Versuchsperson – vorzugsweise in schriftlicher Form – einzuholen. Falls die Einwilligung nicht in schriftlicher Form eingeholt werden kann, muss die nichtschriftliche Einwilligung formell dokumentiert und bezeugt werden."
  28.: „Ist eine potentielle Versuchsperson, die als nicht einwilligungsfähig eingestuft wird, fähig, Entscheidungen über die Teilnahme an der Forschung zuzustimmen, muss der Arzt neben der Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters auch die Zustimmung der potentiellen Versuchsperson einholen. Eine Ablehnung der potentiellen Versuchsperson soll respektiert werden."
- **Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin** (Bioethik-Konvention) (Europarat 1997)
  § 5 Allgemeine Regel: „Eine Intervention im Gesundheitsbereich darf erst erfolgen, nachdem die betroffene Person über sie aufgeklärt worden ist und frei eingewilligt

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 109



hat. Die betroffene Person ist zuvor angemessen über Zweck und Art der Intervention sowie über deren Folgen und Risiken aufzuklären."

§ 16 Schutz von Personen bei Forschungsvorhaben: „Forschung an einer Person ist nur zulässig, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: […] v) die nach Artikel 5 notwendige Einwilligung ist ausdrücklich und eigens für diesen Fall erteilt und urkundlich festgehalten worden. Diese Einwilligung kann jederzeit frei widerrufen werden."

- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)

  Article 13 – Informations for research participants:

  „(1) The persons being asked to participate in a research project shall be given adequate information in a comprehensible form. This information shall be documented.

  (2) The information shall cover the purpose, the overall plan and the possible risks and benefits of the research project, and include the opinion of the ethic committee. Before being asked to consent to participate in a research project, the persons concerned shall be specifically informed, according to the nature and purpose of the research:

  i. of the nature, extent and duration of the procedures involved, in particular, details of any burden imposed by the research project;

  ii. of available preventive, diagnostic and therapeutic procedures;

  iii. of the arrangements for responding to adverse events or the concerns of research participants;

  iv. of arrangements to ensure respect for private life and ensure the confidentiality of personal data;

  v. of arrangements for access to information relevant to the participant arising from the research and to its overall results;

  vi. of the arrangements for fair compensation in the case of damage;

  vii. of any foreseen potential further uses, including commercial uses, of the research results, data or biological materials;

  viii. of the source of funding of the research project.

  (3) In addition, the persons being asked to participate in a research project shall be informed of the rights and safeguards prescribed by law for their protection, and specifically of their right to refuse consent or to withdraw consent at any time with out being subject to any form of discrimination, in particular regarding the right to medical care."

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)

  4.8 Informed consent of Trial Subjects: „ […]

  4.8.6 The language used in the oral and written information about the trial, including the written informed consent form, should be as non-technical as practicable and should be understandable to the subject or the subject's legally acceptable representative and the impartial witness, where applicable.

  4.8.7 Before informed consent may be obtained, the investigator, or a person designated by the investigator, should provide the subject or the subject's legally acceptable representative ample time and opportunity to inquire about details of the trial and to decide whether or not to participate in the trial. All questions about the trial should be answered to the satisfaction of the subject or the subject's legally acceptable representative […]

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 110



4.8.10 Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any written information to be provided to subjects should include explanations of the following:
(a) That the trial involves research.
(b) The purpose of the trial.
(c) The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.
(d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures.
(e) The subject's responsibilities.
(f) Those aspects of the trial that are experimental.
(g) The reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus, or nursing infant.
(h) The reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this.
(i) The alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks.
(j) The compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial-related injury.
(k) The anticipated prorated payment, if any, to the subject for participating in the trial.
(l) The anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial.
(m) That the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.
(n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access.
(o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential.
(p) That the subject or the subject's legally acceptable representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial.
(q) The person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of trial subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury.
(r) The foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated.
(s) The expected duration of the subject's participation in the trial.
(t) The approximate number of subjects involved in the trial."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**
Keine identifiziert (vgl. Praktische Hinweise).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 111



**Erkenntnislogische Begründung**

**Hinweis**: In Ausnahmefällen kann eine kurzzeitige Täuschung der Studienteilnehmenden über die Absicht der Studie notwendig sein, wenn keine alternative Vorgehensweise zur Verfügung steht, um bestimmte wissenschaftliche Erkenntnisse zu erzielen, z.B. Induktion von psychischem Stress im Labor durch Vorbereitung und Durchführung einer freien Rede vor angeblichem Publikum. Jede Täuschung innerhalb eines Experiments ist so früh wie möglich aufzudecken; den teilnehmenden Personen ist das Zurückziehen ihrer Daten zu ermöglichen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Das Gebot, dass mögliche Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen nur nach einer informierten Einwilligung (Informed consent) in Studien eingeschlossen werden sollen, ist (mit geringen Ausnahmen) zu einer weitverbreiteten Selbstverständlichkeit geworden. Eine zentrale ethische Begründung für dieses Gebot findet sich in dem medizinethischen Prinzip **Respekt der Autonomie**. Unter Autonomie verstehen wir die Fähigkeit und das Interesse von Personen, eigene Werte und Vorstellungen von einem guten Leben zu entwickeln und – unter Berücksichtigung der Werte und Vorstellungen anderer – frei danach zu handeln. Diese Fähigkeit und das damit verbundene Interesse sollen auch im Rahmen klinischer Forschung respektiert bzw. geschützt werden. Um dies zu gewährleisten, muss der oder die potenzielle Studienteilnehmer/-teilnehmerin in einer Form informiert werden, die es ihm bzw. ihr erlaubt, im Einklang mit seinen bzw. ihren subjektiven Werten und Interessen der Studienteilnahme zuzustimmen oder diese abzulehnen.

Eine ergänzende Begründung für die informierte Einwilligung orientiert sich an den negativen, forschungshemmenden Konsequenzen bei Nichtbeachtung dieses Gebots: Das Wissen um die Praxis der informierten Einwilligung ist grundlegend für das öffentliche Vertrauen in die ethische Angemessenheit von medizinischer Forschung. Erst durch dieses Vertrauen besteht die Bereitschaft zur Teilnahme an medizinischer Forschung.

**Welche Bedingungen ermöglichen eine informierte Einwilligung?** Aus pragmatischen Gründen, z.B. zur Gewährleistung des öffentlichen Vertrauens, ist es notwendig, dass der Respekt der Autonomie nachweisbar bzw. intersubjektiv nachvollziehbar ist. Deshalb benötigen wir ein empirisch überprüfbares und für die Öffentlichkeit nachvollziehbares Konzept von Autonomie. International weitverbreitet ist die Auffassung, dass drei zentrale Voraussetzungen erfüllt sein müssen (neben der Voraussetzung von Bewusstsein), um eine Entscheidung (wie z.B. eine Einwilligung zur Studienteilnahme) als autonom bezeichnen und respektieren zu können [1; 2; 3]:

- Informiertheit (information, disclosure)
- Freiwilligkeit (voluntariness)
- Kompetenz, Entscheidungsfähigkeit (competence, comprehension)

Inwieweit helfen diese drei Voraussetzungen Ethik-Kommissionen und Forschenden bei der Frage, wie eine valide informierte Einwilligung im Einzelfall ermöglicht wird?

**Informiertheit**: Informiert ist eine Einwilligung, wenn die Teilnehmer und Teilnehmerinnen angemessene Informationen zur Studie in verständlicher Form erhalten haben.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 112



Über die Frage, wann eine Informationen als angemessen und verständlich bezeichnet werden kann, wird seit über 50 Jahren intensiv diskutiert und empirisch geforscht [4; 5; 6]. Der deutsche Arbeitkreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat 1999 einen Kernbestand von 14 Punkten (Forschungsziele, Freiwilligkeit der Teilnahme, zu erwartende Risiken und Nutzen, alternative Behandlungsmöglichkeiten, Rücktrittsklausel u.a.) für angemessene „Patienten-/Probandeninformation im Rahmen eines biomedizinischen Forschungsvorhabens" publiziert. Inzwischen liegen zahlreiche weitere umfangreiche Aufzählungen relevanter Einzelaspekte vor (vgl. [7] sowie Abschnitt Internationale Leitlinien und praktische Hinweise).

**Kommentar**: Selbstverständlich werden in besonderen Situationen besondere Informationen notwendig, um eine informierte Einwilligung zu gewährleisten.

Neben der Frage, zu welchen einzelnen Punkten informiert werden muss, besteht die zweite ethisch-pragmatische Herausforderung in der Bestimmung der Detailliertheit von Informationen zu jedem einzelnen Punkt. Besonders strittig ist dabei häufig, wie spezifisch über das Studiendesign und Schadenrisiken aufgeklärt werden muss. Für eine erste relativ offen gehaltene Antwort kann der sogenannte reasonable person standard hilfreich sein [3, 608]. Angemessen ist der Umfang einer Information dann, wenn einer vernünftigen (reasonable) Person erlaubt wird, eine ihren Werten entsprechende Entscheidung zu treffen. So bewusst unspezifisch diese Forderung auch bleibt bzw. bleiben muss, lässt sie dennoch einige Ableitungen für die Praxis zu: Neben den in Aufklärungstexten dargestellten Informationen und ausreichend Zeit, sich mit diesen auseinanderzusetzen, bedürfen potenzielle Studienteilnehmende der Möglichkeit zum Gespräch mit dem Studiendurchführenden, um für sich persönlich den Umfang der Informationen (vernünftig) zu konkretisieren. Angemessen ist eine informierte Einwilligung deshalb nicht allein durch die Unterschrift auf einem Aufklärungsbogen. Zudem muss die informierte Einwilligung als ein dynamischer Prozess angesehen werden. Eine informierte Einwilligung muss jederzeit aufhebbar sein.

**Kommentar**: Meist wird vorrangig diskutiert, über welche Schadenpotenzialen der Studienteilnahme in welcher Ausführlichkeit aufgeklärt werden muss. Aus haftungsrechtlichen Gründen mag der Fokus auf solche Information nachvollziehbar sein. Aus ethischer Perspektive, welche primär im Blick hat, wie eine autonome Entscheidung unter Berücksichtigung subjektiver Vorstellungen von einem guten Leben ermöglicht werden kann, darf eine angemessene Darstellung auch der Nutzenpotenziale einer Studienteilnahme nicht vernachlässigt werden.

**Freiwilligkeit**: Ethik-Kommissionen müssen prüfen, ob eine freie informierte Einwilligung gewährleistet werden kann. Unfreiwillige oder erzwungene Einwilligungen müssen nicht gleichbedeutend sein mit einem direkt ausgeübten Zwang durch Studiendurchführende. Eine praxisrelevante Einschränkung der Freiwilligkeit kann auch auf subtilere Weise erfolgen. So könnten Patienten und Patientinnen Sorge haben, dass ihre medizinische Versorgung schlechter wird, wenn sie die Anfrage ihres behandelnden Arztes oder ihrer Ärztin zur Teilnahme an einem Forschungsprojekt ablehnen. Um Freiwilligkeit zu ermöglichen, muss deshalb explizit daraufhin gewiesen und angemessen (authentisch)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 113



vermittelt werden, dass eine Ablehnung der Studienteilnahme **ohne negative Konsequenzen** möglich ist. Eher indirekt kann die Freiwilligkeit durch manipulative Aufklärung eingeschränkt sein, weil z.B. selektiv bestimmte Risiken der Studie verschwiegen wurden. Der Einflussbereich von Ethik-Kommissionen ist jedoch in aller Regel zu stark beschränkt, um eine entsprechend direkte oder indirekte Einschränkung der Freiwilligkeit aktiv zu vermeiden.

**Kommentar**: Neben den Hinweisen von Ethik-Kommissionen an Studiendurchführende zur Einhaltung der Standards für eine Gute Wissenschaftliche Praxis [8] besteht über die transparente Regulierung von Interessenkonflikten auch für Ethik-Kommissionen prinzipiell eine weitere Möglichkeit, der Gefahr von invaliden informierten Einwilligungen durch z.B. interessengeleitete manipulative Aufklärung zu begegnen [9; 10].

Gerade wegen der begrenzten Möglichkeit zur Kontrolle von Freiwilligkeit im konkreten Einzelfall, müssen Ethik-Kommissionen mit besonderer Sorgfalt prüfen, ob bestimmte Forschungskontexte die Freiwilligkeit zur informierten Einwilligung generell zu stark einschränken. Prinzipiell vulnerable Probanden-/Patientengruppen sind solche, die a) in starker Abhängigkeit zu der Studienteilnahme stehen (etwa durch die Idee der „letzten Chance" oder eines anderen existentiell bedeutsamen, z.B. finanziellen Nutzens) oder b) in starker Abhängigkeit zu den Studiendurchführenden stehen (denkbar etwa bei Gefängnisinsassen, die sich verpflichtet fühlen, einen guten Eindruck zu machen) (s. auch PP 11, 22).
**Kompetenz** (s. auch PP 21, Einwilligungsunfähigkeit): Verschiedene Faktoren werden als grundlegend für eine kompetente Entscheidung angesehen, wie z.B. die Fähigkeit, relevante Informationen zu verstehen und (entsprechende Rückfragen) zu kommunizieren. Weitere kognitive Fähigkeiten wie das Verständnis von Kausalverknüpfungen (wenn x, dann y) und Abwägungen (entweder x oder y) müssen vorausgesetzt werden, um die Informationsverarbeitung zu Studiendesign und Risiken als kompetent einstufen zu können. Zudem bedarf es Zielvorstellungen und individuelle Werte, um Abwägungen im Sinne autonomer Entscheidungen durchführen zu können.

**Kommentar**: Ebenso wie bei der Gewährleistung von Freiwilligkeit haben Ethik-Kommissionen grundsätzlich nur wenig Einflussnahme auf die praktische Evaluierung der Entscheidungsfähigkeit/Kompetenz von potenziellen Studienteilnehmenden. Denkbar wäre eine verpflichtend vorgeschriebene Verwendung von standardisierten Erhebungen der Entscheidungsfähigkeit (zumindest in bestimmten Fällen wie z.B. bei vulnerablen Patientengruppen, s.o.). Aufgrund fehlender Goldstandards und starker Heterogenitäten in den Konstrukten von psychometrischen Fragebögen zur Erfassung der Entscheidungsfähigkeit können diesbezüglich gegenwärtig keine Empfehlungen für bestimmte Fragebögen ausgesprochen werden [11; 12; 13].
So relevant das Gebot der informierten Einwilligung für ethisch akzeptable Forschung am Menschen auch ist, bestehen in der Praxis doch verschiedene pragmatische Herausforderungen in seiner Umsetzung. Um das öffentliche Vertrauen in klinische Studien, mit all ihrer für Laien nicht einfach zu verstehenden Komplexität von Nutzen- und Schadenpotenzialen, aufrechtzuerhalten, ist die kontinuierliche Weiterentwicklung und Evaluation von Methoden zur Förderung des Verständnisses relevanter Informationen und ihrer Abwägung wesentlich [5; 14].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 114



**Heterogene Anforderungen an eine angemessene Information**: An dieser Stelle kann nur darauf hingewiesen werden, dass sich die Anforderungen internationaler Leitlinien an die informierte Einwilligung z.T. deutlich unterscheiden [15, u.a. Tab 57.1].

**Referenzen**


1. Faden RR, Beauchamp TL (1986) A history and theory of informed consent. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Schöne-Seifert B (2007) Grundlagen der Medizinethik, 39–50. Alfred Kröner, Stuttgart
3. Brock D (2008) Philosophical Justification of Informed Consent in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 606–612. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Lidz CW et al., Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. Soc Sci Med (2004), 58, 1689–1697
5. Flory JH, Wendler D, Emanuel E (2008) Empirical Issues in Informed Consent for Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 645–660. Oxford University Press, Oxford, New York
6. Epstein LC, Lasagna L, Obtaining informed consent. Form or substance. Arch Intern Med (1969), 123, 682–688
7. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf
8. DFG (1998) Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft". Wiley, Weinheim
9. IOM (2009) Conflicts of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, Institute of Medicine (IOM), Washington D.C.
10. Hampson LA, Bekelman JE, Gross CP (2008) Empirical data on conflicts of interest. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 767–779. Oxford University Press, Oxford, New York
11. Vollmann J (2008) Patientenselbstbestimmung und Selbstbestimmungsfähigkeit: Beiträge zur klinischen Ethik. Kohlhammer, Stuttgart
12. Kim SY, Karlawish JH, Caine ED, Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. Am J Geriatr Psychiatry (2002), 10, 151–165
13. Appelbaum PS, Assessment of patients' competence to consent to treatment. N Engl J Med (2007), 357, 1834–1840
14. Ryan RE et al., Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. Cochrane Database Syst Rev (2008) 1, CD003717
15. Capron AM (2008) Legal and regulatory standards of informed consent. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 613-632. Oxford University Press, Oxford, New York


**Praktische Hinweise**

**Mustertexte:**

Vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen wurden in den letzten Jahren Mustertexte für die Erstellung der Information und Einwilligung von Patienten und Probanden im Rahmen von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln sowie mit Medizinprodukten erstellt. Weitere Mustertexte liegen vor für

- die Klinische Prüfung eines Arzneimittels mit einer obligatorisch verbundenen pharmakogenetischen Untersuchung (2010);
- für eine pharmakogenetische Untersuchung, die zusätzlich (nicht obligatorisch) zur klinischen Prüfung eines Arzneimittels durchgeführt wird (2010) sowie
- für genetische Analysen bei Studienteilnehmenden.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 115



Alle Texte sind auf der Website des Arbeitskreises unter http://www.ak-med-ethik-komm.de/formulare.html (05.02.2012) abrufbar.

**Checklisten:**

- Der Guide for Research Ethics Committee Members (Leitfaden für Mitglieder von Forschungsethikkommissionen) des Europarates vom 07.02.2011, der die transparente Entscheidungsfindung in den europäischen Ethik-Kommissionen sowie die Herausbildung einheitlicher Verfahrensweisen fördern will, führt in der Abbildung 6.3 eine Checkliste mit 31 Punkten an, auf die eine Patienteninformation eingehen sollte. [1]
- Die beiden CIOMS-Leitlinien (2002 und 2009) führen in der Guideline 5 insgesamt 26 Inhalte an, die als „essential information for prospective research subjects" angesehen werden. [2; 3]
- Band 3 der Schriftenreihe der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze TMF, Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung, bietet klinischen Forschern praktische Hilfe bei der Erstellung von Aufklärungsmaterialien für einwilligungsfähige Erwachsene. Kostenfrei wird ein Assistent zur Erstellung von Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen (APE) zur Verfügung gestellt, der Hilfestellung bei der Erstellung von Einwilligungserklärungen für medizinische Forschungsprojekte in Deutschland bietet. Der APE greift auf Dokumente, Mustertexte und Erläuterungen zurück, welche in dem o.g. Buch veröffentlicht wurden. [4]

**Referenzen**

1. Europarat, Steering Committee on Bioethics (2011) Guide for Research Ethics Committee Members. CDBI/INF(2011)2. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf (05.02.2102)
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf
3. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2009) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf
4. Harnischmacher U, Ihle P, Berger B (2006) Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung: Grundlagen und Anleitung für die klinische Forschung. MWV, Berlin

## Prüfpunkt 21: Einwilligungsunfähigkeit

- Einwilligungsfähigkeit fraglich?
  Wie wird sie festgestellt?
- Rechtliche Kriterien zum Einschluss nicht einwilligungsfähiger Personen erfüllt?
- Einschluss Nichteinwilligungsfähiger notwendig, begründet?
- Angemessener Umgang mit Nichteinwilligungsfähigen
  (z.B. Einholung der Zustimmung, ablehnendes Verhalten als Abbruchkriterium)?
- Aufklärungsmaterialien für gesetzliche Vertreter?

**Begriffserläuterungen**

**Nicht einwilligungsfähige Person**: „Die Nichteinwilligungsfähigkeit ist weder eine allgemeine noch eine dauerhafte persönliche Eigenschaft. Sie kann vielmehr nur in Bezug auf einen konkreten Sachverhalt festgestellt werden. Nicht-einwilligungsfähig ist, wer etwa in-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 116



folge von Minderjährigkeit oder Krankheit jeweils im konkreten Einzelfall außerstande ist, alle für die Einwilligung maßgeblichen Umstände zu erfassen, diese sodann zu verarbeiten und zu bewerten und darauf aufbauend eine Entscheidung zu treffen. Hierbei müssen verschiedene Gruppen von nicht-einwilligungsfähigen Personen unterschieden werden: Erwachsene, die zeitweilig nicht-einwilligungsfähig sind (z.B. Patienten nach Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, in traumatischem oder septischem Schock, mit Delir), Erwachsene, die dauerhaft nicht-einwilligungsfähig sind (z.B. Patienten mit progredienter Demenz, apallischem Syndrom), Kinder entsprechend dem Stand ihrer Einsichtsfähigkeit." (ZEKO Stellungnahme zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen 1997)

**Zustimmung (assent):** In der Diskussion um die medizinische Forschung an Menschen ist es üblich, zwischen Einwilligung (consent) einerseits und Zustimmung (assent) andererseits zu unterscheiden. Während man mit Einwilligung die rechtskräftige Willenserklärung einer Person bezeichnet, versteht man unter Zustimmung die (nicht rechtskräftige) Willenserklärung einer Person, die nur über eingeschränkte kognitive, voluntative oder emotive Fähigkeiten verfügt. (Nach: Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, s. www.drze.de/im-blickpunkt/medizinische-forschung-mit-minder jaehrigen/module [05.02.2012]).

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

◢ **Richtlinie 2001/20/EG**

Die Richtlinie macht Vorgaben hinsichtlich klinischer Prüfungen an Minderjährigen (Artikel 4) und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen (Artikel 5). Beiden gemeinsam ist, dass eine nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern bzw. des gesetzlichen Vertreters nötig ist, die dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen/Nichteinwilligungsfähigen entspricht und jederzeit ohne Nachteile widerrufen werden kann. Der Minderjährige oder der Nichteinwilligungsfähige ist von diesbezüglich erfahrenem Personal seiner Einsichtsfähigkeit gemäß über Prüfung, Risiken und Nutzen aufzuklären. Äußert ein Minderjähriger oder Nichteinwilligungsfähiger, der sich eine eigene Meinung über die Prüfung bilden kann, ausdrücklich den Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, ist dies vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer zu berücksichtigen. Es dürfen keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden. Die klinischen Prüfungen sind so zu planen, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden. Der Prüfplan muss von einer Ethik-Kommission befürwortet werden, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde oder der betreffenden Krankheit des Nichteinwilligungsfähigen und über Kenntnisse über diese Patientengruppen verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der betreffenden Erkrankung und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe beraten ließ. Die Interessen des Patienten müssen immer denen der Wissenschaft und der Gesellschaft vorgehen.

Hinsichtlich des Nutzens der klinischen Prüfung muss diese bei Studien mit Minderjährigen für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden und unbe-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 117



dingt erforderlich sein, für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder sie müssen ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können.
Bei nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen müssen die klinischen Prüfungen für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an Einwilligungsfähigen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein und sich unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich der betreffende nicht einwilligungsfähige Erwachsene befindet. Es muss die begründete Erwartung bestehen, dass die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt.

- **AMG**

  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 3. die betroffene Person volljährig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten."
  § 40 Abs. 4: „Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1. Das Arzneimittel muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt und die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. 2. Die klinische Prüfung an Erwachsenen oder andere Forschungsmethoden dürfen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen. 3. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben. Sie muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen, soweit ein solcher feststellbar ist. Der Minderjährige ist vor Beginn der klinischen Prüfung von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist. Erklärt der Minderjährige nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich. 4. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenigen Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist […] 5. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden."
  § 41 Abs. 2: „Auf eine klinische Prüfung bei einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 4 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, oder 2. a) die klinische Prüfung muss für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein, b) die For-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 118



schung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein, c) die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet und d) die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein; die Forschung weist nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden."

§ 41 Abs. 3: „Auf eine klinische Prüfung bei einer volljährigen Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten und die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1 Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern; außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich die betroffene Person befindet, und die klinische Prüfung muss für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die begründete Erwartung besteht, dass der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt. 2. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben, nachdem er entsprechend § 40 Abs. 2 aufgeklärt worden ist. § 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 2, 3 und 5 gilt entsprechend. 3. Die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein. § 40 Abs. 4 Nr. 2 gilt entsprechend. 4. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 3. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes in die klinische Prüfung."

- **MPG**

  § 20 Abs. 2: „Eine Einwilligung […] ist nur wirksam, wenn die Person, die sie abgibt, 1. geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen."

  § 20 Abs. 4: „Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: 1. Das Medizinprodukt muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein. 2. Die Anwendung des Medizinproduktes muss nach den Erkenntnissen der medizinischen

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 119



Wissenschaft angezeigt sein, um beim Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. 3. Die klinische Prüfung an Erwachsenen darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen. 4. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Betreuer abgegeben. Sie ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt […] über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite einer klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so ist auch seine schriftliche Einwilligung erforderlich."

§ 21: „Klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Medizinprodukt angewendet werden soll: 1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Medizinproduktes nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zur retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. 2. Die klinische Prüfung darf auch bei einer Person, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist, durchgeführt werden. Sie bedarf der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters. Daneben bedarf es auch der Einwilligung des Vertretenen, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen."

**Kommentar:** Die Forschung an gesunden einwilligungsunfähigen Patientinnen und Patienten ist nach deutschem Recht nicht zulässig.

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 5. eine Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 20 Absatz 4 […] sowie § 21 Nummer 2 des Medizinproduktegesetzes in die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung."

  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden […]. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 11. ob das Einbeziehen von […] Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Personen gerechtfertigt ist, 12. wie die Einwilligung bei Personen eingeholt wird, die nicht in der Lage sind, selbst einzuwilligen."

- **Gesetz zu dem Übereinkommen der Vereinten Nationen vom 13. Dezember 2006 über die Rechte von Menschen mit Behinderungen**

  Artikel 15, Freiheit von Folter oder grausamer, unmenschlicher oder erniedrigender Behandlung oder Strafe, Abs. 1: „Niemand darf der Folter oder grausamer, unmenschlicher oder erniedrigender Behandlung oder Strafe unterworfen werden. Insbesondere darf niemand ohne seine freiwillige Zustimmung medizinischen oder wissenschaftlichen Versuchen unterworfen werden."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 120



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  27.: „Bei einer potentiellen Versuchsperson, die nicht einwilligungsfähig ist, muss der Arzt die Informierte Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters einholen. Diese Personen dürfen nicht in eine wissenschaftliche Studie einbezogen werden, die ihnen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nützen wird, es sei denn, es wird beabsichtigt, mit der Studie die Gesundheit der Bevölkerungsgruppe zu verbessern, der die potentielle Versuchsperson angehört, die Forschung kann nicht mit einwilligungsfähigen Personen durchgeführt werden und birgt nur minimale Risiken und minimale Belastungen."
  28.: „Ist eine potentielle Versuchsperson, die als nicht einwilligungsfähig eingestuft wird, fähig, Entscheidungen über die Teilnahme an der Forschung zuzustimmen, muss der Arzt neben der Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters auch die Zustimmung der potentiellen Versuchsperson einholen. Eine Ablehnung der potentiellen Versuchsperson soll respektiert werden."
  29.: „Forschung mit Personen, die körperlich oder geistig zu einer Einwilligung nicht fähig sind, beispielsweise mit bewusstlosen Patienten, darf nur dann erfolgen, wenn der körperliche oder geistige Zustand, der die Einholung der Informierten Einwilligung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. Unter solchen Umständen sollte der Arzt die Informierte Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters einholen. Ist ein solcher Vertreter nicht verfügbar und kann die Forschung nicht aufgeschoben werden, kann die Studie ohne Informierte Einwilligung durchgeführt werden, soweit die besonderen Gründe für den Einschluss von Versuchspersonen, die aufgrund ihres Zustands nicht zu einer Informierten Einwilligung fähig sind, im Studienprotokoll festgehalten worden sind und die Studie von einer Forschungsethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Forschung soll sobald wie möglich bei der Versuchsperson oder einem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Guideline 14 – Research involving children: „Before undertaking research involving children, the investigator must ensure that: the research might not equally well be carried out with adults; the purpose of the research is to obtain knowledge relevant to the health needs of children; a parent or legal representative of each child has given permission; the agreement (assent) of each child has been obtained to the extent of the child's capabilities and a child's refusal to participate or continue in the research will be respected."
- **Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Bioethik-Konvention)** (Europarat 1997)
  Artikel 17, Schutz einwilligungsunfähiger Personen bei Forschungsvorhaben: „(1) Forschung an einer Person, die nicht fähig ist, die Einwilligung nach Artikel 5 zu erteilen, ist nur zulässig, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: i) Die Voraussetzungen nach Artikel 16 Ziffern i bis iv sind erfüllt; ii) die erwarteten Forschungsergebnisse sind für die Gesundheit der betroffenen Person von tatsächlichem und unmittelbarem Nutzen; iii) Forschung von vergleichbarer Wirksamkeit ist an ein-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 121



willigungsfähigen Personen nicht möglich; iv) die nach Artikel 6 notwendige Einwilligung ist eigens für diesen Fall und schriftlich erteilt worden, v) und die betroffene Person lehnt nicht ab.

(2) In Ausnahmefällen und nach Maßgabe der durch die Rechtsordnung vorgesehenen Schutzbestimmungen darf Forschung, deren erwartete Ergebnisse für die Gesundheit der betroffenen Person nicht von unmittelbarem Nutzen sind, zugelassen werden, wenn außer den Voraussetzungen nach Absatz 1 Ziffern i, iii, iv und v zusätzlich die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: i) Die Forschung hat zum Ziel, durch eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung der Person letztlich zu Ergebnissen beizutragen, die der betroffenen Person selbst oder anderen Personen nützen können, welche derselben Altersgruppe angehören oder an derselben Krankheit oder Störung leiden oder sich in demselben Zustand befinden, und ii) die Forschung bringt für die betroffene Person nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung mit sich."

- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)
  Article 14 – Consent: „3. Where the capacity of the person to give informed consent is in doubt, arrangements shall be in place to verify whether or not the person has such capacity."
- **Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte** (UNESCO, Oktober 2005)
  Artikel 7 – Nichteinwilligungsfähige Personen: „Nichteinwilligungsfähigen Personen ist im Einklang mit dem innerstaatlichen Recht besonderer Schutz zu gewähren:
  (a) Die Genehmigung für die Forschung und die medizinische Praxis soll im Einklang mit dem besten Interesse der betroffenen Person und im Einklang mit dem innerstaatlichen Recht erlangt werden. Die betroffene Person soll jedoch in größtmöglichem Maße an dem Entscheidungsprozess bezüglich der Einwilligung wie auch des Widerrufs der Einwilligung beteiligt sein;
  (b) Forschung soll nur zum unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen der betroffenen Person gemäß der erteilten Genehmigung und der gesetzlich vorgeschriebenen Schutzbedingungen durchgeführt werden, und zwar nur, wenn keine Forschungsalternative mit vergleichbarer Wirksamkeit mit einwilligungsfähigen Probanden besteht. Forschung, die keinen potenziellen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen hat, soll nur im Ausnahmefall und mit größtmöglicher Zurückhaltung gemäß den gesetzlich vorgeschriebenen Bedingungen und in Übereinstimmung mit dem Schutz der Menschenrechte des Einzelnen durchgeführt werden, und zwar nur, wenn die Person lediglich einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt wird und wenn zu erwarten ist, dass die Forschung zum gesundheitlichen Nutzen anderer Personen derselben Kategorie beiträgt. Die Weigerung von betroffenen Personen, an Forschung teilzunehmen, soll respektiert werden."
  Stimmerklärung: „Deutschland erklärt sein Verständnis des Artikels 7 wie folgt: Die in Artikel 7.b), zweiter Satz, genannten Bedingungen sind kumulativ. Sie sind Zusätze zu den in Artikel 7.a) und 7.b), erster Satz, enthaltenen Bedingungen."
- **Guide for Research Ethics Committee Members** (Europarat, CDBI 2011)
  7. Persons not able to consent: „[…] Before approving such research, RECs should be satisfied that the proposal is scientifically justified and could not equally well be carried out in people who are able to consent. In general, the research should be poten-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 122



tially beneficial to the health of participants (direct benefit) and any foreseeable risks, including for private life, should not be disproportionate to those potential benefits. When there is no likelihood of direct benefit, research should only proceed, if permitted by national law and with additional safeguards, including: i. the research aims to enhance scientific understanding of the individual's disease or disorder that may confer subsequent benefit to the participant or to other individuals with the same or a similar disease or disorder; ii. the research entails only minimal risk and minimal burden for the participant. […] Importantly, many people who lack the legal capacity to consent can nevertheless understand some information about the proposed research intervention. This information should be presented to potential participants, and their willing cooperation sought, according to their ability to comprehend, and any objection to taking part in the research should be respected.

Research participation of individuals who are not able to consent should be specifically authorized by law. The necessary legal protection is usually provided by a legal representative, who must receive all relevant information about the proposed research. When submitting their research proposal to the REC, the researchers must include the documentation that they intend to present to the legal representative; the level of detail should be the same as would be given to a competent person taking part in a research project."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung** (1997)

  Fußnote 2: „Zur Feststellung der Einwilligungsfähigkeit hat der Arzt jeweils im Einzelfall zu prüfen, ob die Person fähig ist,
  - einen bestimmten Sachverhalt zu verstehen; dies gilt insbesondere im Hinblick auf das Ziel des Vorhabens, Verfahren, Beeinträchtigungen, Risiken und Alternativen,
  - diese Information in angemessener Weise zu verarbeiten,
  - sie nachvollziehbar und nicht durch Krankheit oder geistige Unreife verzerrt zu bewerten,
  - auf dieser Grundlage von Verständnis, Verarbeitung und Bewertung den eigenen Willen zu bilden und zu äußern.

  Sind diese Fähigkeiten bei der Person nicht festzustellen, muss von fehlender Einwilligungsfähigkeit ausgegangen werden."

- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Forschung mit Minderjährigen** (2004)

  Ausführliche Diskussion des ethischen Rahmens der medizinischen Forschung mit Minderjährigen sowie der rechtlichen Situation in Deutschland. Es werden insgesamt 10 Empfehlungen formuliert, u.a.:

  4.8: „Der Minderjährige ist seinem Verständnis gemäß so weit wie möglich in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Um die Fähigkeit eines Minderjährigen zur Zustimmung festzustellen, sind Strategien notwendig, die alle Aspekte des Alters, der kognitiven Entwicklung und der emotionalen Situation professionell zu erfassen und zu bewerten vermögen. Die verbleibenden Unsicherheiten können nur dadurch hingenommen werden, dass die altersgemäße Entscheidungskompetenz des Kindes geach-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 123



tet und (zum Beispiel durch Visualisierung) gefördert wird. Dazu müssen altersspezifisch die spontanen Willensäußerungen berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für Willensäußerungen wie Irritationen, Abwehr, Angst im situativen Kontext der Durchführung eines Forschungsvorhabens. Sie sollten als Abbruchkriterien definiert werden."

**Erkenntnislogische Begründung**
Entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Bei PP 20 wurde die ethische Rationale (Respekt der Autonomie bzw. subjektiver Werte/Interessen) für die Notwendigkeit einer **informierten Einwilligung** beschrieben. Zugleich wurde dargestellt, dass eine informierte Einwilligung u.a. erst dann als valide bezeichnet werden kann, wenn eine Fähigkeit (competence/capacity) zur Entscheidung (hier: Einwilligung) vorhanden ist. Bei Nichteinwilligungsfähigen (Kindern, Bewusstseinsgestörten und Bewusstlosen) müssen deshalb besondere Schutzmaßnahmen ergriffen werden, um deren (aktuell vermittelten oder stellvertretend antizipierten) Werte und Interessen im Kontext klinischer Forschung zu respektieren. Zu beachten ist dabei, dass die Schutzmaßnahmen (im stärksten Sinn: Verbot von klinischen Studien mit Nichteinwilligungsfähigen) nicht gegenläufig sind zu den Werten und Interessen der Betroffenen: „Beispielsweise lassen sich manche Behandlungsformen bei leukämiekranken Kindern eben nur an diesen Kindern erforschen. Auch bei einer Reihe weiterer schwerwiegender und bisher nicht ausreichend behandelbarer Krankheiten (zum Beispiel Demenz, Schlaganfall, Bewusstlosigkeit nach Unfall) besteht der dringende Bedarf, die Behandlung durch Forschung zu verbessern. Zu diesen Krankheiten zählt nicht geistige Behinderung, insofern sie als Ausdruck einer besonderen Lebensform verstanden wird." [1]
Neben der generellen Begründung für einen besonderen Schutz bei Einwilligungsunfähigkeit bedarf es einer ethisch-pragmatischen Begründung für die Antworten auf die folgenden zwei zentralen Fragen:

1. Wann kann in angemessener Form von Einwilligungsunfähigkeit gesprochen werden?
2. Welcher Umfang von Schutzmaßnahmen erscheint in welchen Studiensituationen angemessen?

**Zu 1.:** Aus pragmatischen Gründen bedarf die klinische Forschung Standards in der Zuschreibung von Einwilligungsunfähigkeit. Zugleich ist Einwilligungsunfähigkeit ein graduelles Phänomen, welches nicht per se auf alle Personen zutrifft, die potenziell ein erhöhtes Risiko für Einwilligungsunfähigkeit aufweisen (wie z.B. bei Personen mit der Diagnose einer Demenz oder Schizophrenie) oder die jünger als z.B. 14 Jahre sind. Außerdem ist die Einwilligungs-(un-)fähigkeit der jeweiligen Person stets im Kontext des konkreten Sachverhalts zu sehen und nicht als grundsätzliche persönliche Eigenschaft. So kann es durchaus sein, dass ein Individuum in der Lage ist, in eine einfache Wundbehandlung einzuwilligen, nicht aber in die Teilnahme an einer klinischen Studie. Empirische Studien lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine fixe Zuschreibung von Entscheidungsunfähigkeit auf bestimmte Diagnosen oder Symptome unangemessen ist [2; 3]. Zwar besteht ein

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 124



erhöhtes Risiko für eine Einwilligungsunfähigkeit bei bestimmten Patientengruppen (wie z.B. bei Personen mit der Diagnose einer Demenz oder Schizophrenie), jedoch konnte nur bei einer geringen Anzahl dieser vulnerablen Personen (s. PP 22) eine tatsächliche Einwilligungsunfähigkeit festgestellt werden. Neben den empirischen Befunden birgt eine zu starre A-priori-Zuschreibung von Einwilligungsunfähigkeit auf ganze Personen- bzw. Diagnosegruppen die Gefahr der **Stigmatisierung.** Darüber hinaus ist die Bewertung als nicht einwilligungsfähig gleichbedeutend mit dem Entzug der autonomen Entscheidungsfreiheit in individuellen Sachzusammenhängen. Dieser schwere Eingriff in die Autonomie des Individuums ist sorgfältig abzuwägen und präzise zu begründen.

Bislang liegen keine **Messverfahren** für Einwilligungsfähigkeit vor, welche uneingeschränkt für die Anwendung in Studien mit vulnerablen Patientengruppen empfohlen werden können [3]. Kontrovers diskutiert wird insbesondere, ob die bestehenden Messverfahren (wie z.B. das MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research (McCAT-CR) [4] angemessen bewerten können, inwieweit Informationen nicht nur inhaltlich verstanden (understanding), sondern auch in Verbindung zu den subjektiven Werten und Interessen gesetzt werden können (appreciation). Allein aufgrund entsprechender Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Standards sollte aber nicht geschlussfolgert werden, dass es besser ist, gar keine Standards zu haben.

**Kommentar**: Vor dem Hintergrund fehlender allgemein konsentierter Standards zur Messung von Einwilligungsfähigkeit ist die klinische Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen weiterhin auf mehr oder weniger informelle Verfahren bzw. Standards angewiesen. In der Praxis ist zudem ein ebenfalls ethisch problematischer „Wildwuchs" an Methoden zur Messung von Einwilligungsfähigkeit zu verzeichnen [5]. Erheblicher Bedarf einer wissenschaftlichen Begleitforschung zur Validität und Angemessenheit besteht jedoch nicht nur für formelle psychometrische Testverfahren, sondern ebenso für die de facto angewendeten informellen Verfahren. In anderen Kontexten, z.B. bei der Aufklärung zur Krebsfrüherkennung, konnte in Evaluationsstudien immer wieder gezeigt werden, dass selbst standardisierte Vorgaben zu angemessenen Informationen für „potenzielle" Teilnehmer in der Aufklärungspraxis unangemessen bzw. verzerrend vermittelt wurden [6]. Die nur geringe internationale und sehr geringe deutsche Begleitforschung zur angemessenen Aufklärung im Vorfeld einer informierten Einwilligung stellt im Grunde ein eigenes forschungsethisches Problem dar.

**Zu 2.:** Grundsätzlich lassen sich bei der Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen folgende (ansatzweise hierarchisch geordneten) Schutzmaßnahmen ethisch-pragmatisch begründen:

- Das Studienprotokoll muss darlegen und begründen und die Ethik-Kommission muss prüfen und bewerten, warum das Forschungsprojekt nicht auch an einwilligungsfähigen Personen durchgeführt werden kann bzw. sollte.
- Das Studienprotokoll muss darlegen und begründen und die Ethik-Kommission muss prüfen und bewerten, ob das Risiko der Studienteilnahme für eine nicht einwilligungsfähige Person in einem vertretbaren Verhältnis zu den durch die Studie zu erwartenden Nutzenpotenzialen für den Studienteilnehmer und/oder für andere Personen steht. In diesem Prozess sollten obere Risikogrenzen berücksichtigt und entsprechend begründet werden (s. auch PP 15).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 125



- Das Studienprotokoll muss darlegen und begründen und die Ethik-Kommission muss prüfen und bewerten, ob die Verfahren zur Feststellung der Einwilligungsfähigkeit insbesondere bei vulnerablen Gruppen angemessen sind (s. auch PP 11, 22).

**Kommentar**: Je nach Ausmaß der Studienrisiken, der Vulnerabilität potenzieller Studienteilnehmender wie auch der Interessenkonflikte der Studiendurchführenden sind ergänzende Maßnahmen bei der Feststellung der Einwilligungsfähigkeit im Protokoll darzulegen bzw. durch die Ethik-Kommission zu überprüfen. So kann die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit in besonderen Fällen durch studienexterne Kliniker durchgeführt werden, oder eine unabhängige Person wohnt der Beurteilung bei (consent monitor) [3].

**Kommentar**: Verschiedene empirische Studien haben aufzeigen können, dass die Einwilligungsfähigkeit durch bestimmte Maßnahmen verbessert werden kann [3; 7]. Aktuell gibt es diesbezüglich keinen international anerkannten Standard. Aus ethisch-pragmatischer Perspektive sind diese Maßnahmen prinzipiell anderen Schutzmaßnahmen vorzuziehen, welche von Stellvertreterurteilen abhängen. Weitere Forschung in diesem Bereich ist deshalb sehr wünschenswert.

Lassen sich die Punkte 1)–3) positiv im Sinne einer Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen bewerten, muss (angepasst an die gesetzliche Situation) der jeweilige gesetzliche Vertreter (bei Minderjährigen beide Elternteile) eine informierte Einwilligung in die Studienteilnahme erteilen. Die im PP 20 genannten Herausforderungen für eine informierte Einwilligung sind mindestens in gleichem Umfang auch bei Stellvertreter-Einwilligungen relevant. So muss auch der gesetzliche Vertreter verstehen, dass die Forschungsteilnahme nicht mit Therapie gleichzusetzen ist (therapeutic misconception) [8]. Auch sollte sichergestellt werden, dass Stellvertreter nicht lediglich ihre eigene Meinung für jene der nicht einwilligungsfähigen Personen substituieren, sondern genuin im Interesse der betreuten Person einwilligen, indem sie z.B. den mutmaßlichen Willen des Nichteinwilligungsfähigen bewerten bzw. den zu einem früheren Zeitpunkt geäußerten Willen des Probanden berücksichtigen.

Wenn ein gesetzlicher Vertreter (z.B. die Eltern) der Studienteilnahme zustimmt, sollte trotzdem die Zustimmung (assent) zur Studienteilnahme durch die nicht einwilligungsfähige Person erfolgen [9]. Ebenso gilt, dass nicht einwilligungsfähige Personen in der Lage sein können, eine Teilnahme an bestimmten Studien(-prozeduren) abzulehnen. Diese Willensbekundung bzw. die damit verbundene Autonomie von Personen muss respektiert werden und kann sich auch subtiler als in einer expliziten Ablehnung manifestieren.

Studiendurchführende sollten bezüglich der besonderen ethisch-pragmatischen Problembereiche in der Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen geschult und sensibilisiert werden. Hierzu gehören insbesondere auch die ethisch-pragmatischen Herausforderungen in der Feststellung der Einwilligungsfähigkeit bzw. Einwilligungsunfähigkeit und die besondere Anforderungen an die psychologische Sensibilität des Prüfpersonals im Umgang mit Kindern und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 126



**Referenzen**


1. ZEKO, Zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung; Stellungnahme der „Zentralen Ethikkommission" bei der Bundesärztekammer. Dtsch Ärztebl (1997), 94, A1011–A1012
2. Grisso T, Appelbaum PS (1998) Assessing Competence to Consent to Treatment. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Rosenstein DL, Miller FG (2008) Research involving those at risk for impaired decision-making capacity. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 437–445. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Carpenter WT Jr. et al., Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. Arch Gen Psychiatry (2000), 57, 533–558
5. Kim SY, Karlawish JH, Caine ED, Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. Am J Geriatr Psychiatry (2002), 10, 151–165
6. Wegwarth O, Gigerenzer G, „There is nothing to worry about": Gynecologists' counseling on mammografy. Patient Educ Couns (2011), 84, 251–256
7. Stiles PG et al., Improving understanding of research consent disclosures among persons with mental illness. Psychiatr Serv (2001), 52, 780–785
8. Lidz CW et al., Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. Soc Sci Med (2004), 58, 1689–1697
9. Miller VA, Drotar D, Kodish E, Children's competence for assent and consent: a review of empirical findings. Ethics Behav (2004), 14, 255–295


**Praktische Hinweise**

Zum Einschluss von vorübergehend Nichteinwilligungsfähigen in Notfallsituationen siehe Hinweise unter PP 22.

Der **Leitfaden für Ethikkommissionen des Europarates** (2011) [1] schlägt folgende 17 Fragen für die Prüfung von Studienvorhaben mit Nichteinwilligungsfähigen vor (vgl. Abb. 7.1, 38):

- Is research on individuals not able to consent permitted by law?
- Does the research satisfy all relevant conditions for research projects in individuals able to consent?
- Have the researchers justified the scientific need to carry out the research in individuals not able to consent?
- Are there any research alternatives of comparable scientific effectiveness that could be carried out in individuals able to consent?
- What is the nature of the inability to consent?
- How will the lack of capacity to consent be assessed?

**Research with potential direct benefit for the participant:**

- Are risk and burden acceptable in relation to the expected benefit for the participant?

**Research without potential direct benefit:**

- Have the researchers justified the scientific need for this type of research?
- How will minimal risk and minimal burden be assessed?
- Are there any specific protective provisions prescribed by law and how will they be observed?
- What are the researchers' plans for dealing with unexpected research outcomes?

**Legal provisions for representation**

- Who is the legal representative entitled to authorize participation?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 127



- What information will the legal representative receive about the proposed research?
- How will the research participants take part in the authorization procedure?
- How will participants' objections be registered and notified to the legal representative?
- Is there a designated person to answer any questions participants may have about the research and authorization procedure?
- Should authorization be withdrawn, how will the research participants take part in the decision and procedure to withdraw?

Einen Überblick zu den gesetzlichen Vorgaben (AMG, MPG, StrSchV und RöV) hinsichtlich bestimmter vorzuliegender Nutzenchancen sowie der Begrenzungen von Schadenrisiken findet man in Kapitel 5 in diesem Band unter 5.2.

Unklar ist, inwieweit Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen außerhalb von Spezialregelungen wie AMG und MPG, also z.B. diagnostische Studien, Erpobung neuer Operationsmethoden oder Biomaterialstudien, möglich ist. Hier sind neben internationalen Dokumenten wie der Deklaration von Helsiniki Bestimmungen des Zivil- und Strafrechtes mit ihren Vorschriften zum Schutz der körperlichen Integrität und der persönlichen Selbstbestimmung sowie die im Grundgesetz verankerten Wertmaßstäbe zu beachten, die ihrerseits eine Abwägung verlangen (vgl. hierzu auch [2]).

**Referenzen**

1. Europarat, Steering Committee on Bioethics (2011) Guide for Research Ethics Committee Members. CDBI/INF(2011)2. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf (05.02.2102)
2. Magnus D (2012) Forschung an Nichteinwilligungsfähigen international und national: Die Deklaration von Helsiniki und das deutsche Recht. In Ehni HJ, Wiesing U (Hrsg), Die Deklaration von Helsiniki. Revisionen und Kontroversen, 77–88. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

### Prüfpunkt 22: Weitere vulnerable Gruppen von Studienteilnehmenden

- Werden Personen in „besonderen Situationen" rekrutiert?
  (z.B. Schwangerschaft, Notfallsituation, Freiheitsentzug)
- Erhöhtes Schutzbedürfnis?
  (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis)
- Begründung für Einschluss nachvollziehbar?

**Begriffserläuterungen**

**Schutzbedürftige Studienteilnehmende (vulnerable subjects):** „Personen, deren Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Prüfung unangemessen beeinflusst werden kann durch die Erwartung von mit der Teilnahme verknüpften Vorteilen (ob gerechtfertigt oder nicht) oder von Repressalien ranghöherer Mitglieder in einer Hierarchie im Falle einer Teilnahmeverweigerung. Beispiele hierfür sind Mitglieder einer hierarchisch gegliederten Gruppe, z.B. Medizin-, Pharmazie-, Zahnmedizinstudenten und Lehrschwestern, untergeordnetes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte der pharmazeutischen Industrie, Angehörige der Streitkräfte sowie auf gerichtliche oder behördli-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 128



che Anordnung in einer Anstalt verwahrte Personen bzw. Häftlinge. Weiterhin zählen zu dieser Gruppe Patienten mit unheilbaren Krankheiten, Personen in Pflegeheimen, Arbeitslose, Mittellose, Patienten in Notfallsituationen, ethnische Minderheiten, Obdachlose, Nomaden, Flüchtlinge, Minderjährige sowie nicht einwilligungsfähige Personen." (nach ICH-E6 Leitlinie 1.61)

**Besondere Situationen:** Im Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research des Europarates vom 25.01.2005 werden im Kapitel VI unter der Überschrift Specific Situations folgende drei Forschungsbereiche behandelt:

- Article 18 – Research during pregnancy or breastfeeding
- Article 19 – Research on persons in emergency clinical situations
- Article 20 – Research on persons deprived of liberty.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 1: „Diese Richtlinie berührt nicht etwaige Maßnahmen, die in den Mitgliedstaaten zum Schutz von Prüfungsteilnehmern getroffen werden, wenn diese Bestimmungen eine größere Tragweite als die der vorliegenden Richtlinie haben und sofern sie mit den darin vorgesehenen Verfahren und Fristen im Einklang stehen. Die Mitgliedstaaten erlassen, sofern noch nicht vorhanden, detaillierte Regelungen zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch."

  Artikel 3 Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere […] c) das Recht des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre […] gewährleistet werden; d) der Prüfungsteilnehmer oder, wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter seine schriftliche Einwilligung gegeben hat, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und beraten worden ist."

  Artikel 4, Minderjährige als Prüfungsteilnehmer (s. PP 21)

  Artikel 5, Nichteinwilligungsfähige Erwachsene als Prüfungsteilnehmer (s. PP 21)

  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] g) die Angemessenheit und Vollständigkeit der zu erteilenden schriftlichen Auskünfte sowie das Verfahren im Hinblick auf die Einwilligung nach Aufklärung und die Rechtfertigung für die Forschung an Personen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, was die spezifischen in Artikel 3 niedergelegten Einschränkungen anbelangt."

- **AMG**

  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 4. die betroffene Person nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht ist."

  § 40 Abs. 4, Klinische Prüfung bei Minderjährigen (s. PP 21)

  § 41 Abs. 2, Klinische Prüfung bei einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll (s. PP 21)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 129



§ 41 Abs. 3, Klinische Prüfung bei einer volljährigen nichteinwilligungsfähigen Person (s. PP 21)

- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 3. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes in die klinische Prüfung, 4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen."
- **MPG**
  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 3. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist."
  § 20 Abs. 4, Klinische Prüfung bei Minderjährigen (s. PP 21)
  § 20 Abs. 5: „Auf eine klinische Prüfung bei Schwangeren oder Stillenden finden die Absätze 1 bis 4 mit folgender Maßgabe Anwendung: Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn 1. das Medizinprodukt dazu bestimmt ist, bei schwangeren oder stillenden Frauen oder bei einem ungeborenen Kind Krankheiten zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern, 2. die Anwendung des Medizinproduktes nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um bei der schwangeren oder stillenden Frau oder bei einem ungeborenen Kind Krankheiten oder deren Verlauf zu erkennen, Krankheiten zu heilen oder zu lindern oder die schwangere oder stillende Frau oder das ungeborene Kind vor Krankheiten zu schützen, 3. nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Durchführung der klinischen Prüfung für das ungeborene Kind keine unvertretbaren Risiken erwarten lässt und 4. die klinische Prüfung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft nur dann ausreichende Prüfergebnisse erwarten lässt, wenn sie an schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt wird."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 5. eine Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 20 Absatz 4 und 5 sowie § 21 Nummer 2 des Medizinproduktegesetzes in die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung, […] 7. eine Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen in die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung."
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 11. ob das Einbeziehen von Schwangeren, Stillenden, Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Personen gerechtfertigt ist."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 130



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)

  26.: „Beim Einholen der Informierten Einwilligung in die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie sollte der Arzt besondere Vorsicht walten lassen, wenn die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Arzt steht oder möglicherweise unter Zwang einwilligen könnte. In solchen Situationen sollte die Informierte Einwilligung durch eine angemessen qualifizierte Person eingeholt werden, die in jeder Hinsicht außerhalb dieses Verhältnisses steht."

  29.: „Forschung mit Personen, die körperlich oder geistig zu einer Einwilligung nicht fähig sind, beispielsweise mit bewusstlosen Patienten, darf nur dann erfolgen, wenn der körperliche oder geistige Zustand, der die Einholung der Informierten Einwilligung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. Unter solchen Umständen sollte der Arzt die Informierte Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters einholen. Ist ein solcher Vertreter nicht verfügbar und kann die Forschung nicht aufgeschoben werden, kann die Studie ohne Informierte Einwilligung durchgeführt werden, soweit die besonderen Gründe für den Einschluss von Versuchspersonen, die aufgrund ihres Zustands nicht zu einer Informierten Einwilligung fähig sind, im Studienprotokoll festgehalten worden sind und die Studie von einer Forschungsethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Forschung soll sobald wie möglich bei der Versuchsperson oder einem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden."

- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)

  Items to be included in a protocol: „[…] 15. The justification for involving as research subjects […] members of vulnerable social groups."

- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)

  Article 12 – Undue influence: „The ethics committee must be satisfied that no undue influence, including that of a financial nature, will be exerted on persons to participate in research. In this respect, particular attention must be given to vulnerable or dependent persons."

  Article 20 – Research on persons deprived of liberty: „Where the law allows research on persons deprived of liberty, such persons may participate in a research project in which the results do not have the potential to produce direct benefit to their health only if the following additional conditions are met: i. research of comparable effectiveness cannot be carried out without the participation of persons deprived of liberty; ii. the research has the aim of contributing to the ultimate attainment of results capable of conferring benefit to persons deprived of liberty; iii. the research entails only minimal risk and minimal burden."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

Keine identifiziert.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 131



**Erkenntnislogische Begründung**

Die Forschung mit vulnerablen Personen birgt die Gefahr zusätzlicher Verzerrungen (Biases) der Ergebnisse durch das Vorliegen von möglichen Abhängigkeiten zwischen Untersuchten und Untersuchern. Die Offenlegung solcher asymmetrischer Beziehungen sowie die Einleitung von Maßnahmen zum Umgang mit ihnen können helfen, Einflüsse solcher Verzerrungen zu begrenzen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

**Vulnerable Gruppen und Feststellung von Vulnerabilität.** Die einleitende allgemeine Definition sei hier noch einmal unter einer forschungsethischen Perspektive spezifiziert: Vulnerabilität von bestimmten Personengruppen im Kontext klinischer Forschung bedeutet, dass für diese Gruppen u.a. ein erhöhtes Risiko für eine (auch unbeabsichtigte) Ausnutzung (s. PP 11), eine nicht ausreichend informierte Zustimmung (s. PP 21) oder eine unfaire Studienteilnehmerauswahl (s. PP 11) besteht.

Es gibt systematische (z.B.) sozioökonomische Zusammenhänge und/oder Eigenschaften, die dazu führen, dass ein Mitglied einer vulnerablen Gruppen in überzufälliger Weise eine Vulnerabilität aufweist. Personen können dabei zugleich Mitglieder verschiedener vulnerabler Gruppen sein, was ihre Vulnerabilität unter Umständen erhöht. Vulnerabilität verpflichtet ethisch zu erhöhter Vorsicht und zur Ergreifung von Sicherheitsmaßnahmen.

Zur Feststellung von Vulnerabilität können, wie bereits in PP 11 erwähnt, Faktoren wie kognitive Fähigkeit, Alter, Geschlecht, klinischer Zustand, Familienverhältnisse, soziale Marginalisierung, politische Machtlosigkeit und ökonomischer Mangel berücksichtigt werden. In der Literatur werden u.a. folgende vulnerable Gruppen genannt:

- Frauen, sowie speziell schwangere Frauen [2]
- Ethnische Minderheiten (in der jeweiligen Gesellschaft) [4]
- Ökonomisch schlecht gestellte Personen [5]
- Personen mit eingeschränkter Zustimmungsfähigkeit [6]
- Minderjährige (Kinder inkl. Neugeborene und Jugendliche) [1]
- Personen in „geschlossenen" (captive) Gruppen bzw. mit besonderen Abhängigkeitsverhältnissen: Strafgefangene, Militärangehörige, Studierende [7]
- Personen, die in besonderer Weise (öffentlich) identifizierbar sind (identifiable) und einer besonderen öffentlichen Aufmerksamkeit ausgesetzt sind (targeted): z.B. Zugehörigkeit zu indigenen Völkern oder einer Religionsgemeinschaft, aber auch HIV/AIDS-Erkrankte oder Alkoholabhängige etc. [8]

Die Ethik-Kommission soll bei Studienprotokollen, die Studienteilnehmende dieser oder anderer möglicher vulnerabler Gruppen rekrutieren möchten, genau prüfen, ob die Notwendigkeit für diese Studie mit genau dieser Personengruppe tatsächlich besteht. Da es darüber hinaus kein allgemeines Kriterium der Vulnerabilität gibt (sie ist kontext- und situationsabhängig), kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine bestimmte Gruppe von Studienteilnehmenden erst nachträglich, bei der Überprüfung des Studienprotokolls, als vulnerabel einzustufen ist.

Wünschenswert für eine bessere Überprüfbarkeit sind folgende Angaben in einem Studienprotokoll:

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 132



- ob die vorgesehenen Studienteilnehmer/-innen eine vulnerable Gruppe bilden bzw. aus vulnerablen Personen bestehen könnten,
- wenn ja, worin ihre mögliche Vulnerabilität besteht, und
- welchen Einfluss die Vulnerabilität auf die Entscheidung zur Teilnahme an der Studie haben könnte.

Auch sollte im Zweifelsfall die einschlägige Literatur über Forschung mit den entsprechenden vulnerablen Gruppen zu Rate gezogen werden, da bei den verschiedenen Gruppen und ihren Mitgliedern auch unterschiedliche oder unterschiedlich gewichtete ethische Problemstellungen zu erwarten sind. Diese können hier schon aus Platzgründen nicht für alle genannten Gruppen aufgelistet und diskutiert werden. Als ausführliche Übersichtsarbeiten hierzu seien die 9 Kapitel im Oxford Textbook of Clinical Research Ethics in der Sektion V „Participant Selection" empfohlen.

**Zulässigkeit der Forschung mit vulnerablen Personen und Gruppen/Personen in spezifischen Situationen.** Forschung mit vulnerablen Personen bzw. Gruppen ist nicht per se unethisch. Wenn gezeigt werden kann, dass die von einer Studien erwarteten Erkenntnisse nur unter Einbeziehung einer solchen Gruppe erlangt werden können, wird damit gerade ethischen und nicht nur wissenschaftlichen Geboten Rechnung getragen, besonders natürlich jenen, die auf Generierung von sozialem Wert und Gruppennutzen ausgerichtet sind [u.a. 9, 125 f., Stichwort collaborative partnership], aber durchaus auch solche, die individualethisch motiviert sind (Eigennutzen für kranke oder potenziell kranke Mitglieder einer vulnerablen Gruppe wie z.B. HIV/AIDS-Erkrankte in den 1980er/1990er Jahren [9].

Ethisch problematisch ist Forschung mit vulnerablen Personen dann, wenn a) nicht ersichtlich wird, weshalb gerade diese Personen (diese Gruppe) ausgewählt werden muss und/oder b) keine Sicherungsvorkehrungen für die oben genannten Risiken (Ausnutzung, Aussetzung zu hoher Risiken u.a.) in der Studie vorgesehen sind.

**Zustimmungsverfahren bei vulnerablen Personen und Gruppen.** Die Zustimmung einer vulnerablen Person sollte durch eine unbeteiligte Ärztin bzw. einen unbeteiligten Arzt eingeholt werden, der/dem gegenüber die Person sich frei fühlen kann. (vgl. 26., Deklaration von Helsinki 2008, s.o., Leitlinien).

Der ethisch-normative Hintergrund dieser Forderung ist das Gebot, die Autonomie der Person nicht nur formal, durch den Akt der Zustimmung, zu *respektieren,* sondern sie durch das entsprechende Verfahren selbst noch zu *fördern* (s. auch PP 20) oder sicherzustellen, dass die besonderen Bedingungen des Zustimmungsverfahrens in den spezifischen Situationen berücksichtigt wurden (s. auch [10, 130–131]).

**Referenzen**

1. Fleischman AR, Collogan LK (2008) Research With Children. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 446–460. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Grady C, Denny C (2008) Research involving Women. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 407–422. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Vereinte Nationen (1989) 11. Convention on the Rights of the Child. http://www2.ohchr.org/english/law/crc.htm (06.02.2012)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 133



4. Lo B, Garan N (2008) Research with Ethnic and Minority Populations. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 423–430. Oxford University Press, Oxford, New York
5. Levine C (2008) Research Involving Economically Disadvantaged Participants. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 431–436. Oxford University Press, Oxford, New York
6. Rosenstein DL, Miller FG (2008) Research Involving Those at Risk for Impaired Decision-Making Capacity. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 437–445. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Bonham VH, Moreno JD (2008) Research With Captive Populations: Prisoners, Students, and Soldiers. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 461–474. Oxford University Press, Oxford, New York
8. Foster MW, Sharp RR (2008) Research With Identifiable and Targeted Communities. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 475–480. Oxford University Press, Oxford, New York
9. Levine RJ, The impact of HIV infection on society's perception of clinical trials. Kennedy Inst Ethics J (1994), 4, 93–98
10. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Die Zulässigkeit von Forschung an vorübergehend Nichteinwilligungsfähigen (Bewusstlosen) in klinischen **Notfallsituationen** (z.B. schwer Brandverletzte oder Infarktpatienten) ist in Deutschland juristisch umstritten [1; 2; 3].

In ihrer „Handreichung für die Praxis" stellen Brückner et al. [4] für die Einbeziehung von Notfallpatienten in Arzneimittelstudien verschiedene Vorgehensweisen vor. Darunter befindet sich auch das sogenannte Heidelberger Verfahren [5]. Es ist für Situationen gedacht, bei denen weder ein Bevollmächtigter noch ein Betreuer vorhanden, erreichbar oder bekannt ist, und basiert auf der Eilentscheidung eines Richters. Das Verfahren setzt eine enge Zusammenarbeit von Juristen und Medizinern voraus und ermöglicht einen zeitnahen Einschluss von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen. Brückner et al. beschreiben das Vorgehen wie folgt: „Aufgrund eines schriftlichen Antrags an das Amtsgericht und einer mündlichen Erläuterung des Forschungsvorhabens durch die Studienleitung wird vereinbart, dass der Arzt im konkreten Fall nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien einen bestimmten Richter oder bestimmte Richter des Amtsgerichts kontaktiert. Der entsprechende Richter hat sodann zu entscheiden, ob es vertretbar ist, fernmündlich dem Einschluss des betreffenden Patienten in die Studie zuzustimmen. Wird die Zustimmung erteilt, wird dies und der Zeitpunkt der Entscheidung schriftlich auf einem vorgefertigten Formular vom Richter festgehalten. Dieses Formular mit Unterschrift des Richters und der Dokumentation des Zeitpunkts der Unterschrift wird später in die Patientendokumente eingefügt. Anschließend verfügt der Richter eine vorläufige Betreuung, so dass ein gesetzlicher Vertreter normalerweise innerhalb von 24 Stunden bestimmt werden kann. Dieser entscheidet sodann über das weitere Verfahren." [4, 73].

**Referenzen**

1. Spickhoff A, Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten. MedR (2006), 12, 707–715

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 134



2. von Dewitz C, Klinische Arzneimittelprüfung mit Notfallpatienten. Arzneimittel und Recht (2006), 6, 243–252
3. Rittner C, Ein Modell für die Forschung am einwilligungsunfähigen (bewusstlosen) Notfallpatienten. MedR (2007) 25, 340–344
4. Brückner UB et al., Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien. Eine Handreichung für die Praxis. MedR (2010), 28, 69–74
5. Steiner T et al., Ethische und juristische Aspekte beim Einschluss nicht einwilligungsfähiger Patienten in Akuttherapie-Studien. Dtsch med Wochenschr (2008), 133, 787–792

## Prüfpunkt 23: Versicherungen

- Probandenversicherung (Risikoversicherung) gesetzlich vorgeschrieben?
- Freiwillige Probandenversicherung angebracht?
- Produkthaftpflicht, Betriebshaftpflicht relevant?
- Wegeunfallversicherung angebracht?
- Versicherungsschutz ausreichend?
- Verweis auf Rechte, Pflichten der Versicherten?

**Begriffserläuterungen**

**Probandenversicherung:** Nach den Vorgaben des Arzneimittel- und Medizinproduktegesetzes deckt diese Versicherung Personenschäden, welche die Folge von den bei einer klinischen Prüfung angewandten Arzneimitteln (bzw. Stoffen, Produkten, Strahlen) sind, sowie Schäden, die aus der körperlichen Behandlung im Zusammenhang mit der Studie entstehen, und zwar unabhängig davon, ob jemand schuldhaft gehandelt hat (eine Risiko- oder Gefahrenversicherung). Die Versicherungswirtschaft bietet seit 2004 auch für nicht versicherungspflichtige Studien Probandenversicherungen an.

**Haftpflichtversicherung**: Diese Versicherung funktioniert nach dem Verschuldungsprinzip, d.h., die Versicherung tritt nur dann ein, wenn der im Rahmen einer Forschungsstudie verursachte Schaden auf einem Verschulden beruht (z.B. Betriebshaftpflichtversicherung eines Klinikums deckt vom Klinikpersonal schuldhaft verursachte Schäden).

**Wegeunfallversicherung:** Eine Wegeunfallversicherung deckt die von einer Probandenversicherung nicht erfassten Personenschäden bei Unfällen auf dem Weg zum Prüfzentrum und zurück, unabhängig davon, ob ein Verschulden – des Patienten/Probanden oder eines Dritten – vorliegt.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere […] f) Vorschriften über Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors bestehen."
  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] h) die Vorschriften für Wiedergutmachung oder Entschädigung bei Schäden oder Todesfällen, die auf die klinische

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 135



Prüfung zurückzuführen sind, i) jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors."

- **AMG**

  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 8. für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet"

  § 40 Abs. 3: „Die Versicherung […] muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union […] zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit […] mindestens 500 000 Euro zur Verfügung stehen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes."

- **MPG**

  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 9. für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt oder beeinträchtigt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet."

  § 20 Abs. 3: „Die Versicherung […] muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem in Deutschland zum Geschäftsbetrieb befugten Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit […] mindestens 500 000 Euro zur Verfügung stehen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz."

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 6. der Nachweis einer Versicherung nach § 20 Absatz 1 Satz 4 Nummer 9 des Medizinproduktegesetzes sowie Angaben zur finanziellen und sonstigen Entschädigung der Probanden."

  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten […] Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 14. wie Schäden, die die Probanden im Rahmen der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung erleiden, ersetzt werden und ob für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt oder beeinträchtigt wird, eine Versicherung besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 136



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14.: […] Das Protokoll sollte Informationen über […] Vorkehrungen für die Behandlung und/oder Entschädigung von Personen enthalten, die infolge ihrer Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie einen Schaden davongetragen haben."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Guideline 19: „Investigators should ensure that research subjects who suffer injury as a result of their participation are entitled to free medical treatment for such injury and to such financial or other assistance as would compensate them equitably for any resultant impairment, disability or handicap. In the case of death as a result of their participation, their dependants are entitled to compensation. Subjects must not be asked to waive the right to compensation."
- **Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning biomedical research** (Europarat, 25.01.2005)
  Article 31: „The person who has suffered damage as a result of participation in research shall be entitled to fair compensation according to the conditions and procedures prescribed by law."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Empfehlung einer Wegeversicherung** (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2003)
  „Bei Vorhaben mit studienbedingten Wegen der Patienten/Probanden zum Studienort empfiehlt der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen unabhängig von dem Erfordernis einer Probandenversicherung den Abschluss einer Unfallversicherung." (Beschluss der 21. Jahrestagung am 22.11.2003)
- **Empfehlung einer Probandenversicherung** (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2003)
  Beschluss der 21. Jahrestagung am 22.11.2003: „Ist ein Forschungsvorhaben, das weder dem AMG noch dem MPG oder vergleichbaren Rechtsvorschriften unterliegt, durch studienbedingte Anwendung invasiver oder anderer belastender Verfahren mit nicht geringen Risiken für den Probanden/Patienten verbunden, soll die Ethik-Kommissionen in ihrem Votum nach § 15 MBO den Abschluss einer Probandenversicherung empfehlen, die auch verschuldensunabhängig für Schäden eintritt."
- **Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien** (daepi 2000)
  7.: „Für Probanden, die sich zur Teilnahme an einer epidemiologischen Studie in ein Studienzentrum begeben, wird in der Regel eine Wegeversicherung abzuschließen sein. Die Notwendigkeit darüber hinausgehender Versicherungen ist im Einzelfall zu klären."

**Erkenntnislogische Begründung**

Entfällt

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 137



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Pflicht, Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen zu versichern, ergibt sich nicht nur daraus, dass ein direkt aus dem Versuch entstehender Schaden zu vermeiden ist, sondern auch, um die negativen Konsequenzen größtmöglich zu minimieren. Hierzu zählen auch wirtschaftliche Schäden, die durch eine entsprechende Versicherung abgemildert oder übernommen werden können. Gleichwohl ist zu beachten, dass die den Versicherern zugänglich gemachten Informationen keinen gesellschaftlichen oder wirtschaftlichen Nachteil für Studienteilnehmende zur Folge haben dürfen (wie z.B. verringerte Versicherungswürdigkeit aufgrund der offenkundigen Zugehörigkeit zu einer Erkranktengruppe) [1, 307; 2, 88]. Ein solch negativer Effekt der Teilnahme an Studien würde sich auch nachhaltig negativ auf die Partizipationsraten auswirken.

Die Schaffung sicherer Rahmenbedingungen für die freiwillige Teilnahme an Studien ist wesentlich für das Vertrauensverhältnis, welches für die erfolgreiche Rekrutierung kurzfristig (studienspezifisch) wie auch langfristig (studienübergreifend) unabdingbar ist. Die Verfügbarkeit von Schadenersatz im Rahmen einer verschuldensunabhängigen Haftung scheint in diesem Zusammenhang besonders wünschenswert [3, 456; 4, Kommentar zu Guideline 19]. Da Personen, die an Studien teilnehmen, für die klinische Forschung unentbehrlich sind und sie sich freiwillig für die Forschung zur Verfügung stellen, ist ihnen bei einem durch die Studie entstehenden Schaden sowohl kostenfreie Gesundheitsversorgung als auch angemessener Schadenersatz zu garantieren [4, Kommentar zu Guideline 19].

Um eine informierte Einwilligung zu ermöglichen (s. PP 20), sind potenziellen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern die Grundlage (z.B. ob gesetzlich vorgeschrieben oder freiwillig) und die Bedingungen der Versicherung angemessen zu erläutern. Informationen über den Umfang der Probandenversicherung [5, 602; 6, 608; 7, 626], die Bedingungen für Schadenersatzzahlungen [2, 123, 128; 4, Guideline 5.25] und die gesetzlichen Rahmenbedingungen [4, Guideline 5.26] sind ein Bestandteil des Aufklärungsgesprächs und des Forschungsprotokolls [8, Art. 14]. In den seltenen Fällen, in denen Probanden/Patienten und Probandinnen/Patientinnen keine ausreichende Krankenversicherung vorweisen können, bedeutet eine umfangreiche Probandenversicherung darüber hinaus, dass die Entscheidungen zur Studienteilnahme weitestgehend frei von wirtschaftlichen Zwängen sein können [9, 325]. Allerdings muss auch beachtet werden, dass eine sehr umfangreiche und attraktive Versicherungsausstattung in manchen Gesundheitssystemen (aber eher nicht in der Bundesrepublik Deutschland) als geldwerter Anreiz (incentive) (s. PP 24) für eine bestimmte Personengruppe die freie Entscheidungsfähigkeit im Hinblick auf die Teilnahme an Studien beeinträchtigen und damit ethische Probleme (z.B. Ausnutzung, exploitation) im Kontext einer fairen Studienteilnehmerauswahl (s. PP 11) betreffen kann [10, 388–91; 11, 412; 12, 431, 433].

**Kommentar**: Die konzeptionelle Trennung der Probandenversicherung für Folgen aus der direkten Teilnahme an der Studie von der Wegeversicherung gegen indirekte Folgen, wie z.B. ein Unfall auf dem Weg zum Ort, an dem die Studie durchgeführt werden soll, ist wenig plausibel. Der kausale Zusammenhang zwischen der Teilnahme an der Studie und dem inkauf genommenen Weg dorthin ist ebenso deutlich wie dies bei Wegeunfällen in einem Arbeitsverhältnis der Fall ist. Schon alleine aufgrund dieser konzeptionellen Über-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 138



legungen, aber insbesondere auch, weil das Prinzip der Schadenvermeidung und die Notwendigkeit einer Vertrauensbasis für klinische Forschung auch hier gelten, ist eine Wegeversicherung aus ethisch-pragmatischer Perspektive empfehlenswert.

**Referenzen**


1. Juengst ET, Goldenberg A (2008) Genetic Diagnostic, Pedigree, and Screening Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 298–314. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Europäische Kommission (2010) European Textbook on Research Ethics. Directorate-General for Research Science, Economy and Society, Brüssel
3. Fleischman AR, Collogan LK (2008) Research with Children. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 446–460. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf
5. Blacksher E, Moreno JD (2008) A History of Informed Consent in Clinical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 591–605. Oxford University Press, Oxford, New York
6. Brock DW (2008) Philosophical Justifications of Informed Consent in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 606–612. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Capron AM (2008) Legal and Regulatory Standards of Informed Consent in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 613–632. Oxford University Press, Oxford, New York
8. World Medical Associaton (WMA) (2008) Declaration of Helsinki. WMA, Seoul
9. Dresser R (2008) The Role of Patient Advocates and Public Representatives in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 231–241. Oxford University Press, Oxford, New York
10. Dickert N, Grady C (2008) Incentives for Research Participants. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 386–396. Oxford University Press, Oxford, New York
11. Grady C, Denny C (2008) Research Involving Women. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 407–422. Oxford University Press, Oxford, New York
12. Levine C (2008) Research Involving Economically Disadvantaged Participants. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 431–436. Oxford University Press, Oxford, New York


**Praktische Hinweise**

Seit 2004 bietet die Versicherungswirtschaft außerhalb von klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittel- oder Medizinproduktegesetz eine Risikoversicherung an, das GDV-Modell AVB ProbV-NV: „§ 1 Gegenstand der Versicherung, Versicherungsfall: Der Versicherer gewährt Versicherungsschutz für den Fall, dass bei einer vom Versicherungsnehmer durchgeführten oder veranlassten – nicht einer Deckungsvorsorgepflicht unterliegenden – klinischen Prüfung gem. Risikobeschreibung im Versicherungsschein, eine Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (Versicherter), getötet oder ihr Körper oder ihre Gesundheit verletzt wird (Gesundheitsschädigung)."

Diese Probandenversicherung ist weitgehend an die Probandenversicherung für klinische Prüfungen nach AMG und MPG angeglichen (AVB-AMG/MPG): Direktanspruch, haf-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 139



tungsunabhängig, Versicherung sui generis; ein Produktbezug (Prüfung eines Arzneimittels, Medizinproduktes, Stoffes, sonstigen Produktes) wird nicht mehr vorausgesetzt, selektiv auch neue Verfahren versicherbar. Einen Überblick bietet der Artikel von Rittner/Taupitz/Walter-Sack/Wessler [1].

**Referenzen**

1. Rittner C et al., Die neuen Musterbedingungen für die Probandenversicherung als Pflichtversicherung (AVB-Prob/AMG-JV) und für die nicht der Versicherungspflicht unterliegende klinische Prüfung (AVB-Prob/NV-Objekt) – ein Fortschritt für die Versicherten. VersR (2008), 4, 18–63

## Prüfpunkt 24: Finanzielle Regelungen

- Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für **Studienteilnehmende** notwendig, angemessen?
- Aufwandsentschädigung/Honorar für **Studiendurchführende** angemessen, offengelegt?

**Begriffserläuterungen**

Eine **Aufwandsentschädigung** stellt die Deckung der Mittel dar, die für die Erbringung einer Leistung notwendig sind, sie entschädigt für entstandene Kosten (z.B. Fahrtkosten). Bei einem **Honorar** handelt es sich um die Vergütung freiberuflicher Leistungen (beispielsweise von Ärzten).

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 4, Minderjährige als Prüfungsteilnehmer: „Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn […] d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden."

  Artikel 5, Nichteinwilligungsfähige Erwachsene als Prüfungsteilnehmer: „Bei anderen Personen, die nicht in der Lage sind, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, gelten alle relevanten Anforderungen, die für einwilligungsfähige Personen aufgeführt sind. Zusätzlich zu diesen Anforderungen ist die Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, die vor Eintritt der Unfähigkeit zur Einwilligung ihre Einwilligung nicht erteilt oder verweigert haben, in eine klinische Prüfung nur dann möglich, wenn […] d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden."

  Artikel 6, Ethik-Kommission, Abs. 3: „Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere: […] j) die Beträge und die Modalitäten für die etwaige Vergütung oder Entschädigung für Prüfer und Prüfungsteilnehmer."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 140



- **AMG**
  § 40 Abs. 4: „Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: […] 5. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden."
  § 41 Abs. 3: „Auf eine klinische Prüfung bei einer volljährigen Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten und die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung: […] 4. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung, […] 14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffene Vereinbarungen."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 9. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge einschließlich Angaben zur Vergütung und Finanzierung."
  § 5 Abs. 4: „Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. Dabei prüft sie insbesondere […] 15. wie Prüfer und Probanden entschädigt werden sollen."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14.: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden. […] Das Protokoll sollte Informationen über Finanzierung, […] Anreize für Versuchspersonen […] enthalten […]".
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002) und **International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies** (CIOMS 2009)
  Guideline 7 – Compensation for participation: „Subjects may be reimbursed for lost earnings, travel costs and other expenses incurred in taking part in a study; they may also receive free medical services. Subjects, particularly those who receive no direct benefit from research, may also be paid or otherwise compensated for inconvenience and time spent. The payments should not be so large, however, or medical services so extensive as to induce prospective subjects to consent to participate in the research against their better judgment (‚undue inducement'). All payments, reimbursements and medical services provided to research subjects must have been approved by an ethical review committee."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 141



- **Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research** (WHO 2000, deutsche Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen)
  6.2 Elemente der Begutachtung: „[…] Das Folgende soll in Betracht gezogen werden, soweit anwendbar: […] 6.2.3.10 die Belohnungen und Entschädigungen für Studienteilnehmer (einschließlich Geld, Dienstleistungen und/oder Geschenke)."
- **Guide for Research Ethics Committees Members** (Europarat, CDBI 2011)
  6.C.22 Payments and rewards to be made in the context of the research: „The REC application should give details of all payments and other rewards to be made to the researchers, their research institutions, and research participants. This information will enable the REC to judge whether or not the proposed payments and rewards are appropriate."
  6.C.22.1 Participants: „The REC should be satisfied that any payments and rewards to be provided to participants are appropriate to the burden and inconvenience of the research but not at a level that might encourage them to accept a risk that they would otherwise not accept. Reimbursement for expenses and any financial loss incurred in participation would not be regarded as undue influence as long as it does not represent a substantial proportion of income or the only source of income for the participants in the study."
  6.C.22.2 Researchers: „Researchers should give details of any payments, rewards or material goods that will be provided to them or their institution in return for the research so that the REC can judge whether they are appropriate."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen** (Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. vom 27.11.2009)
  § 18 Vertragliche Zusammenarbeit mit Angehörigen der Fachkreise: „(1) Unternehmen dürfen Angehörige der Fachkreise (‚Vertragspartner') mit der Erbringung entgeltlicher Leistungen (z.B. für Vortragstätigkeit, Beratung, klinische Prüfungen, nichtinterventionelle Studien einschließlich Anwendungsbeobachtungen, die Teilnahme an Sitzungen von Beratergremien, die Durchführung von Schulungsveranstaltungen oder für die Mitwirkung an Marktforschungsaktivitäten) nur unter folgenden Voraussetzungen beauftragen: […]
  6. Die Vergütung darf nur in Geld bestehen und muss zu der erbrachten Leistung in einem angemessenen Verhältnis stehen. Bei der Beurteilung der Angemessenheit kann unter anderem die Gebührenordnung für Ärzte einen Anhaltspunkt bieten. Dabei können auch angemessene Stundensätze vereinbart werden, um den Zeitaufwand zu berücksichtigen."

**Erkenntnislogische Begründung**

Unangemessen hohe finanzielle Vergütungen für an der Studie beteiligte Personen können sich negativ auf die Objektivität und damit auf die wissenschaftliche Qualität einer Studie auswirken. Denkbar sind die in PP 11 angesprochenen Selektionsverzerrungen bei der Rekrutierung der Stichprobe sowie Falschangaben auf Seiten der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wie auch der Studiendurchführenden (vgl. PP 6).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 142



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die der Ethik-Kommission zur Prüfung vorgelegten Studienprotokolle müssen Informationen zu finanziellen Anreizen für Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen enthalten [1, Art. 14], um eine Bewertung der Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Darüber hinaus wird es als wesentlicher Bestandteil der Einholung einer informierten Einwilligung gesehen, dass die Angesprochenen über Anreize für die Teilnahme an einer Studie informiert werden [2, Guideline 5.6]. Finanzielle Anreize für die Teilnahme an Studien sind nicht per se ethisch problematisch. Ethisch problematisch wird eine Anreizregelung in Fällen, in denen der Anreiz (finanziell oder anderweitig) eine Höhe annimmt, in der die Studienteilnehmenden (a) gegen Geld Risiken eingehen, die sie ohne die Zahlung nicht eingegangen wären [3, 391 f.], oder in der (b) der Charakter der Freiwilligkeit der Einwilligung durch den Anreiz in Mitleidenschaft gezogen [2, Guideline 7] und damit die Gültigkeit der Einwilligungserklärung negiert wird.

Darüber hinaus können Anreizsysteme dazu führen, dass Studienteilnehmende im Wesentlichen aus Bevölkerungsschichten mit geringerem sozioökonomischen Status rekrutiert werden, was zum einen sowohl dem Prinzip der fairen Probandenauswahl widersprechen [3, 390] als aber auch die Validität der Studien durch verzerrte Rekrutierung beeinträchtigen kann (s. PP 11, 22). Über dieses Problem einer verzerrten Rekrutierung hinaus ist es in einer Situation hoher finanzieller Anreize durchaus denkbar, dass Personen wichtige klinische Informationen verschweigen, um ihre Teilnahme an der Studie nicht zu gefährden [4, 297]. Dies würde weiterhin die Validität der Studie beeinträchtigen und gegebenenfalls zu unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen führen, die den Studienteilnehmenden gefährden [3, 390].

Zur Erläuterung, warum eine finanzielle Vergütung nicht in die Nutzen-Schaden-Abwägung von Ethik-Kommissionen einfließen sollte, siehe PP 15.

Neben der kritischen Analyse der Angemessenheit von finanziellen Anreizen für Studienteilnehmer, muss auf einen verantwortungsvollen Umgang mit finanziellen Vergütungen von Studiendurchführenden geachtet werden. Insbesondere solche Honorare für Studiendurchführende, welche eine Ergänzung zum Grundgehalt als Angestellter bedeuten, führen zu Interessenkonflikten. Dabei ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass mit Interessenkonflikten nach der hier verwendeten Definition (s. PP 6) nicht per se ein Fehlurteil oder eine unethische Handlung verbunden ist. Von Interessenkonflikten geht zunächst allein ein erhöhtes *Risiko* aus, dass das professionelle Urteilsvermögen als Forscher verzerrt wird. Durch ein verzerrtes professionelles Urteil wie etwa bei der Einschätzung von Risiken für die Studienteilnehmer kann der Probandenschutz *potenziell* beeinträchtigt sein. Durch ein potenziell verzerrtes Urteil in der Ergebnisauswertung und -publikation können sich negative Konsequenzen für viele weitere Entscheidungen im Kontext medizinischer Forschung und Versorgung ergeben (ausführlicher zu Interessenkonflikten und zu Maßnahmen ihrer Regulierung s. PP 6).

**Referenzen**

1. World Medical Association (WMA) (2008) Deklaration von Helsinki. WMA, Seoul
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 143



3. Dickert N, Grady C (2008) Incentives for Research Participants. In: Emanuel et al. (Eds) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 386–396. New York: Oxford University Press
4. Bentley JP, Thacker PG, The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. J Med Ethics (2004), 30, 293–298

**Praktische Hinweise**

- Die vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für alle anderen sonstigen Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 21 nach „Betrag und Verfahren zur Bezahlung oder zur Entschädigung der Studienteilnehmers."
- Im Rahmen von Vorträgen zum Thema Beratung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) durch Ethik-Kommissionen wurde auf der 27. Jahresversammlung des AK Ethik am 06. und 07.11.2009 darauf hingewiesen, dass die GOÄ als Vergütungsgrundlage zwischen Sponsor und Prüfarzt geeignet erscheint. Hiermit ist der Prüfarzt vertraut, sie stellt eine legitime Abrechnungsgrundlage dar und kann so bei der Verhütung von Missbrauch (durch unangemessen hohe Vergütungen) helfen.

## Prüfpunkt 25: Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung

- Interferenz der Studienmaßnahmen mit
  - Standardversorgung?
  - Arzt-Patienten-Beziehung?
- Spezielle Vorkehrungen notwendig/gesichert?
- Beschwerdeverfahren (complaints procedure)?
- Zentrale Kontaktstelle eingerichtet?
- Fürsorgepflicht (ancillary care) erfüllt?
- Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende geregelt?

**Begriffserläuterungen**

**Psychosoziale Unterstützung:** Betreuungsangebote für die Studienteilnehmer/-innen, die neben der Vermittlung von Informationen und Ratschlägen auch emotionale Unterstützung und psychologische Beratung umfassen.

**Ancillary care:** „following up on diagnoses found by protocol tests or treating ailments that are unrelated to the study's aims". [1]

**Referenzen**

1. Belsky L, Richardson HS, Medical researchers' ancillary care responsibilities. BMJ (2004), 328, 1494

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 144



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 3: „Für die medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf denselben ist ein angemessen qualifizierter Arzt oder gegebenenfalls ein angemessen qualifizierter Zahnarzt verantwortlich."
  Artikel 3 Abs. 4: „Dem Prüfungsteilnehmer steht eine Kontaktstelle zur Verfügung."
- **AMG**
  § 40 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 9. für die medizinische Versorgung der betroffenen Person ein Arzt oder bei zahnmedizinischer Behandlung ein Zahnarzt verantwortlich ist."
  § 40 Abs. 5: „Der betroffenen Person, ihrem gesetzlichen Vertreter oder einem von ihr Bevollmächtigten steht eine zuständige Kontaktstelle zur Verfügung, bei der Informationen über alle Umstände, denen eine Bedeutung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beizumessen ist, eingeholt werden können. Die Kontaktstelle ist bei der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde einzurichten."
- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 2: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Satz 1 enthalten, sind dem Antrag nach Absatz 1 folgende in deutscher oder, sofern nichts anderes bestimmt ist, in englischer Sprache abgefasste Anlagen beizufügen: […] 7. einen Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der Probanden."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  14.: „Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen
  muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben werden. […] Das Protokoll sollte Vereinbarungen beschreiben, wie Versuchspersonen nach Abschluss der Studie entweder Zugang zu den Maßnahmen verschafft werden soll, die sich in der Studie als nützlich gezeigt haben, oder wie sie eine andere angemessene Versorgung oder einen anderen angemessenen Nutzen erhalten können."
  31.: „Der Arzt darf medizinische Forschung mit medizinischer Behandlung nur soweit verbinden, als dies durch den möglichen präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Wert der Forschung gerechtfertigt ist und der Arzt berechtigterweise annehmen kann, dass eine Beteiligung an dem Forschungsvorhaben die Gesundheit der Patienten, die als Versuchspersonen dienen, nicht nachteilig beeinflussen wird."
  33.: „Am Ende der Studie haben die in die Studie eingeschlossenen Patienten das Recht, über das Ergebnis der Studie informiert zu werden und an jeder Art von Nut-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 145



zen beteiligt zu werden, der aus ihr hervorgeht, wie beispielsweise Zugang zu Maßnahmen, die bei der Studie als nützlich erkannt wurden, oder zu einer anderen angemessenen Behandlung oder Nutzen."

- **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Europarat, 25.01.2005)
  Article 23 – Non-interference with necessary clinical intervention: „1. Research shall not delay nor deprive participants of medically necessary preventive, diagnostic or therapeutic procedures."
  Article 27 – Duty of care: „If research gives rise to information of relevance to the current or future health or quality of life of research participants, this information must be offered to them. That shall be done within a framework of health care or counselling. In communication of such information, due care must be taken in or to protect confidentiality and to respect any wish of a participant not to receive such information."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**
Keine identifiziert.

**Erkenntnislogische Begründung**
Eine zusätzliche Betreuung von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen muss als mögliche Störgröße (Confounder) betrachtet werden, die das Ergebnis der Studie beeinflussen kann, indem sie mit den interessierenden Ergebnisparametern assoziiert ist. Um einen solchen Confounder beurteilen zu können, ist die geplante Betreuung explizit zu beschreiben. Bekannte und in der Studie erfasste Störgrößen können durch Anwendung geeigneter statistischer Verfahren bei der Auswertung berücksichtigt werden.

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Eine angemessene ärztlich-medizinische und/oder psychosoziale Unterstützung von Studienteilnehmenden ist sowohl aufgrund des Gebotes der Schadenvermeidung als auch aufgrund des Respekts vor den Studienteilnehmenden geboten [1, 131]. Darunter fällt im Normalfall als Mindestmaß die Aufrechterhaltung der erforderlichen Standardversorgung (s. PP 16) wie auch die mögliche Nachbehandlung oder evtl. Fortführung der Therapie nach Studienende [1, 131; 2].

**Kommentar**: International wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, was einen ethisch angemessenen Umgang mit Studienteilnehmenden nach Beendigung der Studie ausmacht [2]. Insbesondere ist zu klären, ob eine Fortführung der Therapie nach Studienabschluss oder zumindest der Zugang zu den untersuchten Medikamenten (post-trial access) eine notwendige Bedingung für ein positives Votum durch Ethik-Kommissionen ausmacht [3]. Dieses Problem stellt sich vorrangig in Situationen, in denen Studienteilnehmende finanziell (aufgrund fehlender oder unzureichender Krankenversicherung) oder strukturell (z.B. aufgrund fehlenden Zugangs zur medizinischen Leistung) nicht in der Lage sind, das Studienmedikament oder auch das Niveau der studienbegleitenden medizinischen Betreuung fortzuführen. In der Fachdiskussion zeichnet sich gegenwärtig die Tendenz ab,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 146



dass für ein positives Votum durch Ethik-Kommissionen nicht per se der Zugang zu dem Studienmedikament gewährleistet sein muss, dass aber ein fairer Ausgleich (fair level of benefits) im Vorfeld der Studie bestimmt werden muss, um die Gefahr der Ausnutzung (exploitation) zu reduzieren [4; 5; 6].

Was im Falle einer bestimmten klinischen Studie an Maßgaben für eine angemessene ärztlich-medizinische Betreuung und/oder psychosoziale Unterstützung angezeigt ist, muss kontextabhängig bestimmt werden. Unter bestimmten Umständen ist es möglich, dass eine Studienteilnahme (z.B. durch eine bessere ärztlich-medizinische und/oder psychosoziale Unterstützung) auch in ressourcenreichen Ländern einen gesundheitlichen Vorteil bedeuten kann [7]. Dieser Inclusion benefit muss als möglicher Anreiz zur Studienteilnahme ebenso kritisch reflektiert werden wie finanzielle Anreize (s. PP 24). In PP 15 wurde erläutert, warum ein solcher Inclusion benefit nicht in die Nutzen-Schaden-Abwägung von Ethik-Kommissionen hinsichtlich der zu beurteilenden Studie einfließen sollte.

**Praktische Hinweise**

Um die medizinische Versorgung für die Teilnehmenden zu erleichtern, empfiehlt es sich, sie im Rahmen der bestehenden Arzt-Patienten-Beziehungen, also etwa in Zusammenarbeit mit der Hausärztin bzw. dem Hausarzt durchzuführen. Sollte dies nicht möglich sein, so ist zu gewährleisten, dass die Studienteilnehmenden keine zusätzlichen Belastungen auf sich nehmen müssen, etwa durch lange Wartezeiten im Krankenhaus. Die Weitergabe der notwendigen Informationen an andere Ärztinnen und Ärzte darf nicht den Studienteilnehmenden allein überlassen werden. Ebenso ist sicherzustellen, dass die Teilnehmenden alle für sie erforderlichen Informationen über die Durchführung der ärztlichen Kontrollen tatsächlich erhalten. Da nicht abzusehen ist, zu welchem Zeitpunkt sich Fragen oder Schwierigkeiten für Studienteilnehmende ergeben, ist es wichtig, dass sie auch außerhalb der Zeiten, in denen sie in direkten Kontakt mit der Prüfärztin oder dem Prüfarzt treten, Ansprechpersonen finden können. Es entspricht sowohl dem Respekt vor der Autonomie der Studienteilnehmenden als auch deren Schutzbedürfnis, wenn sie sich auch außerhalb der vorgegebenen Zeiten um weitere Informationen bemühen können. Dabei ist es auch hier entscheidend, dass institutionelle und/oder personelle Vorkehrungen getroffen werden, die einen solchen Zugang zu Informationen ermöglichen. Als Kontaktstelle kann jede Institution oder Person fungieren, die im Rahmen üblicher Zeiten dauerhaft erreichbar ist.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Lavery JV (2008) The obligation to ensure access to beneficial treatments for research participants at the conclusion of clinical trials. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 697–710. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Sofaer N, Strech D, Reasons why post-trial access to trial drugs should, or need not be ensured to research participants. A systematic review. Public Health Ethics (2011), 4, 160–184

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 147



4. Carse AL, Little MO (2008) Exploitation and the enterprise of medical research. In: Hawkins JS, Emanuel EJ (Ed), Exploitation and Developing Countries: The Ethics of Clinical Research, 286–313. Princeton University Press, Princeton, Oxford
5. Emanuel EJ (2008) Benefits to Host Countries, in Exploitation and Developing Countries: The Ethics of Clinical Research, J.S. Hawkins and E.J. Emanuel, Editor. 2008, Princeton University Press: Princeton NJ, Oxford. 386–396
6. Shah S, Elmer S, Grady C, Planning for posttrial access to antiretroviral treatment for research participants in developing countries. Am J Public Health (2009), 99, 1556–1562
7. Lantos JD, The „inclusion benefit" in clinical trials. J Pediatr (1999), 134, 130–131

**Praktische Hinweise**

Die vom AK Ethik vorgeschlagenen Formulare zur Beschreibung von Studienvorhaben – Modul 2 für AMG-Studien und FIB (Antrag zur formalen inhaltlichen Beschreibung) für sonstige Studien – fragen unter dem Gliederungspunkt 19 nach einem „Plan zur Behandlung oder Versorgung, nachdem der Studienteilnehmer aus der Studie ausgeschieden ist."

## Prüfpunkt 26: Körper-(Bio-)materialien, genetische Untersuchung/Analyse

- Informationsgehalt der Marker?
  (klinisch, Personen identifizierend)
- Aufbau einer Biobank?
  Wenn ja, Qualitätssicherung, Registrierung?
- Angemessene Information der Studienteilnehmer/-innen?
- Reichweite der Nutzungserlaubnis (abgestufte Einwilligungserklärung?)

**Begriffserläuterungen**

**Körper-(Bio-)materialien**: Typischerweise verfügbare Körpermaterialien sind: „1. Gewebe aus medizinisch indizierten Biopsien, 2. Gewebe aus Operationsmaterial, 3. Körpermaterial welches nicht entnommen wird, sondern anfällt (z.B. Plazenta, Nabelschnur, Körperausscheidungen), 4. Gewebe- oder Blutvolumen 5. aus wissenschaftlichen Gründen entnommenes Körpermaterial, 6. bereits asserviertes Körpermaterial und 7. zu anderen Zwecken gewonnenes Körpermaterial (wie z.B. Spermaspende)" [1]

**(Human-)Biobanken:** „[…] Sammlungen von Proben menschlicher Körpersubstanzen (z.B. Gewebe, Blut, DNA), die mit personenbezogenen Daten und soziodemografischen Informationen über die Spender des Materials verknüpft sind. Sie haben einen Doppelcharakter als Proben- und Datensammlungen." [2]

**Genetische Untersuchung:** „[…] eine auf den Untersuchungszweck gerichtete a) genetische Analyse zur Feststellung genetischer Eigenschaften oder b) vorgeburtliche Risikoabklärung einschließlich der Beurteilung der jeweiligen Ergebnisse" [3, § 3].

**Genetische Analyse:** „ […] eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse a) der Zahl und der Struktur der Chromosomen (zytogenetische Analyse), b) der molekularen Struktur der Desoxyribonukleinsäure oder der Ribonukleinsäure (molekulargenetische Analyse) oder c) der Produkte der Nukleinsäuren (Genproduktanalyse)" [3, § 3].

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 148



**Referenzen**

1. Zentrale Ethikommission bei der Bundesärztekammer (2003), Stellungnahme zur (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien. http://www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.21 (06.02.2012)
2. Deutscher Ethikrat (2010) Humanbiobanken für die Forschung, 7. Deutscher Ethikrat, Berlin
3. GenDG (Gendiagnostikgesetz) vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze und Verordnungen**

Das Gendiagnostikgesetz (vom 31.07.2009) gilt nicht für genetische Untersuchungen und Analysen und den Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken (vgl. § 1 Abs. 2).

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)

  1.: „Der Weltärztebund (WMA) hat mit der Deklaration von Helsinki eine Erklärung ethischer Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen, einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten, entwickelt."

  25.: „Bei medizinischer Forschung, bei der identifizierbare menschliche Materialien oder Daten verwendet werden, müssen Ärzte für die Sammlung, Analyse, Lagerung und/oder Wiederverwendung normalerweise eine Einwilligung einholen. In manchen Situationen kann es sich als unmöglich oder nicht praktikabel erweisen, eine Einwilligung für derartige Forschung zu erhalten, oder dies würde die Gültigkeit der Forschung gefährden. In solchen Situationen darf die Forschung erst nach Beurteilung und Zustimmung einer Forschungsethik-Kommission durchgeführt werden."
- **International Declaration on Human Genetic Data** (UNESCO 16.10.2003)

  Article 7 – Non-discrimination and non-stigmatization: „(a) Every effort should be made to ensure that human genetic data and human proteomic data are not used for purposes that discriminate in a way that is intended to infringe, or has the effect of infringing human rights, fundamental freedoms or human dignity of an individual or for purposes that lead to the stigmatization of an individual, a family, a group or communities. (b) In this regard, appropriate attention should be paid to the findings of population-based genetic studies and behavioural genetic studies and their interpretations."

  Article 8 – Consent: „(a) Prior, free, informed and express consent, without inducement by financial or other personal gain, should be obtained for the collection of human genetic data, human proteomic data or biological samples, whether through invasive or non-invasive procedures, and for their subsequent processing, use and storage, whether carried out by public or private institutions. (b) When, in accordance with domestic law, a person is incapable of giving informed consent, authorization should be obtained from the legal representative, in accordance with domestic law. The legal representative should have regard to the best interest of the person concerned. (c) An adult not able to consent should as far as possible take part in the authorization procedure. The opinion of a minor should be taken into consideration as an

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 149



increasingly determining factor in proportion to age and degree of maturity. (d) In diagnosis and health care, genetic screening and testing of minors and adults not able to consent will normally only be ethically acceptable when they have important implications for the health of the person and have regard to his or her best interest."

- **Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin** (Europarat 2006)
  Article 14 – Principles applicable to all collections of biological materials: „1. The person and/or institution responsible for the collection should be designated. 2. The purpose(s) of a collection should be specified. The principles of transparency and accountability should govern its management, including access to and use and transfer of its biological materials and disclosure of information. 3. Each sample of biological material in the collection should be appropriately documented, including information on any relevant consent or authorisation. 4. Clear conditions governing access to, and use of, the samples should be established. 5. Quality assurance measures should be in place, including conditions to ensure security and confidentiality during storage and handling of the biological materials."
  Article 21 – General rule: „Research on biological materials should only be undertaken if it is within the scope of the consent given by the person concerned. The person concerned may place restrictions on the use of his or her biological materials."
  Article 22 – Identifiable biological materials: „1.i. If the proposed use of identifiable biological materials in a research project is not within the scope of prior consent, if any, given by the person concerned, reasonable efforts should be made to contact the person in order to obtain consent to the proposed use. ii. If contacting the person concerned is not possible with reasonable efforts, these biological materials should only be used in the research project subject to independent evaluation of the fulfilment of the following conditions: a. the research addresses an important scientific interest; b. the aims of the research could not reasonably be achieved using biological materials for which consent can be obtained; and c. there is no evidence that the person concerned has expressly opposed such research use."
- **Guideline for obtaining informed consent for the procurement and use of human tissues, cells and fluids in research** (Scientific and Ethical Review Group SERG, WHO 2003)
  Factors governing obtaining samples for research: „When samples are to be obtained for research in the context of a planned diagnostic, prophylactic or therapeutic procedure, the patient/subject should be told that refusal to consent to provide specimens for research will not prejudice their medical or surgical care. If the use of some of the sample for research may diminish the quality of the laboratory examination to be carried out for diagnostic purposes and this might affect subsequent treatment, this should be fully explained to the subject."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 150



**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Stellungnahme der Zentrale Ethikkommission zur (Weiter)-Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung** (2003)
  Die Stellungnahme (mit einer Zusammenfassung in 13 Punkten) versucht, „zwischen den legitimen Anliegen der Forschung und den Persönlichkeitsrechten derjenigen, deren Körpersubstanzen Verwendung finden sollen, einen angemessenen Ausgleich zu finden. […] die Stellungnahme bezieht sich nicht auf fetale und embryonale Körpersubstanzen."
  Punkt 5 und 10 der Zusammenfassung beziehen sich auf den Themenkreis Information und Zustimmung:
  5.: „Das Bewusstsein des Betroffenen über die Reichweite seiner Einwilligung muss insbesondere durch eine umfassende und verständliche Aufklärung über Verwendungsarten, -ziele, -dauer und -ort, absehbare Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für den Betroffenen und seine Familie, Weitergabe des Materials an Dritte, Schutzmaßnahmen vor Missbrauch und Widerrufungsmöglichkeiten seitens des Betroffenen einschließlich der Konsequenzen seines Widerrufs geweckt werden."
  10.: „Die Einwilligung zur Weiterverwendung von entnommenen Körpermaterialien kann formfrei erteilt werden. Gleichwohl empfiehlt sich aus Beweisgründen und im Interesse der Offenheit der Forschung eine schriftliche Einverständniserklärung."
- **Humanbiobanken für die Forschung – Stellungnahme des Deutschen Ethikrates** (2010)
  Die Stellungnahme knüpft an die Veröffentlichung des Nationalen Ethikrates mit dem Titel „Biobanken für die Forschung" von 2004 sowie an die Ausführungen der Enquete Kommission Recht und Ethik der modernen Medizin im Schlussbericht 2002 zum Thema „genetische Daten" (324–328) an. Aktuelle Entwicklungen im Bereich der Etablierung von Biobanken und der Biobankforschung werden zusammengefasst: quantitative Ausweitung, Steigerung der Informationsgehalts, wachsende Möglichkeit der Reidentifizierung, Vernetzung, Internationalisierung, Privatisierung und Kommerzialisierung, Ausweitung der Nutzungszwecke und Zugriff Dritter. Der Deutsche Ethikrat hält eine spezifische gesetzliche Regelung von Biobanken bzw. zur Biobankforschung für erforderlich. Mit den Stichworten Biobankgeheimnis, Festlegung der zulässigen Nutzung, Einbeziehung von Ethik-Kommissionen, Qualitätssicherung und Transparenz von Zielen und Verfahrensweisen der Biobank wird ein Fünf-Säulen-Konzept empfohlen.
- **Prädiktive genetische Diagnostik. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung** (DFG 2003)
  Zu folgenden Bereichen werden Empfehlungen abgegeben: Forschung, Trias Beratung/Test/Beratung, Arztvorbehalt, Qualitätssicherung, Genetische Proben- und Datenbanken, Arbeits- und Versicherungsrecht.
  Es wird auf drei besonders intensiv diskutierte (rechts-)ethische Problemkomplexe eingegangen:
  1. Zulässigkeit einer globalen Einwilligung der Spender in die zukünftige Proben- und Datenverwendung.
  2. Ob und wie die Spender Kenntnis von möglichen Forschungsergebnissen bekommen sollen, die für sie unter Umständen von persönlicher Bedeutung sind.
  3. Fragen nach der Gewinnbeteiligung der Spender.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 151



**Erkenntnislogische Begründung**
Biobanken stellen eine Ressource für die wissenschaftliche Forschung dar. Die wissenschaftliche Qualität der Proben und Daten ist dabei eng vernüpft mit Fragen der Probengewinnung (z.B. Wie lange ist eine Probe vor der Einlagerung unterwegs? Bei welchen Temperaturen?), Grad und Dauer der Lagerung, der Datenverarbeitung, der Dokumentation von Probenverwaltung und Probenentnahme. Der Qualitätssicherung beim Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken kommt daher eine wichtige Rolle zu.

**Ethisch-pragmatische Begründung**
**A Biomaterialien.** Menschliche Körpermaterialien fungieren als Träger persönlicher genetischer Informationen der Spender und ihrer Angehörigen. Die Entnahme und weitere Verwendung dieses Materials berührt deshalb die Privatsphäre, grundlegende Interessen bzw. das Persönlichkeitsrecht der Spender und ihrer Angehörigen [1]. Die Forschung an und mithilfe von menschlichen Körpermaterialien ist an die nachhaltige Partizipation der Spender und Spenderinnen geknüpft. Es ist demnach für die Forschung mit Biomaterialien von besonderer Bedeutung, den Erwartungen und Werten der Spender und Spenderinnen gerecht zu werden und in Aufklärungen zur informierten Einwilligung z.B. bei Gewebespenden Respekt vor z.T. auch nur subjektiven Befürchtungen auszudrücken. Zugleich können starke Eingrenzungen möglicher Verwendungen von Biomaterialien Forschungsvorhaben mit potenziellem gesellschaftlichen Gewinn (sozialer Wert) behindern. Die Herausforderungen einer Kompromisslösung werden gegenwärtig international kontrovers diskutiert (s. auch PP 27, 29).

**Einwilligungsfragen**
Die Qualität und Reichweite der Einwilligung (s. PP 20, 21) ist auch bei der Entnahme und weiteren Verwendung von Körpermaterialien bedeutsam. Zum einen kommt es bei der Entnahme von Körpermaterialien i.d.R zu einem Eingriff in die körperliche Unversehrtheit der Spender. Zum anderen ist das Einholen einer informierten Einwilligung im Bereich der Gewebeforschung nur in den seltensten Fällen leicht zu bewerkstelligen. Divergierende Einwilligungsmodelle haben das Potenzial, Forschungsvorhaben zu unterminieren [2, 290]. Mehrere Proben in demselben Vorhaben, jedoch mit unterschiedlicher Einwilligungsreichweite versehen, bedeuten einen erhöhten Verwaltungsaufwand und können gegebenenfalls nicht gruppiert verwendet werden.

**Kommentar:** Oft ist bei der Entnahme der Gewebe noch unklar, wie und für welche Zwecke die Gewebe verwendet werden sollen. Es besteht Uneinigkeit darüber, ob Probandinnen/Patientinnen und Probanden/Patienten generell oder informiert und detailliert einwilligen sollten. Für letztere Variante wäre ein System des „Re-consent" notwendig, das über die Forschungszwecke aufklärt, sobald diese feststehen [2, 290]. Auch gibt es Argumente dafür, dass eine breite Einwilligung (broad consent) den Ansprüchen einer informierten Einwilligung entsprechen kann [3].

Im Zusammenhang mit Gewebeforschung scheint klar, dass es für den individuellen Studienteilnehmenden kaum möglich ist, alle Informationen aufzunehmen und zu verarbei-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 152



ten. In diesen Situationen wird u.a. vorgeschlagen, einen **Minimalstandard** der Einwilligung mit einer einfachen Entscheidung für oder wider die Forschung mit dem eigenen Gewebe zu implementieren. Erweitert durch die Bestimmung, dass die individuelle Verwendung von Geweben immer von einer Ethik-Kommission zu genehmigen ist, respektiert diese Variante die Autonomie des Individuums und beachtet dabei das Prinzip der **reasonable person** – des von vernünftigen Personen erwarteten Minimalstandards [2, 291, 296]. Darüber hinaus gebietet es der Respekt vor der Autonomie der Spender, dass es ihnen prinzipiell freistehen muss, bestimmten Forschungszwecken zu widersprechen und ihr Körpermaterial diesen Studien nicht zur Verfügung zu stellen.

**Kommentar:** Inwieweit aus ethisch-pragmatischen Gründen eine Ausnahme von der Einwilligungserfordernis gemacht werden kann, wird gegenwärtig international kontrovers diskutiert. Artikel 22 der Draft Recommendation des Steering Committee on Bioethics (15.03.2006) sieht die Zulassung von Ausnahmen vor, wenn drei Bedingungen erfüllt sind:

- Die vorgeschlagene Forschung beschäftigt sich mit Fragen von besonders hoher wissenschaftlicher Relevanz.
- Die Ziele der Studie könnten nicht erreicht werden, wenn eine Einwilligung eingeholt werden müsste.
- Es gibt keine Hinweise darauf, dass der/die Spender gegen die vorgeschlagene Forschung mit ihrem Gewebe Einwände erhoben hätte/-n.

Studienprotokolle sollten explizit begründen und die Ethik-Kommission sollte prüfen, warum ein invasiver Eingriff zur Gewinnung von Körpermaterial (mit den damit einhergehenden Risiken) für Studienzwecke (mit den damit einhergehenden Nutzenpotenzialen) notwendig ist und warum nicht auf eine Weiterverwendung diagnostischer oder therapeutischer Restmaterialien zurückgegriffen werden kann. Die alternative Verwendung von Restmaterialien entbindet die Handelnden allerdings nicht von der Pflicht, dem Spender der Materialien ein Kontrollrecht über die Verwendung der Reste einzuräumen (s.o.).

**Verwendung und Lagerung des Materials**

Die dem Spender bzw. der Spenderin entnommenen Materialien haben meist den Charakter eines Datenträgers. Sie enthalten oft genetisches Material und Informationen und damit persönliche Daten der spendenden Person und ihrer Angehörigen. Ein nachhaltiges bzw. auf gegenseitigem Vertrauen aufbauendes Spendesystem bedarf eines angemessenen Schutzes der Privatsphäre des Studienteilnehmenden und seiner Angehörigen. Die Materialien sollten deshalb, so weit dies möglich ist, anonymisiert werden.

Es wird diskutiert, dass ein ethisch relevanter Unterschied zwischen identifizierbarem und nicht identifizierbarem Gewebe bestehen sollte. Bei nicht identifizierbaren Proben sei entsprechend auch keine Einwilligung der Probanden oder Genehmigung der Ethik-Kommission notwendig [2, 295]. Vergleiche auch [7, Kommentar zu Guideline 1], der „Forschung am Menschen" und „Forschung an identifizierbarem menschlichem Gewebe" auf eine Stufe stellt. Auch in der Deklaration von Helsinki wird auf „identifizierbares menschliches Material" (1., 25.) abgestellt.

Die Möglichkeit der Identifikation von Gewebeproben ist indes lediglich eine Frage der Informationsdichte – durch einen Abgleich mit bestehenden genetischen Daten ist eine

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 153



Identifikation des Spenders meist durchaus denkbar [4, 310]. Außerdem sollten sie Dritten nicht zugänglich gemacht werden, ohne dass der Spender in diese Weitergabe einwilligt.

**Kommentar:** Auch wenn eine Gewebeprobe nicht im Rahmen einer therapeutischen oder diagnostischen Intervention entnommen wurde (z.B. wenn sie spezifisch für eine epidemiologische Biobank gespendet wurde) wird allgemein von einem geringen physischen Risiko für den Spender ausgegangen. Da jedoch Arbeitgeber und Versicherungen großes Interesse an eingelagerten Körpermaterialproben und den damit verbundenen genetischen Daten zeigen können, ergeben sich neben *physischen* auch neue *sozioökonomische* Risiken für die Lebensplanung der potenziellen Arbeit- oder Versicherungsnehmer [5, 523]. Diese Risiken sollten zumindest explizit und systematisch in der Ausarbeitung neuer Regelwerke berücksichtigt werden [6, xvi.].

**B genetische Tests**

**Einleitendes**

Traditionell wird oft angenommen, dass es sich bei biomedizinischer Forschung im Wesentlichen um Kohorten aus individuellen Einzelnen handelt, nicht um Familien oder Gemeinschaften. Dieses traditionelle Modell stößt in der Genetik an seine Grenzen. Genetische Tests und Untersuchungen können sowohl über das untersuchte Individuum als auch über die mit ihm genetisch verwandten Personen wichtige gesundheitsrelevante Informationen zutage fördern. Vorhaben, die auf die genetischen Charakterzüge einer identifizierbaren Gruppe abstellen, haben Auswirkungen für alle Mitglieder dieser Gruppe, ohne Rücksicht auf die Frage, ob diese Mitglieder direkt an dem Vorhaben beteiligt sind oder nicht. Ein Verständnis der Überzeugungen und Einstellungen von Probanden zu sich selbst, ihren Familienbeziehungen, ihrer Abstammung, Gemeinschaft und ethnischer Identität ist unabdingbar für den Erfolg genetischer Forschung, denn nur so kann eine wirksame informierte Einwilligung adäquat gestaltet (s. PP 20) und die partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftler und Proband nachhaltig aufrechterhalten werden [4, 311].
Prinzipiell (aber nicht notwendigerweise) besteht die Gefahr, dass genetische Forschungsvorhaben bestimmte gesellschaftliche Vorurteile und konsekutiv die Benachteiligung von marginalisierten Gruppen (nämlich z.B. jenen mit besonderen Erkrankungen) entstehen lassen oder verstärken [7, Kommentar zur Guideline 8]. Insbesondere ist bei der Erhebung bestimmter Informationen (wie z.B. über psychologische Störungen oder sexuelle Orientierung) oftmals von einem erhöhten Risiko für Stigmatisierung auszugehen. In diesem Bereich aktiv werdende Wissenschaftler sollten sich über den potenziell stigmatisierenden Charakter genetischer Tests und Untersuchungen im Klaren und ihrer Verantwortung gegenüber Individuen, Familien und Gruppen bewusst sein [4, 298].

**Einwilligung von Individuen und Gruppen**

In Fällen, in denen der Proband dem Projekt Informationen zur Verfügung stellt, die unter anderem auch die Krankengeschichten seiner Familienangehörigen berühren, ist kritisch zu überprüfen, ob dadurch deren Recht auf Privatsphäre tangiert wird und somit eine individuelle Einwilligung dieser Familienangehörigen einzuholen ist.
Genetische Gruppen haben nicht in dem Maße körperschaftliche moralische Autorität, wie es für die Einholung einer wirksamen Einwilligung notwendig wäre. Deshalb scheint es angemessener, eine Einwilligung nicht auf Gruppenebene einzuholen, sondern die

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 154



spezifischen kulturellen und gemeinschaftlichen Gegebenheiten, Überzeugungen und Vorstellungen einer genetischen Gruppe zum Maßstab für die Einholung einer direkten, individuellen Einwilligung von einzelnen Probanden zu machen. So ergibt sich im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen an Gruppen ein Zwei-Phasen-Modell: zunächst Konsultationen innerhalb der Gruppe und anschließende Einwilligung durch individuelle Probanden auf der Basis der bei den Konsultationen zutage getretenen Gruppenspezifika [4, 306].

Zu beachten ist darüber hinaus, dass das Einholen von Einwilligungen von Verwandten bereits ein erhebliches Risiko für die Privatsphäre bedeuten kann. Wenn z.B. in einer erweiterten Familie Informationen zu psychischen Erkrankungen eingeholt werden, so mag dies die Identifikation des ursprünglichen Probanden zulassen und seine Stigmatisierung nach sich ziehen.

**Kommunikation von Erkenntnissen**

Traditionell wird Probanden meist erklärt, dass Forschungsergebnisse nicht individuell mitgeteilt werden. Das ergibt sich aus dem Wunsch, eine klare Trennlinie zwischen Forschung und Therapie (bzw. Diagnostik) zu ziehen und die Ressourcen innerhalb eines Projekts dadurch zu schonen, dass man kein qualifiziertes Beratungspersonal vorhalten muss. Während genetische Untersuchungen eines individuellen Probanden Informationen zutage fördern können, die klinisch zuverlässig und relevant erscheinen, ist oft ungeklärt, ob der entsprechende Wissenschaftler in der Lage ist, die Information dem Probanden adäquat zu vermitteln [4]. Tatsache ist zunächst, dass die Probanden – wie grundsätzlich bei personenbezogenen Daten – das Recht haben, all das zu wissen, was der Wissenschaftler über sie weiß, und diese mit ihrer Person verknüpften Informationen einzusehen. Für jene, die positiv auf eine bestimme Mutation getestet werden, ist bei einer Weitergabe auch wesentlich, ob diese neue Erkenntnis nützlich ist. Die Nützlichkeit kann derweil an zwei Bestandteilen festgemacht werden: a) Zum einen, ob die Information klinisch signifikant und verlässlich ist, b) zum anderen ob der Proband in der Lage ist, die Information einzuordnen [4, 308].

Die Weitergabe von Erkenntnissen an Probanden kann erhebliche negative Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Versicherungen, Arbeitsplätzen und den psychosozialen Status der Probanden und ihrer Familien haben. Es scheint daher geboten, eine solche Informationsgabe nur dann zuzulassen, wenn entsprechende Beratungs- und Betreuungsangebote vorhanden sind, um die klinische Signifikanz und die informationelle Zuordnung zu gewährleisten [4, 308].

**Referenzen**

1. Nagenborg M, El-Faddagh M (2007) Genetische Informationen – Nutzungsrechte und der Schutz der informationellen Privatheit? In: Taupitz J (Hrsg), Kommerzialisierung des menschlichen Körpers, 227–234. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
2. Wendler D (2008) Research With Biological Samples. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 290–297. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Sheehan M, Can broad consent be informed consent? Public Health Ethics (2011), 4, 226–235
4. Juengst ET, Goldenberg A (2008) Genetic Diagnostic, Pedigree, and Screening Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 298–314. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 155



5. King NMP, Churchill LR (2008) Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 514–526. Oxford University Press, Oxford, New York
6. Lenk C et al., (Hrsg) (2011) Human Tissue Research, xvi. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Genf

**Praktische Hinweise**

**Aufklärungsmaterialien**

- Auf der 28. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen (26./27.11.2010) wurden Mustertexte zur Information und Einwilligung zur Durchführung genetischer Analysen von Proben volljähriger einwilligungsfähiger Personen verabschiedet, die auf der Website des AK Ethik abrufbar sind.
- Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) haben gemeinsam Vorschläge für GenDG-konforme Formulare zur Patientenaufklärung, zur Einwilligung in genetische Analysen und zur Weiterleitung von Widerrufen verfasst. Dazu gehört auch die Einwilligungserklärung – Fassung A, die für Einrichtungen mit hohem Interesse an einer wissenschaftlichen Verwendung von Ergebnissen/restlichem Untersuchungsmaterial und der damit verbundenen Bereitschaft zum erhöhten Archivierungs-/Asservierungsaufwand gedacht ist. [1]

**Gestufte Einwilligungserklärungen**

Sie bieten den Studienteilnehmenden/Spendern Wahlmöglichkeiten bei der Einwilligungserklärung an. Das Biomaterial kann dabei nur für ein konkretes Forschungsvorhaben (enge Zweckbindung), für zukünftige Projekte eines spezifizierten Forschungsfeldes oder für unbestimmte, erst in der Zukunft zu definierende Forschungsprojekte (blanket consent) zur Verfügung gestellt werden. Die Verwendung von gestuften Einwillligungserklärungen stellt einen Weg dar, mit dem Problem der Zweckbindung umzugehen (Formulierungsbeispiel in [2]).

Generaleinwilligung:

Eine Arbeitsgruppe in der Schweiz, initiiert von der Stiftung biobank-suisse, der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) und den Datenschutzbeauftragten der Kantone Zürich und Basel-Stadt, hat Vorlagen zur Umsetzung einer „Generaleinwilligung" für die Einbringung von Körpersubstanzen in Biobanken ausgearbeitet. Mit den Texten werden Krankenhauspatienten und -patientinnen darüber aufgeklärt, dass bei der Entnahme von Proben zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken Material anfällt, das eine bedeutende Ressource für die medizinische Forschung darstellen kann. Mit der Generaleinwilligung können sich Patientinnen und Patienten klar dazu äußern, ob sie mit der Verwendung ihrer Proben zu Forschungszwecken einverstanden sind oder nicht (Texte unter [3]). Die österreichische Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt spricht sich in ihren Ergänzungen zur Stellungnahme zu Biobanken für die wissenschaftliche Forschung vom 14.03.2011 für die Verwendung einer solchen generellen Zustimmung aus [4].

**Qualitätssicherung**

Eine Checkliste, herausgegeben in der Schriftenreihe der Telematik in der medizinischen Forschung (TMF), hilft bei der Überprüfung, ob auf dem Weg der Probe von der Gewin-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 156



nung bis zur Auslagerung und Weitergabe alle relevanten Anforderungen für die Qualitätssicherung der Biobank beachtet wurden (vgl. [5]).

**Rechtliche Rahmenbedingungen**

In der TMF-Schriftenreihe erschien 2006 ein Band zu Rechtlichen Rahmenbedingungen für den Aufbau und den Betrieb von Biomaterialbanken [6].

**Registrierung**

Im Rahmen eines BMBF-geförderten Projekts wird durch die TMF ein Deutsches Biobanken-Register geführt (Registrierung möglich unter www.biobanken.de). Seit Ende 2010 hat der Aufbau eines Projektportals im Deutschen Biobanken-Register begonnen. Schrittweise sollen über das Portal alle großen Humanbiobanken für externe Forschungsprojekte erschlossen werden, die im TMF-Register registriert sind. Ziel ist es, alle deutschen Biobanken in eine einheitliche, datenschutzkonforme Infrastruktur zu integrieren und einen wesentlich schnelleren, barrierefreien Austausch von anonymisierten Materialproben zu ermöglichen.

**Referenzen**

1. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) (2010) Einwilligungserklärung – Fassung A. http://www.gfhev.de/de/leitlinien (06.02.2012)
2. Krüger-Brand H, Biomaterialbanken – Zwischen Forschungsfreiheit und Persönlichkeitsrecht. Dtsch Ärztebl (2006), 103, A1592–A1593
3. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). http://www.samw.ch/de/Ethik/Biobanken.html (05.02.2012)
4. Bundeskanzleramt Österreich – Bioethikkommission (2011), Biobanken für die wissenschaftliche Forschung, Ergänzungen zum Bericht der Bioethikkommission vom Mai 2007. http://www.bka.gv.at/DocView.axd?CobId=42719 (06.02.2012)
5. Kiehntopf M, Böer K (2008) Biomaterialbanken – Checkliste zur Qualitätssicherung. MWV, Berlin
6. Simon JW et al. (2006) Biomaterialbanken, Rechtliche Rahmenbedingungen. TMF-Schriftenreihe Bd. 2. MWV, Berlin

## 3.4 Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung

**Prüfpunkt 27: Datenschutz**

- Datenschutzkonzept spezifiziert?
- Vorkehrungen angemessen und ausreichend?
- Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung beschrieben?
- Datenschutzrechtliche Aufklärung der Studienteilnehmenden?
- Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten?

**Begriffserläuterungen**

**Anonymisierung**: „ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können." (§ 3 Abs. 6 BDSG)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 157



**Pseudonymisierung**: „ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren." (§ 3 Abs. 6a BDSG).
**Personenbezogene Daten:** „sind Einzelangaben über persönliche und sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person (Betroffener)." (§ 3 Abs. 1 BDSG)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere […] c) […] Das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre und auf den Schutz der ihn betreffenden Daten entsprechend der Richtlinie 95/46/EG gewährleistet werden."
- **Richtlinie 95/46/EG**
  Artikel 6 Abs. 1: „Die Mitgliedstaaten sehen vor, dass personenbezogene Daten a) nach Treu und Glauben und auf rechtmäßige Weise verarbeitet werden; b) für festgelegte eindeutige und rechtmäßige Zwecke erhoben und nicht in einer mit diesen Zweckbestimmungen nicht zu vereinbarenden Weise weiterverarbeitet werden. Die Weiterverarbeitung von Daten zu historischen, statistischen oder wissenschaftlichen Zwecken ist im Allgemeinen nicht als unvereinbar mit den Zwecken der vorausgegangenen Datenerhebung anzusehen, sofern die Mitgliedstaaten geeignete Garantien vorsehen; c) den Zwecken entsprechen, für die sie erhoben und/oder weiterverarbeitet werden, dafür erheblich sind und nicht darüber hinausgehen; d) sachlich richtig und, wenn nötig, auf den neuesten Stand gebracht sind; es sind alle angemessenen Maßnahmen zu treffen, damit im Hinblick auf die Zwecke, für die sie erhoben oder weiterverarbeitet werden, nichtzutreffende oder unvollständige Daten gelöscht oder berichtigt werden."
  Artikel 6 Abs. 2: „Der für die Verarbeitung Verantwortliche hat für die Einhaltung des Absatzes 1 zu sorgen."
  Artikel 7: „Die Mitgliedstaaten sehen vor, dass die Verarbeitung personenbezogener Daten lediglich erfolgen darf, wenn eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt ist: a) Die betroffene Person hat ohne jeden Zweifel ihre Einwilligung gegeben. […] c) die Verarbeitung ist für die Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich, der der für die Verarbeitung Verantwortliche unterliegt."
- **AMG**
  § 40 Abs. 2a: „Die betroffene Person ist über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten zu informieren. Sie ist insbesondere darüber zu informieren, dass 1. die erhobenen Daten soweit erforderlich a) zur Einsichtnahme durch die Überwachungsbehörde oder Beauftragte des Sponsors zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bereitgehalten werden, b) pseudonymisiert an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden, c) im Falle eines Antrags auf Zulassung pseudonymisiert an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde weitergegeben werden, d) im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels pseudony-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 158



misiert an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden, 2. die Einwilligung nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe c unwiderruflich ist, 3. im Falle eines Widerrufs der nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b erklärten Einwilligung die gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden, c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen, 4. die Daten bei den genannten Stellen für die auf Grund des § 42 Abs. 3 bestimmten Fristen gespeichert werden. Im Falle eines Widerrufs der nach Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b erklärten Einwilligung haben die verantwortlichen Stellen unverzüglich zu prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Satz 2 Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sein können. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen. Im Übrigen sind die erhobenen personenbezogenen Daten nach Ablauf der auf Grund des § 42 Abs. 3 bestimmten Fristen zu löschen, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen."

- **GCP-Verordnung**

  § 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: […] 15. die Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden; diese muss eine Erklärung enthalten, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden."

  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes."

- **MPG**

  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat […] und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Gesundheitsdaten und mit der Einsichtnahme zu Prüfungszwecken durch Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Behörde einverstanden ist."

- **MPKP-Verordnung**

  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 8. eine Erklärung und Verfahrensbeschreibung zur Einhaltung des Datenschutzes."

- **BDSG**

  § 3a: „Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten und die Auswahl und Gestaltung von Datenverarbeitungssystemen sind an dem Ziel auszurichten, so wenig personenbezogene Daten wie möglich zu erheben, zu verarbeiten oder zu nutzen. Insbesondere sind personenbezogene Daten zu anonymisieren oder zu pseudonymisieren, soweit dies nach dem Verwendungszweck möglich ist und keinen im Verhältnis zu dem angestrebten Schutzzweck unverhältnismäßigen Aufwand erfordert."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 159



§ 4 Abs. 1: „Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten sind nur zulässig, soweit dieses Gesetz oder eine andere Rechtsvorschrift dies erlaubt oder anordnet oder der Betroffene eingewilligt hat."
§ 4 Abs. 3: „Werden personenbezogene Daten beim Betroffenen erhoben, so ist er, sofern er nicht bereits auf andere Weise Kenntnis erlangt hat, von der verantwortlichen Stelle über 1. die Identität der verantwortlichen Stelle, 2. die Zweckbestimmungen der Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung und 3. die Kategorien von Empfängern nur, soweit der Betroffene nach den Umständen des Einzelfalles nicht mit der Übermittlung an diese rechnen muss, zu unterrichten. Werden personenbezogene Daten beim Betroffenen aufgrund einer Rechtsvorschrift erhoben, die zur Auskunft verpflichtet, oder ist die Erteilung der Auskunft Voraussetzung für die Gewährung von Rechtsvorteilen, so ist der Betroffene hierauf, sonst auf die Freiwilligkeit seiner Angaben hinzuweisen. Soweit nach den Umständen des Einzelfalles erforderlich oder auf Verlangen, ist er über die Rechtsvorschrift und über die Folgen der Verweigerung von Angaben aufzuklären."
§ 40 Abs. 1: „Für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erhobene oder gespeicherte personenbezogene Daten dürfen nur für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung verarbeitet oder genutzt werden."
§ 40 Abs. 2: „Die personenbezogenen Daten sind zu anonymisieren, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Bis dahin sind die Merkmale gesondert zu speichern, mit denen Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmbaren Person zugeordnet werden können. Sie dürfen mit den Einzelangaben nur zusammengeführt werden, soweit der Forschungszweck dies erfordert."

**Kommentar:** Jedes Bundesland hat ein eigenes **Landesdatenschutzgesetz**, das für die Organe der Rechtspflege, die sonstigen öffentlich-rechtlich organisierten Einrichtungen eines Landes, die kommunalen Gebietskörperschaften und sonstige der Aufsicht des Landes unterstehenden juristischen Personen des öffentlichen Rechts Gültigkeit besitzt. Die jeweiligen landesrechtlichen Vorschriften sind zu beachten.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  4.8.10: „Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following: […] (o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential."
- **International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies** (CIOMS 2009)
  Guideline 18 – Safeguarding confidentiality: „A healthcare provider should not submit any identifiable data about a patient to an investigator or to a database unless the patient permits such submission of data or it is authorized or mandated by law. The custodian of a database and an investigator who receives data for research must establish secure safeguards of the confidentiality of the data. Subjects should be told the li-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 160



mits, legal or other, to the investigators' ability to safeguard confidentiality and the possible consequences of breaches of confidentiality."

- **Guide for Research Ethics Committees Members** (Europarat, CDBI 2011)
  6.C.18.1 Data protection: „Personal information collected in the course of biomedical research must be considered confidential and protected accordingly. For this reason, the data should be stripped of identifiers, as much as possible and as soon as possible. The applicants must justify the nature and degree of identifiability and the corresponding protective measures to the REC. The applicants should also indicate how long they propose to keep the identifiable data. If identifiable data are to be used, the participants must be informed about the extent of identifiability and who will have access to identifiers, and agree to the use of their identifiable data. If the researchers plan to use unlinked anonymized data, the method of anonymization should be deemed appropriate by a competent institution and the information presented to the REC. Participants must be informed about anonymization of their data; in particular they should understand that as the process of anonymization involves stripping the data of all identifiers, future identification is no longer possible. Since it would be impossible for them to be told about any researchrelated results pertaining to an individual that might have a bearing on their health, participants should be explicitly asked whether they agree to the unlinked anonymization proposed."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission „zur Verwendung von patientenbezogenen Informationen für die Forschung in der Medizin und im Gesundheitswesen"** (ZEKO 1999)
  „Unter ethischen Erwägungen und ihrer notwendigen gesetzlichen Absicherung sind Nutzen und Risiken der Verarbeitung personenbezogener Daten über die Gesundheit sorgfältig gegeneinander abzuwägen. Dabei gilt es zu beachten: [...] e. Ausschöpfen der gegebenen technischen und organisatorischen Möglichkeiten, die ausdrückliche Zustimmung der betroffenen Person für die Verarbeitung ihrer Informationen zu erhalten. f) Anonymisierung der personen- und institutionsbezogenen Kennungen in allen Fällen, in denen der Verwendungszweck es zulässt, und unter Ausschöpfung aller zu diesem Zeitpunkt bekannten technischen und organisatorischen Möglichkeiten des Datenschutzes und der Datensicherheit."
- **Epidemiologie und Datenschutz** (DAE 1998)
  3.1 Zweckbindung von personenbezogenen Daten: „Personenbezogene Daten werden auf der Grundlage einer Einwilligung der Betroffenen oder einer gesetzlichen Forschungsregelung zu einem bestimmten Zweck, d.h. für eine konkrete epidemiologische Studie, erhoben. Aus wissenschaftlicher Sicht kann es allerdings später wichtig werden, diese Daten für die Bearbeitung neuer Fragestellungen zu nutzen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung der Betroffenen bzw. der Übermittlungen der Daten noch nicht bekannt waren und daher in die Angaben zum Zweck der Verwendung der Daten nicht einbezogen wurden. Eine erneute Kontaktierung der Probanden ist häufig nicht möglich oder wäre mit zusätzlichem hohem Aufwand und Kosten verbunden und könnte wegen Umzug, Tod, Desinteresse etc. der Betroffenen auch zu Problemen im Hinblick auf die Repräsentativität der Daten führen. Lösungsansätze:

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 161



[…] Es besteht die Möglichkeit, Einwilligungserklärungen so zu formulieren, dass eine eventuelle inhaltliche Änderung bzw. Ausweitung der Fragestellungen der Studie mit umfasst ist. Grundsätzlich muss eine Einwilligungserklärung hinreichend bestimmt sein. Die Anforderungen an die Vollständigkeit und Präzision der Einwilligungserklärungen können jedoch je nach der konkreten Verarbeitungssituation variieren. Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten für eine wissenschaftliche Studie ist eine weitere Formulierung des Zwecks vertretbar und angemessen. Es ist die Entscheidung der Betroffenen, inwieweit sie auch eine Einwilligungserklärung mit einer weiteren Formulierung des Zwecks der Studie unterschreiben, d.h. es handelt sich um eine Frage der Akzeptanz. Die Einwilligungserklärung kann auch verschiedene Varianten der Verwendung der Daten enthalten, über die die Betroffenen entscheiden."

3.4 Optimale Gestaltung der Einverständniserklärung bzw. des Antrags auf Übermittlung der Daten: „[…] Die datenverarbeitende Stelle – im Regelfall die Institution (Klinikum, Institut etc.) – muss in der Einwilligungserklärung […] konkret und verbindlich benannt werden. Aus datenschutzrechtlicher Sicht ist es von zentraler Bedeutung, dass die Verantwortlichkeit für die personenbezogenen Daten dauerhaft klar geregelt ist und der Bürger eindeutig darüber informiert ist, an wen er sich wo bei Auskunftsersuchen, Widerruf seiner Einwilligung etc. wenden kann. Die Namen der Kooperationspartner müssen nur dann konkret aufgeführt werden, wenn sie mit einer eigenständigen Auswertung der personenbezogenen Daten befasst sind."

(Konsenspapier Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie DAE & Arbeitskreis Wissenschaft der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder)

- **Datenschutz in Wissenschaft und Forschung** (Metschke, Wellbrock 2002)

  4.1: „Eine informierte Einwilligung liegt dann vor, wenn der Betroffene ausdrücklich und unübersehbar über die wesentlichen Modalitäten der vorgesehenen Verarbeitung seiner Daten aufgeklärt worden ist. Hierzu sind im Regelfall die folgenden Informationen über das Forschungsvorhaben zu zählen:
  - verantwortlicher Träger und Leiter des Forschungsvorhabens,
  - Zweck des Forschungsvorhabens,
  - Art und Weise der Verarbeitung der Daten,
  - Personenkreis, der von den personenbezogenen Daten Kenntnis erhält,
  - in die Studie einbezogene Kooperationspartner, soweit sie mit eigenständigen Aufgaben bei der Verarbeitung personenbezogener Daten betraut sind,
  - Zeitpunkt der Löschung bzw. Vernichtung der personenbezogenen Daten,
  - evtl. Empfänger und Abrufberechtigte, denen die Daten verfügbar gemacht werden können.

  Zusätzlich ist der Betroffene über sein Recht zu informieren, die Einwilligung in die weitere Verarbeitung seiner Daten zu widerrufen. Darüber hinaus stehen ihm selbstverständlich unabhängig von der Erwähnung in der Einwilligungserklärung
  - das Recht auf Auskunft und Einsicht in die seine Person betreffenden Daten und
  - das Recht auf Berichtigung fehlerhaft gespeicherter Daten zu."

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)

  Leitlinie 8 (Datenschutz): „Bei der Planung und Durchführung epidemiologischer Studien ist auf die Einhaltung der geltenden Datenschutzvorschriften zum Schutz der informationellen Selbstbestimmung zu achten."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 162



**Erkenntnislogische Begründung**
Entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung**
Personenbezogene Daten, insbesondere wenn sie sensible Bereiche des Lebens betreffen wie z.B. gesundheitsrelevante Daten, berühren die Persönlichkeitsrechte von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen. Die Preisgabe solcher Informationen kann zum einen für die Studienteilnehmenden negative Konsequenzen haben, zum anderen das öffentliche Vertrauen in die Forschung nachhaltig beeinträchtigen. Der Schutz solcher Informationen ist forschungsethisch mit Hinblick auf Schadenvermeidung und Respekt der individuellen Autonomie bedeutsam (s. PP 20).
Bestandteil dieses Schutzes ist insbesondere das Gebot, sparsam mit personenbezogenen Daten umzugehen. Wo möglich sollten Daten anonymisiert oder pseudonymisiert und nur im Rahmen der gegebenen Einwilligung verwendet werden (s. PP 29). Dies ist in der medizinischen Forschung allerdings nicht immer möglich [1]. Der Ethik-Kommission kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle zum Schutz der Rechte von Studienteilnehmenden zu [2; 184–185].

**Kommentar**: Der Debatte um den Datenschutz kommt besonders im Zusammenhang mit aktuellen Forschungsmethoden in Biobanken (also der Verknüpfung von biologischen Proben und personenbezogenen Daten) eine besondere Bedeutung zu. Die hier kontrovers geführten Diskussionen beschäftigen sich mit dem Spannungsfeld der besonders schützenswerten Rechte der Probanden/Patienten bzw. Probandinnen/Patientinnen auf der einen und der Validität und Qualität der geplanten Forschung auf der anderen Seite (s. PP 29). Die Entfernung des Personenbezugs bedeutet in vielen Fällen einen nicht hinnehmbaren Qualitätsverlust für die Studie [3]. Gleichzeitig bergen die neuen Forschungsmethoden auch nicht unerhebliche neue Risiken für die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen [4].

**Hinweis:** International wird über die ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen von biobank-gestützter Forschung an humangenetischem Datenmaterial geforscht. Neue rechtliche und ethische Spezifizierungen zu diesem Forschungsfeld sind in den nächsten Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Der aktuelle ethisch-pragmatische Forschungsstand zu diesen Fragen lässt sich an dieser Stelle nicht angemessen wiedergeben. Siehe hierzu vorrangig die ausgewählten aktuellen Übersichtsarbeiten zum Thema [5–7].

**Referenzen**

1. Haynes CL, Cook GA, Jones MA, Legal and ethical considerations in processing patient-identifiable data without patient consent: lessons learnt from developing a disease register. J Med Ethics (2007), 33, 302–307
2. Beyleveld D, Sethe S (2008) The European Community Directives on Data Protection and Clinical Trials. In: Emanuel et al. (Ed) The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 180–186. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 163



3. Eriksson S, Helgesson G, Potential harms, anonymization, and the right to withdraw consent to biobank research. Eur J Human Genet (2005), 13, 1071–1076
4. Hoppe N (2010) Risky business: re-evaluating participant risk in biobanking. In: Lenk C et al. (Ed), Human Tissue Research 35–44. Oxford University Press, Oxford, New York
5. Hansson MG, Ethics and biobanks. Br J Cancer (2009), 100, 8–12
6. Lenk C et al. (Ed) (2011) Human Tissue Research. A European perspective on the ethical and legal challenges. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Deutscher Ethikrat (2010) Humanbiobanken für die Forschung. Deutscher Ethikrat, Berlin

**Praktische Hinweise**

- Die Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e.V. schlägt generische Datenschutzkonzepte für eine langfristige Speicherung pseudonymisierter Datenbestände vor [1].
- Jede Einwilligungserklärung besteht aus zwei Teilen, der Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Studie und der Einwilligung in die Verarbeitung personenbeziehbarer Daten.
- Die vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten entwickelten Mustertexte zur Aufklärung umfassen auch die Einwilligungserklärung zum Datenschutz.

**Referenzen**

1. Reng CM et al. (2006) Generische Lösungen zum Datenschutz für Forschungsnetze in der Medizin. MWV, Berlin

## Prüfpunkt 28: Datenerfassung

- Dateneingabe?
- Datenmanagement?
- Datenverarbeitung?

**Begriffserläuterungen**

Entfällt

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Statistical Principles for Clinical Trials** (ICH-E9 1998)
  3.6 Data Capture and Processing: „The collection of data and transfer of data from the investigator to the sponsor can take place through a variety of media, including paper case record forms, remote site monitoring systems, medical computer systems and

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 164



electronic transfer. Whatever data capture instrument is used, the form and content of the information collected should be in full accordance with the protocol and should be established in advance of the conduct of the clinical trial. It should focus on the data necessary to implement the planned analysis, including the context information (such as timing assessments relative to dosing) necessary to confirm protocol compliance or identify important protocol deviations. ‚Missing values' should be distinguishable from the ‚value zero' or ‚characteristic absent'. The process of data capture through to database finalisation should be carried out in accordance with GCP (see ICH-E6, Section 5). Specifically, timely and reliable processes for recording data and rectifying errors and omissions are necessary to ensure delivery of a quality database and the achievement of the trial objectives through the implementation of the planned analysis."

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  5.5 Trial Management, Data Handling and Record Keeping: „[…] 5.5.3 When using electronic data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should: a) ensure and document that the electronic data processing systems conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability and consistent intended performance (i.e.validation). b) maintains SOPs for using these systems c) ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data d) maintain a security system that prevents unauthorized access to the data e) maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes f) maintain adequate backup of the data g) safeguard the blinding, if any. 5.5.4 If data are transformed during processing, it should always be possible to compare the original data and observations with the processed data."
  5.23: „For multicentre trials, the sponsor should ensure that: […] 5.23.2 The CRFs are designed to capture the required data at all multicentre trial sites. For those investigators who are collecting additional data, supplemental CRFs should also be provided that are designed to capture the additional data. […] 5.23.4 All investigators are given instructions on […] completing the CRFs".
- **Biostatistical Methodology in Clinical Trials – Note for Guidance** (CPMP 1993)
  12. Integrity of data and computer software: „The credibility of the numerical results of the analysis depends on the quality and validity of the methods and software used both for data management and also for processing the data statistically. Data management activities must therefore based on thorough and effective standard operating procedures (SOPs). The computer software used for data management and statistical analysis must be completely reliable, and documentation of appropriate validation procedures should be available. The computer systems and packages to be used should preferably be identified in the protocol."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations** (2004)
  5. Data Collection and Data Management: „The analysis of data from research projects is only valid and reliable if it is based on high quality data. The biometrician,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 165



therefore, has to help ensure the adequate quality of the data on which the analysis is later performed. Consequently, it is necessary that the biometrician can rely on adherence to processes which guarantee high quality data or he/she has to be involved in the shaping and controlling of the processes related to data collection, data coding and data storage. The data collection and data management processes benefit from pre-defined and established standard operating procedures which determine the quality standards applicable to the research project. The biometrician should insist that plans are in place to control the quality of the data such as review of the source data, plausibility checks, queries, outlier detection, etc." [1]

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)

  Leitlinie 6 (Datenhaltung und -dokumentation): „Für die Erfassung und Haltung aller während der Studie erhobenen Daten sowie für die Aufbereitung, Plausibilitätsprüfung, Kodierung und Bereitstellung der Daten ist vorab ein detailliertes Konzept zu erstellen.

  Empfehlung 6.1 Alle während der Studie erhobenen Daten (Dokumentationsbögen, Fragebögen, Mess- und Laborwerte etc.) sollen zeitnah in eine Datenbank überführt werden, die eine sichere Erfassung und Haltung der Daten gewährleistet.

  Empfehlung 6.2 Eine Zweit- bzw. Prüfeingabe sollte für numerische Variablen erfolgen.

  Empfehlung 6.3 Der nach der Prüfeingabe erhaltene Rohdatensatz soll in unveränderter Form aufbewahrt werden.

  Empfehlung 6.4 Eine Kodierung von Daten hat stets unabhängig zu erfolgen, d.h., blind für den jeweiligen Status bzw. die Gruppenzugehörigkeit der betreffenden Person.

  Empfehlung 6.5 Plausibilitätskontrollen erfolgen prinzipiell auf der Grundlage des prüfeingegebenen Rohdatensatzes. Eventuell erforderliche Änderungen der Variablenwerte oder die Bildung neuer Variablen sind in jedem Einzelfall schriftlich zu dokumentieren.

  Empfehlung 6.6 Der nach Plausibilitätsprüfung und Datenkorrektur überarbeitete Datensatz ist als Auswertungsdatensatz zu kennzeichnen und unabhängig vom Rohdaten-File zu speichern."

**Referenzen**

1. Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P, Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie (2004), 35, 63–71

**Erkenntnislogische Begründung**

Da Studienbefunde nur dann reliabel und valide sein können, wenn sie auf Daten basieren, die korrekt und zuverlässig erfasst und dokumentiert wurden, sind Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Datenerhebung zu treffen. So sollte u.a. vor Studienbeginn das Vorgehen für die Kontrolle des Rohdatensatzes (Zweiteingabe, Prüfeingabe) sowie den Umgang mit fehlerhaften Daten festgelegt werden.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 166



**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Qualität der erfassten Daten im Rahmen einer Studie hat eine wesentliche Funktion in der wissenschaftsethischen Legitimierung der Studie (s. ausführlicher u.a. PP 9, 13, 18). Allerdings sollte die Datenerfassung nur im Rahmen des Notwendigen erfolgen **(Reduktion)**, und individuelle Bedürfnisse der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sollten respektiert werden (s. PP 11, 25). So ist es zu vermeiden, von den Studienteilnehmenden unnötig Daten zu erheben, einmal, um mit der Datenerhebung verbundene unangenehme Situationen zu vermeiden [1, 328], und zum anderen, um die Privatsphäre nicht unnötig zu strapazieren. Es ist im Interesse des Respekts vor der Autonomie der Teilnehmer und Teilnehmerinnen wünschenswert, dass die Erfassung der Daten zeitlich möglichst nah an der Einholung der Einwilligung für die Datenerfassung geschieht [2, 645]. Nur so lässt sich ein tatsächliches Verstehen der Datenerfassung und damit eine valide informierte Einwilligung erreichen. Die Notwendigkeit einer langen Latenzzeit zwischen Einwilligung zur Datenerfassung und tatsächlicher Datenerfassung sollte begründet werden. In bestimmten Fällen, wie z.B. bei besonders ethisch-sensiblen Daten, sollte die Möglichkeit einer erneuten Einwilligung in Betracht gezogen werden. Ein besonderes Augenmerk gilt der Reichweite der Einwilligung (s. PP 20, 21). Sollte sich der Status der Studienteilnehmenden ändern (z.B. durch Ausschluss aus der Studie) oder sollten die Daten für einen anderen Zweck als den ursprünglich genannten verwendet werden, so erlischt gegebenenfalls die ursprüngliche Einwilligung [3, 679].

**Kommentar:** Wie bereits in PP 27 angemerkt, gibt es eine aktuelle kontroverse ethisch-rechtliche Debatte um eine angemessene Spezifizierung der Reichweite von Datenschutzregelungen insbesondere in der Forschung an und mit menschlichem Gewebe. Der aktuelle ethisch-pragmatische Forschungsstand zu diesen Fragen lässt sich an dieser Stelle nicht angemessen wiedergeben (s. Literaturhinweise in PP 27).

**Referenzen**

1. Weed DL, Keown RE (2008) Epidemiology – Observational Studies on Human Populations. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 325–335. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Flory JH, Wendler D, Ezekiel JE (2008) Empirical Issues in Informed Consent for Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 645–660. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Hodge JG, Gostin LO (2008) ConfidentialityIn: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 673–681. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Entfällt

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 167



### Prüfpunkt 29: Datenhaltung

- Ort, verantwortliche Stelle, Dauer?
- Kodierung, Zugangsrechte, Dekodierung im Notfall?
- Weitere Verwendung der Daten, Datenweitergabe?
- Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept?

**Begriffserläuterungen**

**Verantwortliche Stelle**: „ist jede Person oder Stelle, die personenbezogene Daten für sich selbst erhebt, verarbeitet oder nutzt oder dies durch andere im Auftrag vornehmen lässt" (§ 3 Abs. 7 BDSG).

**Datentreuhänder** sind eigenständige Personen oder Einrichtungen, die zur Absicherung ihrer Treuhänderfunktion sowohl gegenüber der Daten besitzenden Stelle als auch gegenüber dem Forscher personell und räumlich klar getrennt sein müssen (nach Metschke & Wellbrock, Datenschutz in Wissenschaft und Forschung, s. PP 27).

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**
  Artikel 3, Schutz von Prüfungsteilnehmern, Abs. 2: „Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere […] c) […] Das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre und auf den Schutz der ihn betreffenden Daten entsprechend der Richtlinie 95/46/EG gewährleistet werden."
- **Richtlinie 95/46/EG**
  Artikel 6 Abs. 1: „Die Mitgliedstaaten sehen vor, dass personenbezogene Daten a) nach Treu und Glauben und auf rechtmäßige Weise verarbeitet werden; […] d) sachlich richtig und, wenn nötig, auf den neuesten Stand gebracht sind; es sind alle angemessenen Maßnahmen zu treffen, damit im Hinblick auf die Zwecke, für die sie erhoben oder weiterverarbeitet werden, nichtzutreffende oder unvollständige Daten gelöscht oder berichtigt werden; e) nicht länger, als es für die Realisierung der Zwecke, für die sie erhoben oder weiterverarbeitet werden, erforderlich ist, in einer Form aufbewahrt werden, die die Identifizierung der betroffenen Personen ermöglicht. Die Mitgliedstaaten sehen geeignete Garantien für personenbezogene Daten vor, die über die vorgenannte Dauer hinaus für historische, statistische oder wissenschaftliche Zwecke aufbewahrt werden."
  Artikel 6 Abs. 2: „Der für die Verarbeitung Verantwortliche hat für die Einhaltung des Absatzes 1 zu sorgen."
- **AMG**
  § 40 Abs. 2a Nr. 1 und Nr. 4 (s. hierzu PP 27)
- **GCP-Verordnung**
  § 13 Abs. 10: „Der Sponsor stellt sicher, dass die wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen nach der Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 168



- **MPG**
  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat […] und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Gesundheitsdaten und mit der Einsichtnahme zu Prüfungszwecken durch Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Behörde einverstanden ist."
- **MPKP-Verordnung**
  § 10 Abs. 5: „Während des gesamten Verlaufes der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung sind von allen beteiligten Personen probandenbezogene Daten streng vertraulich zu behandeln. Alle probandenbezogenen Daten müssen gegen unautorisierten Zugang geschützt werden. Hierfür sowie für eine sorgfältige und vertrauliche Handhabung aller im Rahmen einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung anfallenden Daten treffen Sponsor und Prüfer alle erforderlichen Maßnahmen."
  § 10 Abs. 7: „Der Sponsor hat dafür Sorge zu tragen, dass die Prüfbögen für die zuständigen Behörden zehn Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung bereitgehalten werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt."
- **BDSG**
  § 4 Abs. 1, Abs. 3 (s. hierzu PP 27)
  § 40 Abs. 1 (s. hierzu PP 27)
  § 40 Abs. 2: „Die personenbezogenen Daten sind zu anonymisieren, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Bis dahin sind die Merkmale gesondert zu speichern, mit denen Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmbaren Person zugeordnet werden können. Sie dürfen mit den Einzelangaben nur zusammengeführt werden, soweit der Forschungszweck dies erfordert."
- **Landesdatenschutzgesetze**
  Jedes Bundesland hat ein eigenes Landesdatenschutzgesetz, das für die Organe der Rechtspflege, die sonstigen öffentlich-rechtlich organisierten Einrichtungen eines Landes, die kommunalen Gebietskörperschaften und sonstige der Aufsicht des Landes unterstehenden juristischen Personen des öffentlichen Rechts Gültigkeit besitzt. Die jeweiligen landesrechtlichen Vorschriften sind zu beachten.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Operational Guidelines für Ethics Committees that review biomedical research** (WHO 2000, deutsche Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen)
  6.2 Elemente der Begutachtung: „[…] 6.2.4 Schutz der Privatsphäre der Studienteilnehmer 6.2.4.1 eine Beschreibung der Personen, die Zugang zu persönlichen Daten der Studienteilnehmer haben werden, einschließlich medizinischer Aufzeichnungen und biologischer Proben; 6.2.4.2 die Maßnahmen, die zur Sicherstellung der Vertraulichkeit und Sicherheit persönlicher Informationen über die Studienteilnehmer getroffen sind; […]"

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 169



- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 36. Information about how the code, if any, for the subjects' identity is established, where it will be kept and when, how and by whom it can be broken in the event of an emergency. 37. Any foreseen further uses of personal data or biological materials".

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Epidemiologie und Datenschutz** (DAE 1998, Konsenspapier Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie DAE & Arbeitskreis Wissenschaft der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder)
  3.3 Weitergabe anonymisierter Daten: „Problem: In einem Forschungsvorhaben erweist es sich als sinnvoll, anonymisierte Daten aus mehreren Studien zu poolen, d.h. zusammenzuführen und gemeinsam statistisch auszuwerten, weil sich für viele Fragestellungen nur dadurch ausreichend große Fallzahlen erreichen lassen. Auch eine Weitergabe von anonymisierten Daten in Form von Public Use Files kann sinnvoll sein, um die Daten anderen Wissenschaftlern für ihre Forschung zugänglich zu machen. Lösungsansätze: Grundsätzlich können anonymisierte Daten ohne rechtliche Beschränkungen weitergegeben werden. Es muss allerdings im Einzelfall geprüft werden, ob es sich tatsächlich um anonymisierte Daten handelt und ob die Daten auch nach der Zusammenführung mit den Daten aus den anderen Studien noch als anonymisiert qualifiziert werden können. Eine Zusammenführung anonymisierter Daten aus mehreren Studien führt häufig dazu, dass eine Deanonymisierung der Daten noch schwieriger wird. Im Einzelfall kann es jedoch durchaus auch die Konstellation geben, dass anonymisierte Daten durch ihre Zusammenführung mit Daten aus anderen Studien leichter deanonymisiert werden können und dann u.U. als personenbezogen qualifiziert werden müssen. In diesem Fall sind die datenschutzrechtlichen Regelungen zu beachten. Eine Übermittlung personenbezogener Daten ist nicht in jedem Fall ausgeschlossen."
- **Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis** (DFG 1998)
  Recommendation 7: „Primary data as the basis for publications shall be securely stored for ten years in a durable form in the institution of their origin."

**Erkenntnislogische Begründung**

**Anmerkung:** Die Möglichkeit der Nutzung erhobener Daten (z.B. als Public use file, Scientific use file) durch weitere Forschergruppen ist für die Forschungsgemeinde wichtig, da sie die Transparenz erhöht und die Auswertung von Forschungsergebnissen optimiert.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Bei der Nutzung und Speicherung persönlicher Daten der Studienteilnehmenden stehen der Respekt vor dem Studienteilnehmer bzw. der -teilnehmerin und der Schutz vor unerwünschten Konsequenzen der Preisgabe persönlicher Informationen im Vordergrund (s.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 170



auch PP 27, 28). Die Datenhaltung im Zusammenhang mit Studien steht im Spannungsverhältnis zwischen möglichst hoch qualitativer Forschung auf der einen und dem Recht auf Privatsphäre und informationelle Selbstbestimmung auf der anderen Seite. Es ist für die Forschung wünschenswert, dass Daten einer möglichst großen Zahl von Forschenden zur Verfügung stehen (im Interesse einer breiten Validierung, Nutzung und der Vermeidung von Redundanz), zum anderen gilt aber auch in der Forschung das Prinzip der Datensparsamkeit.

**Kommentar:** Daraus ergeben sich verschiedene Anschlussfragen hinsichtlich einer angemessenen Verwaltung und Weitergabe von Daten. Generell sollte sich auch die Datenhaltung und -weitergabe an der informierten Einwilligung orientieren, die durch den Studienteilnehmenden erteilt wurde [1, 399]. Bei einer Weitergabe oder Nutzung der Daten über den ursprünglichen Zweck hinaus ist die erneute Einwilligung (Re-consent) begrüßenswert [2], aber nicht unumstritten [überblicksartig: 3].

Dem Schutz der Privatsphäre von Studienteilnehmenden kann u.a. durch eine Pseudonymisierung oder Anonymisierung der Informationen Rechnung getragen werden. Auch bei Pseudonymisierung bzw. Anonymisierung stehen den Forschenden ja wichtige Informationen wie Alter, Geschlecht aber auch Charakteristika zu Lebensgewohnheiten und krankheitsspezifischen Aspekte zur Verfügung, allerdings ohne Verbindung zu Name und Adresse. Die Verwendung pseudonymisierter bzw. anonymisierter Daten schmälert somit nicht den möglichen Nutzen der Forschung für die Allgemeinheit. In einem klinischen Notfall sollte der Personenbezug pseudonymisierter Daten möglichst zügig wiederhergestellt werden können, um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen [4].

**Kommentar**: Im Rahmen moderner Datenverarbeitung stellt die Verknüpfung verschiedenster Datenbanken ein erhebliches (wünschenswertes) Potenzial für die Forschung dar [4]. Hierbei ergeben sich aber erneut Abwägungsentscheidungen hinsichtlich der Privatsphäre des Probanden/Probandin bzw. Patienten/Patientin und der Reichweite/Wirksamkeit von Einwilligungen [5, 674].

Sowohl Familienmitglieder des Studienteilnehmenden als auch andere Dritte können durch die Datenerhebung und -haltung tangiert werden. Der Respekt vor Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern erstreckt sich auch auf diese Dritten und sollte Beachtung finden, insbesondere wenn Informationen aus Krankenakten in die Datenhaltung mit einbezogen werden. Der Probanden-/Patientenschutz beinhaltet in diesem Fall auch die Abwendung möglicher Risiken durch die Weitergabe oder Offenlegung von Informationen, z.B. Versicherern oder Arbeitgebern gegenüber [6, 307; 7].

**Referenzen**

1. Miller FG (2008) Recruiting Research Participants. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 397–403. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Helgesson, G, Swartling U, Views on data use, confidentiality and consent in a predictive screening involving children. J Med Ethics (2008), 34, 206–209
3. Resnik DB, Re-consenting human subjects: ethical, legal and practical issues. J Med Ethics (2009), 35, 656–657

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 171



4. Eriksson S, Helgesson G, Potential harms, anonymization, and the right to withdraw consent to biobank research. Eur J Human Genet (2005), 13,1071–1076.
5. Hodge JG, Gostin LO (2008) Confidentiality. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 673–681. Oxford University Press, Oxford, New York
6. Juengst ET, Goldenberg A (2008) Genetic Diagnostic, Pedigree, and Screening Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 298-314. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Hoppe N (2010) Risky business: re-evaluating participant risk in biobanking. In: Lenk et al. (Ed) Human Tissue Research, 35–44. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**
Entfällt

## Prüfpunkt 30: Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit)

- Vorgesehen, angemessen?
- Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees?
- behördliche Überwachung (Inspektion)?

**Begriffserläuterungen**
**Monitoring:** „Die Überwachung des Fortgangs der klinischen Studie sowie die Sicherstellung, dass diese gemäß Protokoll, Standardarbeitsanweisungen (SOPs), Guter Klinischer Praxis sowie geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird." (nach ICH-E6 1996, 1.38)
**Standard Operating Procedures (SOPs, Standardarbeitsanweisung):** „Detaillierte, schriftliche Anweisung(en), um die einheitliche Durchführung einer bestimmten Tätigkeit sicherzustellen." (nach ICH-E6 1.55)
**Audit:** „Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Studie in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente zur Feststellung, ob die überprüften studienbezogenen Aktivitäten gemäß Protokoll, den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) des Sponsors, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurden und ob die Daten gemäß diesen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden." (nach ICH-E6 1996, 1.6)
**Datenüberwachungskomitees:** Definition siehe PP 7.
**Inspektion:** „Inspektion ist die von der zuständigen Behörde oder Bundesoberbehörde durchgeführte Überprüfung von Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Unterlagen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und sonstigen nach Beurteilung der Behörde relevanten Ressourcen, die sich in der Prüfstelle, den Einrichtungen des Sponsors oder des Auftragsforschungsinstituts, den Laboratorien, den Herstellungsstätten von Prüfpräparaten oder in sonstigen Einrichtungen befinden. Sie dient dem Ziel, die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu überprüfen." (§ 3 Nr. 5 GCP-V)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 172



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2001/20/EG**

  Artikel 15, Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis und der guten Herstellungspraxis, Abs. 1: „Zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur guten klinischen Praxis und zur guten Herstellungspraxis benennen die Mitgliedstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle bzw. den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparats, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder in den Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen. Für die Inspektionen sorgt die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats, die die Agentur darüber informiert."

  Artikel 15 Abs. 2: „Im Anschluss an die Inspektion wird ein Inspektionsbericht erstellt. Dieser Bericht muss dem Sponsor zur Verfügung stehen, wobei jedoch der Schutz vertraulicher Aspekte sichergestellt sein muss. Auf einen mit Gründen versehenen Antrag kann er den übrigen Mitgliedstaaten, der Ethik-Kommission und der Agentur zur Verfügung gestellt werden."

- **GCP-Verordnung**

  § 15 Abs. 1: „Inspektionen im Rahmen der Überwachung laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen werden nach § 64 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes durch die zuständige Behörde durchgeführt. Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den Unterlagen nach § 7 oder § 10 oder mit den Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes werden durch die zuständige Bundesoberbehörde durchgeführt."

  § 15 Abs. 2: „Die Inspektionen erfolgen im Namen der Europäischen Gemeinschaft. Ihre Ergebnisse werden von den anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union anerkannt."

  § 15 Abs. 6: „Die von der zuständigen Behörde durchgeführte Inspektion ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren und nach einem im Voraus festgelegten Plan durchzuführen."

  § 15 Abs. 7: „Über das Ergebnis der Inspektion ist zeitnah ein Inspektionsbericht anzufertigen, in dem alle wesentlichen Feststellungen der Inspektion, insbesondere Mängel und Beanstandungen aufzunehmen sind. Im Fall einer Inspektion nach § 64 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes sind im Inspektionsbericht zusätzlich Anordnungen zur Abstellung der festgestellten Mängel und Beanstandungen aufzunehmen. Der von der zuständigen Behörde erstellte Inspektionsbericht wird der inspizierten Einrichtung und dem Sponsor mit der Aufforderung zur Abstellung der Mängel und Beanstandungen übermittelt, wobei der Schutz vertraulicher Angaben sicherzustellen ist. […] Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlichen Prüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, wird der Inspektionsbericht der für diesen Prüfer zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen klinischen Prüfungen auch der federführenden Ethik-Kommission, zur Verfügung gestellt. Auf begründetes Ersuchen wird der Inspektionsbericht auch der Europäischen Arzneimittel-Agentur und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Verfügung gestellt. Die Bewertung der vom Sponsor übermittelten Antwort zur Abstellung der Mängel

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 173



und Beanstandungen obliegt der zuständigen Behörde nach einem festgelegten Verfahren."

- **MPKP-Verordnung**
  § 10 Abs. 3: „Der Sponsor hat durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass die Einhaltung des klinischen Prüf- oder Evaluierungsplans durch alle an der Prüfung Beteiligten regelmäßig und systematisch überprüft wird. Er kann dafür eine von der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung unabhängige Person, Stelle oder Organisationseinheit beauftragen, die die entsprechenden Überprüfungen und Bewertungen vornimmt. Über Bewertungen und Überprüfungen sind Aufzeichnungen anzufertigen."
  § 10 Abs. 4: „Prüfstellen, Einrichtungen einschließlich Laboratorien sowie jede Art von Daten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung sind für die Beauftragten nach Absatz 3 zugänglich zu machen."
  § 11 Abs. 1: „Die zuständige Behörde überwacht in angemessenem Umfang unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risiken bei Sponsoren, Prüfern, Prüfstellen, Herstellern oder Produzenten und anderen Beteiligten, ob die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung in Übereinstimmung mit dem Prüf- oder Evaluierungsplan sowie den medizinprodukterechtlichen Vorschriften durchgeführt wird."
  § 11 Abs. 2: „Bei festgestellten Mängeln trifft die zuständige Behörde alle erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit von Probanden, Anwendern und Dritten vor Gefahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guide for Research Ethics Committee members** (Europarat, CDBI 2011)
  6.C Information to be provided to and examined by the REC: „[…] Arrangements to monitor, evaluate, and react to contingencies that may have consequences for the present or future health of research participants and/or other persons affected by the research or its results."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 39. Plans for monitoring the continuing safety of drugs or other interventions administered for purposes of the study or trial and, if appropriate, the appointment for this purpose of an independent data-monitoring (data and safety monitoring) committee."
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  5.18 Monitoring: „5.18.1 Purpose: The purposes of trial monitoring are to verify that: a) The rights and well-being of human subjects are protected. b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents. c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendments, with GCP and with the applicable regulatory requirements. […]"
  5.18.3 Extent and Nature of Monitoring: „The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 174



blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **DFG/BMBF Programm Klinische Studien – Leitfaden für die Antragsstellung** (29.06.2010)
  6.1 Quality Assurance/Monitoring: „What are the proposed measures for quality assurance? Which institution will perform the monitoring? Which SOPs will be utilized? Describe and justify the monitoring strategy (percentage of source data verification, number of monitor visits per trialsite)."

**Erkenntnislogische Begründung**

Sorgfältiges Monitoring der Studiendurchführung hilft ebenso wie externe Qualitätskontrollen, die Studienqualität zu sichern: Eine genaue, vollständige und nachvollziehbare Datenerfassung und -dokumentation sowie die Befolgung des Studienplans sind Voraussetzung für die Bereitstellung qualitativ hochwertiger Studiendaten.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Kontrolle der Studiendurchführung zielt zum einen auf eine Minimierung der Schadenrisiken und damit auf den **Schutz der Rechte** der *Studienteilnehmenden*. Die zweite zentrale Rationale für ein Studienmonitoring besteht in der Sicherstellung der wissenschaftlichen Validität der Studie und somit in der **Optimierung des sozialen Wertes** der *Studie*. Der Studientyp, die Phase, in der sich die Studie befindet, das Studiendesign (verblindet/unverblindet), das Risikoprofil der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen sowie die Anzahl beteiligter Studienzentren (Multicenter-Studie) spielen jeweils eine Rolle in der Entscheidung für oder gegen die Einsetzung eines Data and Safety Monitoring Board (DSMB) [1, 569; 2, 251]. Aufgrund des Verbrauchs von finanziellen und personellen Ressourcen sollte nicht nur die Entscheidung gegen, sondern auch die Entscheidung für die Einrichtung eines DSMB der Ethik-Kommission gegenüber begründet werden [1, 570]. Um die bestmögliche Sicherheit und somit den Respekt vor dem individuellen Studienteilnehmenden zu gewährleisten, kann es notwendig werden, dass das DSMB die Schwelle für einen Studienabbruch aufgrund von Schadenrisiken niedriger einstellt als für den Studienabbruch aufgrund von frühzeitig erkennbaren Nutzenchancen ([1, 571]; s. auch PP 19).

**Kommentar:** Die Teilnahme an Studien mit einem intensiven Monitoring stellt für manche Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen darüber hinaus eine legitime Gelegenheit dar, ihren Gesundheitszustand besser überwachen zu lassen [3, 433] (Stichwort: Inclusion benefit [4]). Bislang fehlen klare Vorgaben, inwieweit (insbesondere in Ländern mit feh-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 175



lender oder unzureichender Krankenversicherung) eine eventuell durch das Monitoring induzierte und die Studie begleitende gesundheitliche Versorgung von Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen nach Beendigung der Studie fortgeführt werden muss (s. PP 25).

**Referenzen**

1. Friedman LM, Schron EB (2008) Data and Safety Monitoring Boards. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 569–576. Oxford University Press, Oxford, New York
2. Joffe S, Truog RD (2008) Equipoise and Randomization. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 245–260. Oxford University Press, Oxford, New York
3. Levine C (2008) Research Involving Economically Disadvantaged Participants. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 431–436. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Lantos JD, The „inclusion benefit" in clinical trials. J Pediatr (1999), 134, 130–131

**Praktische Hinweise**

Die Projektgruppe ADAMON (Leitung Dr. O. Brosteanu, Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig) entwickelte eine Handlungsempfehlung zum risikoadaptierten Monitoring in nicht kommerziellen, prospektiven, interventionellen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder sonstigen nicht pharmakologischen Therapieverfahren. Mit Hilfe eines Formulars kann der benötigte Umfang an Monitoring vor Ort für eine klinische Studie abgeschätzt werden. (www.adamon.de, unter LINK downloads).

Siehe auch Hinweise unter PP 7.

## Prüfpunkt 31: Dokumentationsbögen

◢ Vorgesehen, vorgelegt, angemessen?

**Begriffserläuterungen**

**Dokumentationsbogen** (Fallberichtformular, Case Report Form, CRF): „Ein geschriebenes, ein auf einem optischen Datenträger oder ein elektronisch gespeichertes Dokument, in dem alle gemäß Prüfplan erforderlichen Informationen dokumentiert werden, die dem Sponsor zu jedem Prüfungsteilnehmer zu berichten sind." (nach ICH-E6 1.11)

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 176



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 21. Samples of the standardized case-report forms to be used, […]"
- **Biostatistical Methodology in Clinical Trials – Note for Guidance** (CPMP III/3630/92-EN, 1993)
  9. The Case Report Form: „The form and the content of the case report forms (CRFs) must be in full accordance with the protocol and must be established in advance of the conduct of the study. Case report forms should only include relevant items which will be evaluated in the final report. Data fields should be designed so that „missing values" can be distinguished from „value zero" or „characteristic absent". Verbal scales should be exhaustive and overlapping categories should be avoided so that unambiguous answers are obtained. It is generally more appropriate to document the absolute value on a rating scale rather than changes from a baseline. If changes *are* documented, then the time point to which the change is related should be made clear and unambiguous. The CRF should be filled out during the course of the trial and the dates to which the data apply and on which the form was completed should be noted. Subsequent additions or amendments to the form should be avoided, except as a means of correcting errors identified before analysis during a planned process of monitoring or quality control, in which case the changes should be properly documented, signed and dated."
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences: „During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts […] 8.2.2 Signed protocol and amendments, if any, and sample case report form (CRF)."
- **Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research** (WHO 2000; deutsche Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen)
  5.3 Dokumentation: „Jegliche Dokumentation, welche für eine gründliche und vollständige Begutachtung der ethischen Aspekte eines beabsichtigten Forschungsprojektes erforderlich ist, soll vom Antragsteller eingereicht werden. Dies kann beinhalten, ist aber nicht begrenzt auf […] 5.3.5 Fall-Bericht-Formulare (case report forms CRFs), […]"

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

Keine identifiziert.

**Erkenntnislogische Begründung**

Dokumentationsbögen dienen zur Sicherung der Datenqualität (vgl. PP 28).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 177



**Ethisch-pragmatische Begründung:**
Zu den ethisch-pragmatischen Begründungen für den Datenschutz und die Herausforderungen in der Datenhaltung siehe PP 27–29. Eine Grundbedingung für die angemessene Übertragung der ethisch-rechtlichen Vorgaben zum Probanden-/Patientenschutz in die Praxis ist die sorgfältige Kontrolle der Dokumentationspflichten [1, 629]. Darüber hinaus können durch die Überprüfung der Dokumentationsbögen (bzw. der Entwürfe) die zu erwartende wissenschaftliche Qualität der Studie eingeschätzt und die datenschutzrelevanten Aspekte adäquat bewertet werden (s. auch PP 9, 13).

**Referenzen**
1. Capron AM (2008) Legal and Regulatory Standards of Informed Consent in Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 613–632. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**
In Prüfarztkursen, die dem Curriculum des KKS-Netzwerkes folgen, wird in die Dokumentation von Studiendaten eingeführt. Dabei werden auch die Erstellung von Erhebungsbögen und der Umgang mit dabei auftretenden Problemen behandelt.
Das KKS der Berliner Charite (www.kks.charite.de) führt im Text: GCP für Prüfärzte (Prüfer) einer klinischen Prüfung nach dem AMG unter dem Stichwort Aufzeichnung und Berichte wie folgt aus: „Der Prüfer muss die Genauigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der (im CRF) erhobenen Studiendaten gewährleisten. Die dokumentierten Daten müssen den Originaldaten (wenn gegeben) entsprechen. Änderungen und Korrekturen an den Prüfbögen (CRFs) sollten mit Datum, Initialen und (falls erforderlich) mit Erklärung versehen sein und dürfen den Originaleintrag nicht verdecken. Dies gilt für schriftliche sowie elektronische Dokumentation. Alle Prüfbögen müssen 10 Jahre aufbewahrt werden. Alle Studiendaten müssen vertraulich behandelt werden. Bei sämtlichen Aufzeichnungen und Berichten hält der Prüfer den Datenschutz ein.“ [1]

**Referenzen**
1. Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charité (KKS Charité), GCP für Prüfärzte (Prüfer) einer klinischen Prüfung nach dem AMG. http://www.kks.charite.de/Deutsch/Informationen/Texte_Regularien/GCP/PA_lang_KKS_040907.pdf (17.04.2012)

## Prüfpunkt 32: Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen

- Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert, angemessen?
- Information des Sponsors/Finanziers, der Ethik-Kommission, der Behörden?
- Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 178



**Begriffserläuterungen**

**Unerwünschtes Ereignis** (adverse event, AE): „ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht." (§ 3 Abs. 6 GCP-V)

**Nebenwirkung** (adverse reaction, AR): „ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung" (§ 3 Abs. 7 GCP-V)

**Unerwartete Nebenwirkung** (unexpected adverse reaction, UAR): „ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt." (§ 3 Abs. 9 GCP-V)

**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende Nebenwirkung** (serious adverse event, SAE/serious adverse reaction, SAR): „ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat." (§ 3 Abs. 8 GCP-V)

**SUSAR** (suspected unexpected serious adverse reaction): entsprechend § 13 Abs. 2 und 3 GCP-V stellen SUSARs **Verdachtsfälle** von unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen dar, wobei sich der Begriff Nebenwirkung auf ein Prüfpräparat bezieht.

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

◢ **Richtlinie 2001/20/EG**

Artikel 16, Berichte über unerwünschte Ereignisse, Abs. 1: „Der Prüfer erstattet dem Sponsor unverzüglich Bericht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss. Auf die unverzügliche Berichterstattung folgen ausführliche schriftliche Berichte. Bei der unverzüglichen Berichterstattung und in den Folgeberichten sind die Prüfungsteilnehmer mit einer Codenummer zu benennen."

Artikel 16 Abs. 2: „Unerwünschte Ereignisse und/oder Laboranomalien, die im Prüfplan für die Unbedenklichkeitsbewertungen als entscheidend bezeichnet werden, sind dem Sponsor gemäß den Berichterstattungsanforderungen innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen mitzuteilen."

Artikel 16 Abs. 3: „Im Falle des festgestellten Todes eines Prüfungsteilnehmers übermittelt der Prüfer dem Sponsor und der Ethik-Kommission alle zusätzlich geforderten Auskünfte."

Artikel 16 Abs. 4: „Der Sponsor führt ausführlich Buch über alle unerwünschten Ereignisse, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden. Diese Aufzeichnungen werden den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Antrag vorgelegt."

Artikel 17, Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, Abs. 1: „a) Der Sponsor sorgt dafür, dass alle wichtigen Informationen über mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu einem Todesfall geführt haben bzw. führen können, aufgezeichnet und den zuständigen Behörden aller betreffenden Mitgliedstaaten sowie der Ethik-Kommission so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen sieben Tagen, nachdem der Sponsor von dem betreffenden Fall Kenntnis erhalten hat,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 179



mitgeteilt werden und dass anschließend innerhalb einer erneuten Frist von acht Tagen entsprechende Auskünfte über die weiteren Maßnahmen übermittelt werden. b) Alle anderen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen werden den betreffenden zuständigen Behörden sowie der betreffenden Ethik-Kommission so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen 15 Tagen von dem Zeitpunkt an gerechnet, zu dem der Sponsor zuerst davon Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt. c) Jeder Mitgliedstaat sorgt dafür, dass alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparats, die ihm zur Kenntnis gebracht worden sind, aufgezeichnet werden. d) Der Sponsor unterrichtet hierüber auch die übrigen Prüfer."

Artikel 17 Abs. 2: „Einmal jährlich während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung legt der Sponsor den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, und der Ethik-Kommission eine Liste mit allen mutmaßlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen vor, die während der gesamten Prüfungsdauer aufgetreten sind, sowie einen Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer."

Artikel 17 Abs. 3: „a) Jeder Mitgliedstaat trägt dafür Sorge, dass alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparats, die ihm zur Kenntnis gebracht wurden, unverzüglich in eine europäische Datenbank eingegeben werden, auf die entsprechend Artikel 11 Absatz 1 nur die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission Zugriff haben. b) Die vom Sponsor mitgeteilte Information wird von der Agentur den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt."

- **AMG**

  § 40 Abs. 2a: „Die betroffene Person ist über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten zu informieren. Sie ist insbesondere darüber zu informieren, dass 1. die erhobenen Daten soweit erforderlich […] d) im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels pseudonymisiert an den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden."

- **GCP-Verordnung**

  § 12 Abs. 4: „Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren."

  § 12 Abs. 5: „Über unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, unterrichtet der Prüfer den Sponsor innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen. Absatz 1 Satz 2 gilt entsprechend."

  § 12 Abs. 6: „Im Fall des Todes einer betroffenen Person übermittelt der Prüfer der zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen Studien auch der beteiligten Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie dem Sponsor alle für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen zusätzlichen Auskünfte. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 180



§ 12 Abs. 7: „Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, hat der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu unterrichten."
§ 13 Abs. 1: „Der Sponsor hat alle ihm von den Prüfern mitgeteilten unerwünschten Ereignisse ausführlich zu dokumentieren. Diese Aufzeichnungen werden der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] auf Anforderung übermittelt. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren."
§ 13 Abs. 2: „Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Ethik-Kommission, die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu unterrichten. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren."
§ 13 Abs. 3: „Der Sponsor hat bei jedem ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von sieben Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] sowie den an der Prüfung beteiligten Prüfern alle für die Bewertung wichtigen Informationen und innerhalb von höchstens acht weiteren Tagen die weiteren relevanten Informationen zu übermitteln. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren."
§ 13 Abs. 4: „Der Sponsor unterrichtet unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert. Hierzu gehören insbesondere 1. Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang, 2. eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird, 3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat, 4. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können."
§ 13 Abs. 5: „Sofern Maßnahmen nach § 11 ergriffen werden, unterrichtet der Sponsor unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Behörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] über diese sowie die sie auslösenden Umstände."
§ 13 Abs. 6: „Der Sponsor hat der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union […] während der Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 181



Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen."

- **MPG**

  § 20 Abs. 1: „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange […] 2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat […] und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Gesundheitsdaten und mit der Einsichtnahme zu Prüfungszwecken durch Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Behörde einverstanden ist."

- **MPS-Verordnung**

  § 3 Abs. 1: „Der Verantwortliche nach § 5 des Medizinproduktegesetzes hat Vorkommnisse, die in Deutschland aufgetreten sind, sowie in Deutschland durchgeführte Rückrufe der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. In anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum aufgetretene Vorkommnisse und durchgeführte Rückrufe hat er den dort zuständigen Behörden zu melden. Rückrufe, die auf Grund von Vorkommnissen, die außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums aufgetreten sind, auch im Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt werden, sind meldepflichtig. Die Meldung derartiger korrektiver Maßnahmen, einschließlich des zugrunde liegenden Vorkommnisses, hat an die zuständige Bundesoberbehörde zu erfolgen, wenn der Verantwortliche nach § 5 des Medizinproduktegesetzes seinen Sitz in Deutschland hat."

  § 3 Abs. 2: „Wer Medizinprodukte beruflich oder gewerblich betreibt oder anwendet, hat dabei aufgetretene Vorkommnisse der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Satz 1 gilt entsprechend für Ärzte und Zahnärzte, denen im Rahmen der Diagnostik oder Behandlung von mit Medizinprodukten versorgten Patienten Vorkommnisse bekannt werden."

  § 3 Abs. 3: „Wer, ohne Verantwortlicher nach § 5 des Medizinproduktegesetzes zu sein, beruflich oder gewerblich oder in Erfüllung gesetzlicher Aufgaben oder Verpflichtungen Medizinprodukte zur Eigenanwendung durch Patienten oder andere Laien an den Endanwender abgibt, hat ihm mitgeteilte Vorkommnisse der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. In allen anderen Fällen informieren Vertreiber und Händler den Verantwortlichen nach § 5 des Medizinproduktegesetzes über ihnen mitgeteilte Vorkommnisse."

  § 3 Abs. 4: „Die Verpflichtungen nach den Absätzen 2 und 3 gelten für Angehörige der Heilberufe als erfüllt, soweit Meldungen an Kommissionen oder andere Einrichtungen der Heilberufe, die im Rahmen ihrer Aufgaben Risiken von Medizinprodukten erfassen, erfolgen und dort eine unverzügliche Weiterleitung an die zuständige Bundesoberbehörde sichergestellt ist."

  § 3 Abs. 5: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind vom Sponsor und vom Prüfer oder Hauptprüfer der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Wird die klinische Prüfung auch in anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt, hat der Sponsor den dort zuständigen Behörden ebenfalls Meldung zu erstatten. Wird eine klinische Prüfung oder eine Leistungsbewertungsprüfung auch in Deutschland durchgeführt, hat der Sponsor der zuständigen Bundesoberbehörde auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse außerhalb von Deutschland zu melden."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 182



**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT3)** (EU 2011)
  94.: „For fatal and life-threatening SUSARs the sponsor should report at least the minimum information as soon as possible and in any case no later than seven days after being made aware of the case. […]
  97.: „The minimum information includes, at least, all of the following: valid EudraCT number (where applicable), sponsor study number, one identifiable coded subject, one identifiable reporter, one SUSAR, one suspect IMP (including active substance name-code)), a causality assessment."
- **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  Appendix 1 – Items to be included in a protocol: „[…] 23. Methods of recording and reporting adverse events or reactions, and provisions for dealing with complications."
- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6, 1996)
  6. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s): „The contents of a trial protocol should generally include the following topics […] 6.8 Assessment of Safety 6.8.1 Specification of safety parameters. 6.8.2 The methods and timing for assessing, recording, and analysing safety parameters. 6.8.3 Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses. 6.8.4 The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events."
- **Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting** (ICH-E2A, 1995)
  Attachment 1 – Key data elements for inclusion in expedited reports of serious adverse drug reactions: „The following list of items has its foundation in several established precedents, including those of CIOMS-I, the WHO International Drug Monitoring Centre, and various regulatory authority forms and guidelines. Some items may not be relevant depending on the circumstances. The minimum information required for expedited reporting purposes is: an identifiable patient, the name of a suspect medicinal product, an identifiable reporting source, and an event or outcome that can be identified as serious and unexpected and for which, in clinical investigation cases, there is a reasonable suspected causal relationship. Attempts should be made to obtain follow-up information on as many other listed items pertinent to the case."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

Keine identifiziert.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 183



**Erkenntnislogische Begründung**

Das Verfahren zur Feststellung unerwünschter Ereignisse, Handlungsanweisungen bei ihrem Auftreten und Anweisungen für Handhabung und Verarbeitung von Aufzeichnungen über unerwünschte Wirkungen sind explizit zu benennen. Auf diese Weise wird zum einen die Validität der Schadensbeurteilung gestärkt, zum anderen arbeitet man dem Reporting bias (z.B. durch Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse) entgegen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Zum Schutz der Teilnehmer und Teilnehmerinnen und aus Gründen des Respekts vor der Autonomie der Studienteilnehmenden ist es unabdingbar, dass im Rahmen einer Studie adäquat mit unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen (adverse events, AE) umgegangen wird (s. auch PP 19, 23, 25, 30). Bereits während der Studienplanung sind mögliche AE oder angemessene Abbruchkriterien (PP 19) zu bestimmen. Die Minimierung von Risiken sollte auch Einfluss auf die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern nehmen, ohne dabei die Studienteilnahme von bestimmten Personengruppen (z.B. schwangere Frauen) unmöglich zu machen (PP 11, 22). Besondere Herausforderungen ergeben sich bei der ausführlichen und dennoch auf das Individuum zugeschnittenen Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen im Rahmen der informierten Zustimmung (PP 20, 21). Zu den Herausforderungen der Evaluation von unerwünschten Ereignissen während des Verlaufs der Studie siehe PP 30.

Während der Durchführung der Studie gilt es darüber hinaus, Bedingungen zu schaffen, unter denen der Schutz und Respekt vor den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen gewährleistet wird. So kann u.a. ihre Sicherheit nur dann effektiv gewährleistet werden, wenn die Kompetenzen und Verantwortlichkeiten für Notfälle klar zugeordnet sind [1, 277]. Durch die Überwachung der Dokumentation von und Reaktion auf AE – durch die Ethik-Kommission oder durch ein Data and Safety Monitoring Board (DSMB), vergleiche auch PP 30, – wird weiterhin zur Risikominimierung und zum Probanden-/Patientenschutz beigetragen.

Entsprechende Berichte über AE müssen vollständig und wahrheitsgemäß veröffentlicht werden (s. PP 34), um die Planung und Begutachtung von vergleichbaren Studien zu optimieren bzw. die Dopplung von risikoreichen Forschungsvorhaben zu vermeiden.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Grady C (2008) Four Paradigms of Clinical Research and Clinical Oversight. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 222–230. Oxford University Press, Oxford, New York

**Praktische Hinweise**

Zum Vorgehen bei der Meldung von SUSARs (Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen) bei der Ethik-Kommission sowie zur Abgrenzung von SUSAR-Berichten und Spontanmitteilungen hat der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen auf seiner Jahrestagung 2005 und 2010 in zwei Beschlüssen Empfehlungen formuliert. Sie sind auf der Website des Arbeitskreises unter http://ak-med-ethik-komm.de/beschluesse.html (06.02.2011) abrufbar.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 184



### Prüfpunkt 33: Auswertung

- Auswertungskollektive definiert?
- Vorgehen, Analyseplan beschrieben, angemessen?
  (Intention-to-treat-Analyse, Per-Protokoll-Analyse, Umgang mit fehlenden Daten)
- Zwischenauswertungen vorgesehen, begründet?
- Effektmaße, statistische Verfahren?
- Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen
  (Alter, Geschlecht, soziale Schicht…?)
- Qualitätskontrollen?

**Begriffserläuterungen**

**Intention-to-treat-Analyse**: „Analysetechnik, bei der die Studienteilnehmer/-innen nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben, oder ob sie in die alternative Behandlungsgruppe übergewechselt sind." (ebm Glossar des Deutschen Netzwerks evidenzbasierte Medizin, Version 2006)

**Per-Protokoll-Analyse**: „Auswertungsmethode für (randomisierte kontrollierte) Interventionsstudien. Die Ergebnisse der Studienteilnehmer werden nur dann in der Auswertung berücksichtigt, wenn die Behandlungen (Verum- oder Kontrollbehandlung) protokollgemäß durchgeführt wurden. Die Per-Protocol Analyse erlaubt die Abschätzung des Wirkungspotentials einer Behandlungsform unter optimalen Bedingungen. Nachteil der Per-Protocol Analyse ist, dass das Randomisierungsschema durchbrochen wird. Damit ist die Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen nicht mehr gegeben und es besteht die Möglichkeit systematisch verzerrter Ergebnisse." (ebm Glossar des Deutschen Netzwerks evidenzbasierte Medizin, Version 2006)

**Sensitivitätsanalyse**: „Analyseverfahren, das feststellt, wie stabil sich eine Modellrechnung oder eine Meta-Analyse gegenüber Schwankungen der Eingangsparameter oder Veränderungen in der Berechnungsmethodik verhält. In gesundheitsökonomischen Modellrechnungen werden in einer Sensitivitätsanalyse mögliche Unterschiede in den Eingangsparametern (leichter versus schwerer Krankheitsschweregrade, gute versus schlechte Compliance, großer versus kleiner Behandlungseffekt) in ihren Auswirkungen auf die Endergebnisse untersucht und beschrieben." (ebm Glossar des Deutschen Netzwerks evidenzbasierte Medizin, Version 2006)

**Effektmaß**: „Maßzahl, um die Stärke eines Effekts zu quantifizieren. Gebräuchliche Effektmaße für dichotome Endpunkte sind das relative Risiko (RR) oder die Odds Ratio (OR), gebräuchliche Effektmaße für kontinuierliche Endpunkte sind in Einzelstudien die standardisierte mittlere Differenz (SMD) und in Meta-Analysen die gewichtete mittlere Differenz (weighted mean difference, WMD)." (ebm Glossar des Deutschen Netzwerks evidenzbasierte Medizin, Version 2006)

**Zwischenauswertung** (Interim Analysis): „Any analysis intended to compare treatment arms with respect to efficacy or safety at any time prior to the formal completion of a trial." (ICH-E9 Glossary).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 185



**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**
Vergleiche hinsichtlich der Modalitäten der Teilnehmerauswahl PP 11.

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH-E6 1996)
  6. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s): „The contents of a trial protocol should generally include the following topics […] The content of a trial protocol should generally include the following topics: 6.9 Statistics 6.9.1 A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(ses) […] 6.9.3 The level of significance to be used. 6.9.5 Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data […] 6.9.7 The selection of subjects to be included in the analyses (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, evaluable subjects)."
- **Statistical Principles for Clinical Trial** (ICH-E9 1998)
  Chapter V – Data Analysis considerations:
  „5.1 Prespecification of the analysis: When designing a clinical trial the principal features of the eventual statistical analysis of the data should be described in the statistical section of the protocol. This section should include all the principal features of the proposed confirmatory analysis of the primary variable(s) and the way in which anticipated analysis problems will be handled. In case of exploratory trials this section could describe more general principles and directions […]
  5.2 Analysis Sets The set of subjects whose data are to be included in the main analyses should be defined in the statistical section of the protocol […] Decisions concerning the analysis set should be guided by the following principles: 1) to minimise bias, and 2) to avoid inflation of type I error. […]
  5.3 Missing Values and Outliers: Missing values represent a potential source of bias in a clinical trial. Hence, every effort should be undertaken to fulfil all the requirements of the protocol concerning the collection and management of data. In reality, however, there will almost always be some missing data. A trial may be regarded as valid, nonetheless, provided the methods of dealing with missing values are sensible, and particularly if those methods are pre-defined in the protocol […]"
- **Guideline on missing data in confirmatory clinical trials** (EMA 2010)
  5. General Recommendations: „[…] 5.2 Design of the study and relevance of predefinition: „It is very important when designing the study and specifying the statistical methods to be used, to anticipate the proportion of missing values likely to be observed in the trial. Experience from exploratory trials and from other trials in related indications should inform expectations for missing data when planning the trial. Careful planning will help specify a plausible approach to handling missing data and also help to specify a range of sensitivity analyses to explore the impact of departures from the expected missing data pattern. As part of this process, an upfront investigation of different missing data handling methods under different assumptions, ranging from pessimistic to realistic to optimistic, using clinical scenario evaluations should be carried out. Indeed, an estimate of the predicted (and unavoidable) amount of missing data is highly recommended: firstly because this may have repercussions for the va-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 186



riability and the expectations of the effect size and hence the sample size calculation, secondly because proper planning should minimise the risk that the strategy for missing data handling itself introduces bias, and thirdly because the uncertainty introduced in interpreting the results increases as the number of missing values increases."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)

  Leitlinie 7 (Auswertung): „Die Auswertung epidemiologischer Studien soll unter Verwendung adäquater Methoden und ohne unangemessene Verzögerung erfolgen. Die den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten sind in vollständig reproduzierbarer Form für mindestens 10 Jahre aufzubewahren.

  Empfehlung 7.1: „Die Auswertung zu den einzelnen Fragestellungen soll nach einem zuvor erstellten Analyseplan erfolgen. Der Analyseplan enthält die Spezifikation der einzubeziehenden Daten und Variablen, daneben […] die anzuwendenden statistischen Methoden, Umgang mit missing data, Ausreißern etc. […]"

  Empfehlung 7.2: „Zwischenauswertungen sollen nur begründet durchgeführt werden. […] Falls analytische Zwischenauswertungen geplant sind, sollten diese im Studienprotokoll erwähnt und begründet werden."

  Empfehlung 7.3: „Die Auswertungen epidemiologischer Studiendaten sollen vor der Publikation der Gegenprüfung unterzogen werden. Die ihnen zugrunde liegenden Daten und Programme sollen anschließend in vollständig reproduzierbarer Form archiviert werden."

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Qualität der Auswertung der Daten spielt eine zentrale Rolle für die Erreichung der Studienziele, sie bestimmt wesentlich mit, ob valide Ergebnisse erzielt und somit valide Schlussfolgerungen gezogen werden können. Daher ist die Auswertung so vorzunehmen, dass eine möglichst hohe Absicherung gegen verzerrte Schlussfolgerungen erreicht wird (z.B. multivariate Analysen). Eine Festlegung der vorgesehenen Auswertungsstrategien verhindert z.B. die Gefahr des Data-dredgings, eines unkontrollierten „Ausschlachtens" der Daten, das durch wiederholte Analyse desselben Datensatzes (multiples Testen) die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein „signifikantes" Ergebnis zu erzielen.

Wenn man Studienteilnehmer/-innen nachträglich aus der Analyse ausschließt, kann es zu einer systematischen Verzerrung der Untersuchungsstichprobe kommen, man erzeugt auf diese Weise Interventionseffekte, die in der untersuchten Population gar nicht vorhanden sind. Dieser Gefahr kann eine Intention-to-treat-Analyse vorbeugen [1].

Die Intention-to-treat-Analyse ist für den Nachweis der Überlegenheit einer Behandlungsmethode die Strategie der Wahl, denn sie ist weniger anfällig für systematische Fehler. Handelt es sich jedoch um eine Äquivalenzstudie oder eine Nichtunterlegenheitsstudie, ist die Anwendung der Per-Protokoll-Analyse angebrachter. „In superiority trials the full analysis set is used in the primary analysis (apart from exceptional circumstances) because it tends to avoid over-optimistic estimates of efficacy resulting from a per protocol analysis, since the non-compliers included in the full analysis set will generally diminish

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 187



the estimated treatment effect. However, in an equivalence or non-inferiority trial use of the full analysis set is generally not conservative and its role should be considered very carefully." (ICH-E9, 5.2.3 Roles of the Different Analysis Sets)
Zur Problematik eines frühzeitigen Studienabbruchs in der Folge einer Zwischenauswertung vergleiche PP 19.

**Referenzen**

1. Faller H, Intention to treat. Rehabilitation (2004), 43, 52–55
2. Schulgen G, Schumacher M (2007) Intention-to-Treat Analyse. In: Schumacher M, Schulgen G (Hrsg), Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung, 2. Aufl. 161–169. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die (Zwischen-)Auswertung von Studiendaten berührt zahlreiche wichtige ethische Aspekte der Studie, wie ihre grundsätzliche Legitimität und die Probanden-/Patientensicherheit. Vor dem Beginn der Studie kann die Ethik-Kommission durch die Überprüfung der geplanten (Zwischen-)Auswertungen und der ihnen zugrunde liegenden statistischen Methoden eine Aussage darüber treffen, ob die Studie überhaupt dazu geeignet ist, die Forschungsfrage zu beantworten, und ob geeignete Mechanismen vorhanden sind, um die durch eine Modifikation der Studie gegebenenfalls entstehenden Verzerrungen (z.B. den Ausschluss von einzelnen Studienteilnehmenden) zu kompensieren. In diesem Zusammenhang sollte die Ethik-Kommission auch darauf achten, dass Interessenkonflikte eine Auswertung der Studienergebnisse nicht negativ beeinflussen (s. PP 6).
Während einer laufenden Studie liefert eine Zwischenauswertung wichtige Informationen zur Effektivität und Sicherheit in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen (s. PP 19, 32). Wird das Studiendesign in der Folge einer Zwischenevaluation modifiziert, so verändert es gegebenenfalls das von der Ethik-Kommission genehmigte Protokoll und beeinflusst den Probanden-/Patientenschutz auf eine Art und Weise, die erneut von der Ethik-Kommission geprüft und genehmigt werden muss. Ergibt die Zwischenauswertung gesundheitsrelevante Informationen für einen Studienteilnehmenden, so ist zur Gewährleistung des Probanden-/Patientenschutzes und des Respekts vor dem Teilnehmer bzw. der Teilnehmerin diese Informationen zur Verfügung zu stellen, damit er/sie und gegebenenfalls der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin adäquat darauf reagieren können [1].

**Referenzen**

1. Miller FG, Wendler D, Is it ethical to keep interim findings of randomised controlled trials confidential? J Med Ethics (2008), 34, 198–201

**Praktische Hinweise**

Entfällt

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 188



## Prüfpunkt 34: Wissenschaftliche Veröffentlichung, Kommunikation der Ergebnisse

- Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)?
- Zwischen-/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen?
- Mitteilung an Ethik-Kommission?
- Mitteilung an Behörde/Register?
- Wird Mitteilung an Studienteilnehmer/-innen, Angehörige, Hausärzte/ärztinnen angeboten? Einbezug der Öffentlichkeit?

**Begriffserläuterungen**
Entfällt

**Europäische Verordnungen und Richtlinien/Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- **Richtlinie 2005/28/EG**
  Artikel 4: „Der in Artikel 2 Buchstabe h der Richtlinie 2001/20/EG genannte Prüfplan muss die Definition […] der Veröffentlichungspolitik enthalten."
- **AMG**
  § 42b Abs. 1: „Pharmazeutische Unternehmer, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes ein Arzneimittel in den Verkehr bringen, das der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung für das Inverkehrbringen unterliegt und zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, haben Berichte über alle Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zuständigen Bundesoberbehörde zur Eingabe in die Datenbank nach § 67a Absatz 2 zur Verfügung zu stellen. Diese Berichte sind innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung der Zulassung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung zu stellen."
  § 42b Abs. 2: „Wird eine klinische Prüfung mit einem bereits zugelassenen oder für das Inverkehrbringen genehmigten Arzneimittel durchgeführt, hat der Sponsor die Ergebnisse der klinischen Prüfung innerhalb eines Jahres nach ihrer Beendigung entsprechend Absatz 1 zur Verfügung zu stellen."
  § 42b Abs. 3: „Die Berichte nach den Absätzen 1 und 2 müssen alle Ergebnisse der klinischen Prüfungen unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind, enthalten. Es sind ferner Aussagen zu nachträglichen wesentlichen Prüfplanänderungen sowie Unterbrechungen und Abbrüchen der klinischen Prüfung in den Bericht aufzunehmen. Im Übrigen ist der Ergebnisbericht gemäß den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis abzufassen. Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach § 4a des Bundesdatenschutzgesetzes einwilligender Prüfärzte dürfen die Berichte nach Satz 1 keine personenbezogenen, insbesondere patientenbezogenen Daten enthalten."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 189



- **GCP-Verordnung**
  § 7 Abs. 3: „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: […] 16. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge."
  § 13 Abs. 9: „Der Sponsor übermittelt der zuständigen Bundesoberbehörde und der zuständigen Ethik-Kommission innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung eines Zusammenfassung des Berichtes über die klinische Prüfung, der alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung abdeckt."
- **MPG**
  § 23a Abs. 3: „Der Sponsor reicht der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb von zwölf Monaten nach Abbruch oder Abschluss der klinischen Prüfung den Schlussbericht ein."
- **MPKP-Verordnung**
  § 3 Abs. 3: „Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen: […] 9. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge einschließlich Angaben zur Vergütung und Finanzierung."

**Internationale Leitlinien und Kodizes**

- **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2008; deutsche Übersetzung BÄK)
  30.: „Verfasser, Herausgeber und Verleger haben im Hinblick auf die Veröffentlichung der Ergebnisse der Forschung ethische Verpflichtungen. Verfasser sind verpflichtet, die Ergebnisse ihrer Forschung an Versuchspersonen öffentlich verfügbar zu machen und sind im Hinblick auf die Vollständigkeit und Richtigkeit ihrer Berichte rechenschaftspflichtig. Sie sollen anerkannten Leitlinien für ethische Berichterstattung („ethical reporting") folgen. Negative und nicht schlüssige Ergebnisse sollten ebenso wie positive veröffentlicht oder in anderer Form öffentlich verfügbar gemacht werden.
  33.: „Am Ende der Studie haben die in die Studie eingeschlossenen Patienten das Recht, über das Ergebnis der Studie informiert zu werden […]"
- **Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research** (WHO 2000; deutsche Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen):
  „Die primäre Aufgabe einer Ethik-Kommission liegt in der Begutachtung beantragter Forschungsprojekte und ihrer Begleitdokumente, […] Das Folgende soll in Betracht gezogen werden, soweit anwendbar: […] 6.2.1.8 die Art, in der Studienergebnisse berichtet und veröffentlicht werden sollen; […] 6.2.6.7 die Art, in der die Ergebnisse des Forschungsprojektes den Teilnehmern und den betroffenen Gemeinschaften zur Verfügung gestellt werden sollen."
- **Guide for Research Ethics Committee members** (Europarat, CDBI 2011)
  6.C Information to be provided to and examined by the REC: „[…] 6.C.20 Availability of research results 6.C.20.1 Making research results available to the REC and the research participants: As noted in Chapter 6 – Independent REC examination of a research project, on completion of the research the researchers must submit a report or summary of their findings to the REC. At this point, the researchers* should also confirm their proposals as outlined in the application for publication of the research re-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 190



sults in scientific journals or making them publicly available by other means. The overall conclusions of the research should be made available, in a comprehensible form, to any participant who wishes to see them. Although provision of this information has to respect the interests of third parties such as the research sponsor or researchers themselves, this should not be used as an excuse to deprive participants of their legitimate right to know the outcome of the research to which they contributed. However a reasonable delay may be acceptable. 6.C.20.2 Making research results available for scientific and healthcare purposes: It is important to make available the results of research, irrespective of whether they substantiate the research hypothesis (‚positive'), refute the research hypothesis (‚negative') or are inconclusive. Suppression of results not only distorts the research endeavour if other research groups are unaware of them but also can directly affect patients, who may be recruited needlessly to take part in unnecessarily repetitive research. In addition, systematic accumulation and analysis of research results is essential for developing medical treatments – very seldom will the results of a single research project be so clear cut that they have an immediate impact on clinical practice. Rather, progress depends on new research being carried out and interpreted in the context of systematic reviews of all other relevant and reliable evidence. If some of this relevant evidence remains unpublished the totality of evidence is biased and therefore unreliable. Patients may then continue to receive treatments that are actually harmful, or conversely not receive treatments that would benefit them."

**Deutsche Leitlinien, Kodizes und Stellungnahmen**

- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi, 2008)

  Empfehlung 9.2: „Die Publikation der Ergebnisse einer Auftragsforschung darf nicht verhindert, behindert oder unzumutbar verzögert werden. Sperrfristen und Mitwirkungsrechte des Auftraggebers müssen in den Verträgen und den Vereinbarungen explizit aufgeführt und bezüglich ihres Umfanges spezifiziert und begründet werden. Für Vorhaben, die mit Mitteln öffentlicher Auftraggeber gefördert oder von Wissenschaftlern aus Forschungseinrichtungen durchgeführt werden, ist sicher zu stellen, dass den Auftragnehmern die wissenschaftsöffentliche Diskussion und die wissenschaftliche Veröffentlichung nicht durch die Auftraggeber, beispielsweise durch die Förderer, die eigene Institution etc., über angemessene Sperrfristen hinaus verwehrt werden können. Die Erstellung der Publikation obliegt in der Regel der Studienleitung. In anderen Fällen ist der Studienleitung ein uneingeschränktes Mitwirkungsrecht einzuräumen."

  Leitlinie 11 (Kommunikation und Public Health): „Epidemiologische Studien, deren Anliegen die Umsetzung von Ergebnissen in gesundheitswirksame Maßnahmen ist, sollten die betroffenen Bevölkerungsgruppen angemessen einbeziehen und eine qualifizierte Risikokommunikation mit der interessierten Öffentlichkeit anstreben."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 191



**Erkenntnislogische Begründung**

Das wichtigste Ziel von Wissenschaft ist die Vermehrung des kollektiven Wissens. Eine Veröffentlichung *aller* Studienergebnisse, „positiver" wie „negativer", ist daher unbedingt zu fordern und auch Voraussetzung dafür, dass unnötige Forschungswiederholung vermieden werden kann.

Der **Publikationsbias** „beschreibt die Tatsache, dass Studien, die keinen statistisch signifikanten Unterschied der verglichenen Interventionen, also nur einen kleinen oder keinen Effekt finden, nicht oder nur mit Verzögerung und zum Teil nur als Abstract publiziert werden. Damit sind diese Studien schlechter auffindbar und werden bei der Literatursuche für eine Übersichtsarbeit schnell übersehen. Daraus resultiert eine systematische Überschätzung des Therapieeffekts, da diese Studien mit nicht signifikantem Ergebnis nicht in die Zusammenfassung einfließen" (Deutsches Cochrane Zentrum, http://www.cochrane.de – Stichwort: Literatursuche).

**Ethisch-pragmatische Begründung**

**Sozialer Wert.** Um einen sozialen Wert (zur Definition s. PP 1) von klinischen Studien zu gewährleisten, ist es nicht notwendig, dass ein „positives" Ergebnis im Sinne eines Überlegenheitsnachweises für die zu untersuchende Intervention im Vergleich mit Standardtherapie oder Placebo erzielt wird. Auch die Gleichwertigkeit oder Unterlegenheit bzw. stärkere Nebenwirkungen einer Intervention sind praktisch relevant für eine rationale Weiterentwicklung neuer Interventionen und für eine unverzerrte klinische Entscheidungsfindung. Werden Studienergebnisse nicht oder nur selektiv (verzerrend) kommuniziert, konterkariert dies das forschungsethische Grundprinzip Sozialer Wert bzw. Wissenschaftlicher Gewinn [1; 2].

**Vermeidung von Ausnutzung (exploitation).** Studienteilnehmende werden ausgenutzt, wenn sie in klinischen Studien mit den jeweils inhärenten Risiken partizipieren, der soziale Wert der Studie (seien es „positive" oder „negative" Ergebnisse) dann aber der Gesellschaft durch fehlende oder selektive Publikation der Studienergebnisse vorenthalten wird [3].

**Quality of Reporting.** Neben einer nicht selektiven Ergebnispublikation ist auch eine angemessene Qualität in der Präsentation von Studienergebnissen ethisch relevant (z.B. entsprechend des CONSORT-Statements) [4]. Klinische Studien, welche z.B. unzureichend über ihre Randomisierungsverfahren berichten, laufen Gefahr, ausgeschlossen zu werden z.B. a) aus Verfahren der Nutzenbewertung des IQWiG im Vorfeld der Kostenerstattung oder b) im Rahmen der Erstellung klinischer Leitlinien [5]. Demnach wäre der soziale Wert einer Studie stark eingeschränkt.

**Fehlleitung von Ethik-Kommissionen.** Auch die Arbeit von Ethik-Kommissionen wird durch selektive Publikation oder schlechte Präsentationsqualität von Studienergebnissen fehlgeleitet. Ethik-Kommissionen können bei selektiver Publikation nicht erkennen, ob sie Forschungsanträgen ein positives Votum ausstellen, die im Grunde redundant und so-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 192



mit ohne potenziellen Erkenntnisgewinn sind oder die sogar in Vorläuferstudien ein negatives Nutzen-Risiko-Kalkül aufwiesen. Durch entsprechende Fehlleitungen von Ethik-Kommissions-Voten würde der Probanden-/Patientenschutz unterminiert werden.

**Fehlleitung der klinischen Entscheidungsfindung.** Die Nichtveröffentlichung von Studien und die selektive Veröffentlichung von beschönigenden Studienergebnissen haben weitere ethisch relevante negative Auswirkungen auf verschiedenen Handlungsebenen im Gesundheitswesen (s.o.). Dazu gehört die fehlgeleitete Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen in der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung und während der Erstellung von klinischen Leitlinien. Dies wiederum hat negative gesundheitliche Auswirkungen auf alle betroffenen Patienten und Patientinnen, da die Nutzenpotenziale konsekutiv überbewertet [6] und die Schadenpotenziale unterbewertet [7] werden.

**Fehlallokation finanzieller Ressourcen.** Weiterhin führt die verzerrte Datenlage potenziell zur Fehlallokation von Förderressourcen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) auf der einen Seite und von Ressourcen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf der anderen Seite. Neben Ärzten und Ärztinnen, Patientinnen und Patienten und Ethik-Kommissionen sind auch die Entscheidungen von DFG/BMBF zur Finanzierung klinischer Studien wie die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zum Einschluss von medizinischen Maßnahmen in den GKV-Katalog auf unverzerrte (bzw. vollständig weiter kommunizierte) Informationen angewiesen.

**Vertrauensverlust in klinische Forschung.** Zuletzt wäre es nur konsequent, wenn das selektive Publizieren mittel- oder langfristig zu einem **Vertrauensverlust** in die medizinische Forschung auf Seiten von Bürgern und Bürgerinnen, Patienten und Patientinnen, Ärztinnen und Ärzten und Krankenversicherungen führte [8].

**Kommentar:** Ethik-Kommissionen sind ganz wesentlich dafür da, das Vertrauen in die klinische Forschung und ihren sozialen Wert aufrechtzuerhalten. Gegenwärtig ist die durchschnittliche Qualität der Ergebnispräsentation oft unzureichend [9]. Selektives Publizieren ist auch nach verschiedenen Regulierungsversuchen weiterhin ein häufiges Phänomen [10; 11]. Aus ethischer Perspektive scheint die Zeit überfällig, dass sich Ethik-Kommissionen deutlich für ein Monitoring der angemessenen Kommunikation von Studienmethodik und Studienergebnissen einsetzen. Ethik-Kommissionen wären selbst in einer idealen Position, dies zu tun, wenn ihnen die finanzielle und personelle Ausstattung hierfür zur Verfügung gestellt werden würde. Solange sie diese Ressourcen nicht haben, können sie jedoch auf die Problematik der gegenwärtigen Situation hinweisen.

**Referenzen**

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C (2008) An Ethical Framework for Biomedical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 123–135. Oxford University Press, Oxford, New York.
2. Rennie D (2008) The Obligation to Publish and Disseminate Results. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 795–804. Oxford University Press, Oxford, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 193



3. Wertheimer A (2008) Exploitation in Clinical Research. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 201–210. Oxford University Press, Oxford, New York
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. PLoS Med (2010), 7, e1000251
5. Atkins D et al., Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (2004), 328, 1490
6. Turner EH et al., Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med (2008), 358, 252–260
7. Chan AW et al., Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA (2004), 291, 2457–2465
8. Strech D (2010) Zur Ethik einer restriktiven Regulierung der Studienregistrierung Ethik in der Medizin (2011), 23, 177–189
9. Falagas ME, Grigori T, Ioannidou E, A systematic review of trends in the methodological quality of randomized controlled trials in various research fields. J Clin Epidemiol (2009), 62, 227–231, 231 e1–9
10. Song F et al., Publication and related biases. Health Technol Assess (2000), 4, 1–115
11. Mathieu S et a., Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. JAMA (2009), 302, 977–984

**Praktische Hinweise**

Auf der 8. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen (Juni 2007 in Berlin, vgl. Protokoll) wurde über Publikationsvereinbarungen in Forschungsverträgen klinischer Studien referiert:

Nach Pramann muss bei der rechtlichen Bewertung der Vereinbarungen auf generelle Vorschriften zurückgegriffen werden, da eine spezielle Regelung nicht existiert. Geprüft wird eine mögliche Sittenwidrigkeit der Klauseln. Nach § 138 Abs. 1 BGB ist eine Vereinbarung immer dann unwirksam, wenn sie gegen die guten Sitten verstößt. […] Das Ergebnis der rechtlichen Prüfung ist die Unzulässigkeit einschränkender Klauseln, welche die Möglichkeit zur Veröffentlichung allein von dem Willen des Sponsors abhängig machen. Die Forschenden müssen stets auf der Grundlage ihrer wissenschaftlichen Leistungen eine Veröffentlichung vornehmen dürfen. Verschiedenartige Modifikationen zugunsten des Sponsors sind allerdings zulässig, damit dieser mögliche Patente sichern oder vertrauliche Informationen schützen kann. ([1], vgl. Protokoll auf der Website des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen)

**Referenzen**

1. Pramann O (2007) Publikationsklauseln in Forschungsverträgen und Forschungsprotokollen klinischer Studien. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 194



## 3.5 Zusammenfassende Beurteilung

**Prüfpunkt 35: Zusammenfassende Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit**

- Studienspezifische Probleme im Hinblick auf die forschungsethischen Grundprinzipien?
- Von den Antragstellern selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt?
- Durchführung des Studienvorhabens ethisch vertretbar?

Von den US-Amerikanern Emanuel, Wendler und Grady wurde ein international vielfach rezipiertes Rahmengerüst für die Forschungsethik vorgestellt. Es wurde 2000 in der Zeitschrift JAMA und 2008 in überarbeiteter Form im Standardwerk der Forschungsethik, dem Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, publiziert. Es formuliert **8 Grundprinzipien** für Forschungsvorhaben mit Menschen, die alle erfüllt sein sollten, um das Studienvorhaben als ethisch vertretbar ansehen zu können. Eine ausführlichere Darstellung dieser Grundprinzipien findet sich in Kapitel 2 (Forschungsethische Grundprinzipien) dieser Empfehlungen.

Die 34 vorangegangenen Prüfpunkte thematisierten verschiedenste Aspekte dieser forschungsethischen Grundprinzipien. Die Begutachtung eines medizinischen Forschungsvorhabens an und mit Menschen schließt mit einem zusammenfassenden Urteil über seine ethische Vertretbarkeit.

Um zu einer der beiden möglichen Urteilskategorien (ja oder nein) zu gelangen, sollten die Grundprinzipien abschließend nochmals in Frageform gestellt werden:

- Lässt das Studienvorhaben einen sozialen Wert erkennen? (social value)
- Kann das Studienvorhaben zu wissenschaftlich belastbaren Aussagen führen, erfüllt es die Anforderungen wissenschaftlicher Methodik? (scientific value)
- Werden die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen in fairer Weise ausgewählt? (fair participant selection)
- Lässt das Studienvorhaben einen Nettonutzen erkennen, übertreffen die Nutzenchancen die Schadenrisiken? (favorable risk-benefit-ratio)
- Wird das Studienvorhaben durch eine unabhängige Ethik-Kommission begutachtet? (independent review)
- Ist eine freie und informierte Einwilligung in die Studienteilnahme gewährleistet? (informed consent)
- Wird den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern während der gesamten Studie (und nach Abschluss) Respekt entgegengebracht? (respect for participants)
- Kann die Gemeinschaft, in der die Studie durchgeführt wird, an der Studie und ihren Ergebnissen partizipieren? (collaborative partnership)

Lassen sich alle Fragen bejahen, kann die ethische Vertretbarkeit des Studienvorhabens bejaht werden. Treten studienspezifische Probleme im Hinblick auf eines oder mehrere der forschungsethischen Grundprinzipien auf, ist eine Studiendurchführung (noch) nicht ethisch vertretbar. Die Ethik-Kommission kann gemeinsam mit den Antragstellern nach Lösungsmöglichkeiten suchen, um z.B. durch entsprechende Modifikationen des Vorhabens die unverzichtbare ethische Vertretbarkeit zu erreichen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 195



# 4 Materialbasis

*Angelika Hüppe*

Bei der Erstellung, Aus- und Überarbeitung der einzelnen Prüfpunkte der Empfehlungen zur Begutachtung medizinischer Forschungsvorhaben durch Ethik-Kommissionen wurden zentrale länderübergreifende Dokumente zu Ethik und Qualität medizinischer Forschung einbezogen. Diese haben als Leitlinien (guideline, guidance) primär Empfehlungscharakter und sollen als Orientierungshilfen für Handlungen und Entscheidungen dienen. Sie sind unter 4.1, jeweils mit einer Kurzcharakterisierung versehen, zusammengestellt.

Ergänzend wurde aus deutschen Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen zitiert. Die herangezogenen Texte sind unter 4.2 als Liste in alphabetischer Sortierung mit der jeweiligen Fundstelle zusammengestellt.

Berücksichtigt wurden darüber hinaus europäische Verordnungen und Richtlinien sowie deutsche Gesetze und Verordnungen, die für Deutschland rechtlich bindend sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht. Diese Texte sind unter 4.3 in der jeweils zitierten Fassung aufgelistet. 4.4 enthält eine Zusammenstellung und Kurzcharakterisierung relevanter internationaler Leitlinien und Basistexte zu Forschungs-Ethik-Kommissionen.

## 4.1 Internationale Leitlinien und Kodizes

### 4.1.1 Überblick

**Tab. 4.1:** Überblick Leitlinien in alphabetischer Sortierung nach Titel. Die Kennzahl ermöglicht ein rascheres Auffinden der zugehörigen Kurzcharakteristik unter 4.1.2.

| Titel der Leitlinie | Kennzahl |
|---|---|
| Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research 2005 | 01 |
| Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte, UNESCO 2005 | 02 |
| Biostatistical Methodology in Clinical Trials 1993 | 03 |
| Choice of Control Group in Clinical Trials (ICHE10) 2000 | 04 |
| Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting (ICH-E 2A) 1995 | 05 |
| Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 1964/2008 | 06 |
| Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (ENTR/CT2 Rev 1) 2006 | 07 |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 196



**Tab. 4.1:** Fortsetzung

| Titel der Leitlinie | Kennzahl |
|---|---|
| Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT3, EC) 2011 | 08 |
| General Considerations for Clinical Trials (ICH-E8) 1997 | 09 |
| Guide for Research Ethics Committee Members, Europarat CDBI 2011 | 10 |
| Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6) 1997 | 11 |
| Guideline for obtaining informed consent for the procurement and use of human tissues, cells and fluids in research Scientific and Ethical Review Group SERG, WHO 2010 | 12 |
| Guideline on Data Monitoring Committees, EMEA 2005 | 13 |
| Guideline on missing data in confirmatory clinical trials, EMA 2010 | 14 |
| Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees 1997 | 15 |
| International Declaration on Human Genetic Data, UNESCO 2003 | 16 |
| International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS 2002 | 17 |
| International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, CIOMS 2009 | 18 |
| Medical Professionalism in the new Millenium: A Physician Charter, ABIM/ACP–ASIM Foundation & European Federation of Internal Medicine 2002 | 19 |
| Nürnberger Kodex (Nuremberg Code) 1947 | 20 |
| Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research = Arbeitsleitlinien für Ethik-Kommissionen die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten, WHO 2000 ( dt. Übersetzung Forum Österreichischer Ethikkommissionen) | 21 |
| Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards, WHO/TDR 2005 | 22 |
| Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin, Europarat 2006 | 23 |
| Statistical Principles for Clinical Trials (ICH-E9) 1998 | 24 |
| Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH-E3) | 25 |
| Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997 | 26 |
| Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (The Vancouver Guideline) International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) 2010 | 27 |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 197



### 4.1.2 Kurzcharakteristik der zitierten internationalen Leitlinien und Kodizes

**01**
**Titel:** Additional Protocol to the Convention on Human rights and biomedicine, concerning biomedical research (Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung, 25.01.2005)

**Verfasser/Land:** Lenkungsausschuss Bioethik des Europarates (Steering Committee on Bioethics CDBI)
**Jahr:** 2005
**Internetfundstelle:** http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/195.htm (26.01.2012)
**Ziel**: „[…] protect the dignity and identity of all human beings and guarantee everyone, without discrimination, respect for their integrity and other rights and fundamental freedoms with regard to any research involving interventions on human beings in the field of biomedicine".
**Anmerkung:** Das Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin des Europarates (s.o.), das die Bundesrepublik Deutschland bislang nicht gezeichnet hat, eröffnet die Möglichkeit, Zusatzprotokolle auszuarbeiten, um die Grundsätze des Übereinkommens in einzelnen Bereichen zu konkretisieren. Der Bereich der medizinischen Forschung am Menschen wird in dem Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung behandelt. Dieses Zusatzprotokoll hat das Ministerkomitee am 30.06. 2004 angenommen. Es ist am 25.01.2005 zur Zeichnung aufgelegt worden. Einschätzung des Dokumentes durch den AK Medizinischer Ethik-Kommissionen: „das für die 45 Mitgliedstaaten des Europarates wichtigste Dokument zur gesetzlichen Regelung der Forschung am Menschen".

Unter Intervention versteht das Protokoll „(i) eine körperliche Intervention und (ii) jede andere Intervention, soweit sie mit einer Gefahr für die psychische Gesundheit der betroffenen Person verbunden ist".

Es gibt einen erläuternden Bericht (explanatory report) in englischer Sprache.

**02**
**Titel:** Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte (Universal Declaration on Bioethics and Human Rights)

**Verfasser/Land:** UNESCO
**Jahr:** 2005
**Internetfundstelle:** http://www.unesco.de/bioethik_erklaerung_05.html (26.01.2012)
**Ziel:** „Die Ziele dieser Erklärung sind, a) einen allgemeinen Rahmen von Grundsätzen und Verfahren als Richtschnur für die Staaten bei der Formulierung ihrer Rechtsvorschriften, ihrer Politik oder anderer Instrumente im Bereich der Bioethik bereitzustellen; b) als Richtschnur für die Handlungen von Einzelnen, Gruppen, Gemeinschaften, Institutionen und Unternehmen, sowohl öffentlich als auch privat, zu dienen; […]"
**Anmerkungen:** Am 19.10.2005 nahm die 33. UNESCO-Generalkonferenz die Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte einstimmig per Akklamation an. Zum ersten Mal konnte sich mit den (damals) 191 Mitgliedstaaten der UNESCO die internationale Staatengemeinschaft in der Erklärung auf einen Grundkonsens einigen, der die bioethische Forschung und die Anwendung ihrer Ergebnisse auf die Grundlage der allgemein verbindlichen Men-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 198



schenrechte und Grundfreiheiten stellt. Mehrere Staaten, darunter Deutschland, stimmten unter Abgabe einer Stimmerklärung (explanation of vote) zu den Artikel 4, 7 und 9 zu. Die deutsche Übersetzung der 28 Artikel erfolgte durch den Sprachendienst des Auswärtigen Amts.

**03**
**Titel:** Biostatistical Methodology in Clinical Trials (CPMP III/3630/92-EN)

**Verfasser/Land:** Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), eine Einrichtung der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). „EMEA is a decentralised body of the European Union."
**Jahr:** 1993
**Internetfundstelle:** http://www.clindesc.com/Guidelines_online/3%20Clinical/3.1%20 General/ 3_1_6.pdf (26.01.2010)
**Ziel:** „[…] to give support to applicants when designing, conducting, documenting, evaluating and reporting clinical trials of new medicinal products […]"
**Anmerkungen:** Bildet den Ausgangspunkt für die Entwicklung der ICH-E9-Guideline (s. 24).

**04**
**Titel:** Choice of Control Group and related issues in Clinical Trials (ICH-E10)

**Verfasser/Land:** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Im Rahmen der 1990 ins Leben gerufenen ICH diskutieren Vertreter von Zulassungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie der EU, Japans und der Vereinigten Staaten wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung.
**Jahr:** 2000
**Internetfundstelle:** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to describe the general principles involved in choosing a control group for clinical trials intended to demonstrate the efficacy of a treatment […]", „[…] the choice of the control group should be considered in the context of available standard therapies, the adequacy of the evidence to support the chosen design, and ethical considerations."
**Anmerkungen:** Lesenswerte Diskussion ethischer Aspekte der verschiedenen Kontrollmöglichkeiten

**05**
**Titel:** Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH-E2A)

**Verfasser/Land**: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, vgl. 04).
**Jahr:** 1994
**Internetfundstelle:** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf (26.01.2012)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 199



**Ziel:** „[…] (1) the development of standard definitions and terminology for key aspects, (2) the appropriate mechanism for handling expedited (rapid) reporting, in the investigational phase."
**Anmerkungen:** Keine

**06**
**Titel:** Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

**Verfasser/Land**: World Medical Association (WMA)
**Jahr:** 1964/2008
**Internetfundstelle:** http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „1. Der Weltärztebund (WMA) hat mit der Deklaration von Helsinki eine Erklärung ethischer Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen, einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten, entwickelt. Die Deklaration ist als Ganzes zu lesen, und keiner ihrer einzelnen Paragrafen darf ohne Berücksichtigung aller übrigen relevanten Paragrafen angewendet werden. 2. Obwohl die Deklaration sich in erster Linie an Ärzte wendet, regt der WMA andere an der medizinischen Forschung am Menschen Beteiligte an, diese Grundsätze zu übernehmen."
**Anmerkungen:** Verabschiedet von der 18. WMA-Generalversammlung, Juni 1964 in Helsinki (Finnland); zuletzt revidiert durch die 59. WMA-Generalversammlung im Oktober 2008 in Seoul, Südkorea.

**07**
**Titel:** Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (ENTR/CT2)

**Verfasser/Land**: European Commission
**Jahr:** 2006, Revision 1
**Internetfundstelle:** http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] This detailed guidance is intended to provide advice on the format and content of the information to be submitted to an Ethics Committee in any EU Member State for:

- a request for an Ethics Committee opinion on a proposal to undertake a trial on a medicinal product for human use,
- notification of a substantial amendment and the request for an Ethics Committee opinion on a substantial amendment,
- notification of the Ethics Committee on the end of the trial or an early termination of the trial."

**Anmerkungen:** Die Empfehlungen sind im Zusammenhang mit den Inhalten der EU-Direktive 2001/20/EC zu sehen, nach der eine klinische Prüfung erst beginnen kann, „wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat" (vgl. § 9 Nr.1 EU-Direktive 2001/20/EC).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 200



**08**
**Titel:** Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT-3)

**Verfasser/Land**: European Commission/EU
**Jahr:** 2011
**Internetfundstelle:** http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „This detailed guidance addresses the collection, verification and reporting of adverse events and adverse reactions which occur in a clinical trial falling within the scope of Directive 2001/20/EC, i.e. a clinical trial as defined therein and performed in at least one EU Member State."
**Anmerkungen**: Annex 3 enthält Angaben zu *den Data Elements for SUSAR report*.

**09**
**Titel:** General Considerations for Clinical Trials (ICH-E8)

**Verfasser/Land**: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, vgl. 04).
**Jahr:** 1997
**Internetfundstelle**: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to describe internationally accepted principles and practices in the conduct of both individual clinical trials and overall development strategy for new medicinal products."
**Anmerkungen:** Keine

**10**
**Titel:** Guide for Research Ethics Committee Members (CDBI/INF(2011)2)

**Verfasser/Land**: Europarat
**Jahr:** 2011
**Internetfundstelle:** http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_en.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „This guide is designed to assist Research Ethics Committees (RECs) in fulfilling their important role when they review research proposals involving human beings. The aim is to highlight, from a European perspective, the key ethical issues that RECs are likely to face […]. It highlights the ethical basis for the principles laid down in the European instruments covering biomedical research, and widely accepted at international level. Additionally the guide outlines operational procedures as a basis on which RECs can develop their own organisational methods. The Guide is intended to be useful in practice, succinct and readable."
**Anmerkungen:** 50 Seiten; fokussiert auf die Begutachtung interventioneller Studienvorhaben.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 201



**11**
**Titel:** Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6)

**Verfasser/Land**: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, vgl. 04)
**Jahr:** 1997 (coming into operation), 2002 (post step errata)
**Internetfundstelle:** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf
**Ziel:** „This is a consolidated document setting out a tripartite standard for the conduct of clinical trials, covering aspects of preparation, monitoring, reporting and archiving of clinical trials and incorporating addenda on the Essential Documents and on the Investigator's Brochure which had been agreed earlier through the ICH process.", „[…] to provide a unified standard for the European Union, Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions."
**Anmerkungen:** Das Europäische Parlament hat mit der Direktive 2001/20/EC vom Mai 2001 die Implementierung der GCP-Leitlinie vorgenommen.

**12**
**Titel:** Guideline for obtaining informed consent for the procurement and use of human tissues, cells and fluids in research

**Verfasser/Land**: Weltgesundheitsorganisation (WHO), Scientific and Ethical Review Group SERG
**Jahr:** 2003
**Internetfundstelle:** http://www.gfmer.ch/SRH-Course-2011/research-methodology/pdf/WHO-proposal-guidelines-forms-2003.pdf, 40 ff. (26.01.2012)
**Ziel:** „to assist researchers in dealing with the ethical issues relating to how clinical research materials are obtained, used and eventually disposed of, and the corresponding informed consent requirements. While this guideline is intended for the future collection of samples, many of the ethical considerations in this guideline are relevant also to previously collected human biological materials stored in repositories."
**Anmerkungen**: Die Leitlinie ist Teil der Zusammenstellung Preparing a Research Project Proposal – Guidelines and Forms und findet sich im Part 2, unter 7. (40–49). 6 Seiten mit folgenden 4 Anhängen: Appendix A – Summary of information about research samples that should be given to research subjects; Appendix B – Example consent document for an invasive procedure solely to obtain material for research; Appendix C – Example consent document for varying a routine invasive procedure to obtain materials for research; Appendix D – Consent for use of human blood, body fluids or tissue given for research.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 202



**13**
**Titel:** Guideline on Data Monitoring Committees

**Verfasser/Land**: EMEA
**Jahr:** 2005
**Internetfundstelle:** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „This Guideline document deals with independent Data Monitoring Committees. It is intended as an overview guide to highlight the key issues involved when sponsors include data monitoring committees as part of their trial management. While confirmatory, double blind, randomised clinical trials are in the focus of this guideline, the general principles outlined in this document also apply to other clinical trial situations."
**Anmerkungen**: Auf 8 Seiten 6 Kapitel mit folgenden Themen: Groups overlooking a clinical trial; Assessing the need for a DMC; Responsibilities of a DMC; Establishing a DMC; Working procedures of a DMC; Methodological implications of DMC analyses on study analyses.

**14**
**Titel:** Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (EMA 2010)

**Verfasser/Land**: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), eine Einrichtung der European Medicines Agency (EMA). „EMA is a decentralised body of the European Union."
**Jahr:** 2010
**Internetfundstelle:** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] general recommendations for handling missing data […]. The main focus of this guideline is issues associated with the analysis of the primary efficacy endpoint where patients are followed up over time."
**Anmerkungen:** Ergänzt die knappen Ausführungen in der ICH-E9 (Statistical Principles of Clinical Trials) zum Problemkreis fehlender Daten (missing values). Diese Guideline ersetzt die Points to Consider on Missing Data in Clinical Trials (CPMP/EWP/1776/99).

**15**
**Titel:** Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees

**Verfasser/Land**: European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP)
**Jahr:** 1997
**Internetfundstelle:** http://www.efgcp.be/Downloads/EFGCP%20Guidelines%20and%20Recommendations%20for%20EEC.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to establish a greater degree of scientific efficacy and procedural responsibility in the practices of Ethics Committees in Europe", „[…] a basis upon which Ethics Committees can develop their own specific written procedures for their functions within biomedical research", „[…] assisting in the ethical review of clinical trials involving medicinal products and substances".

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 203



**Anmerkungen**: EFGCP versteht sich als eine Non-Profit-Organisation unter belgischem Recht; die Richtlinie gibt Empfehlungen zum Prozedere, von der Konstituierung einer Ethik-Kommission über Antragstellung und Begutachtung bis hin zur Dokumentation der Beurteilung.

**16**
**Titel:** International Declaration on Human Genetic Data

**Verfasser/Land:** UNESCO
**Jahr:** 2003
**Internetfundstelle:** http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html (26.01.2012)
**Ziel:** „The aims of this Declaration are: to ensure the respect of human dignity and protection of human rights and fundamental freedoms in the collection, processing, use and storage of human genetic data, human proteomic data and of the biological samples from which they are derived, referred to hereinafter as ‚biological samples', in keeping with the requirements of equality, justice and solidarity, while giving due consideration to freedom of thought and expression, including freedom of research; to set out the principles which should guide States in the formulation of their legislation and their policies on these issues; and to form the basis for guidelines of good practices in these areas for the institutions and individuals concerned."
**Anmerkungen**: Umfasst 27 Artikel.

**17**
**Titel:** International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects

**Verfasser/Land**: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), eine internationale gemeinnützige Nichtregierungsorganisation, von WHO und UNESCO im Jahr 1949 ins Leben gerufen
**Jahr:** 2002
**Internetfundstelle:** http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] designed to be of use, particularly to low-resource countries, in defining national policies on the ethics of biomedical research, applying ethical standards in local circumstances, and establishing or redefining adequate mechanisms for ethical review of research involving human subjects."
**Anmerkungen:** Neben der Feststellung allgemeiner ethischer Prinzipien sowie der Formulierung einer Präambel werden 21 Guidelines aufgestellt und kommentiert. Anhang 1 zählt 48 Punkte auf, die ein Studienprotokoll enthalten sollte.

**18**
**Titel:** International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies

**Verfasser/Land**: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
**Jahr:** 1991/2009
**Internetfundstelle:** Text von 1991 unter: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/1991_texts_of_guidelines.htm (26.01.2012); Überarbeitung von 2009 als Buch (ISBN 92 9036 081 X)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 204



**Ziel:** „[…] to assist in the establishment of standards for ethical review of epidemiological studies", „[…] to ensure that epidemiological studies observe ethical standards".
**Anmerkungen:** Die Ausführungen sind in 24 Guidelines untergliedert, deren Inhalte jeweils in erläuternden Kommentaren weiter ausgeführt werden. Im Anhang findet man ein Glossar sowie eine Aufstellung von Inhalten eines Studienprotokolls für ein epidemiologisches Forschungsvorhaben.

**19**
**Titel:** Medical Professionalism in the new Millenium: A Physician Charter

**Verfasser/Land**: ABIM/ACP-ASIM Foundation & European Federation of Internal Medicine
**Jahr:** 2002
**Internetfundstelle:** http://www.annals.org/content/136/3/243.full (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to encompass a set of principles to which all medical professionals can and should aspire. The charter supports physicians' efforts to ensure that the health care systems and the physicians working within them remain committed both to patient welfare and to the basic tenets of social justice. Moreover, the charter is intended to be applicable to different cultures and political systems."
**Anmerkungen**: „The charter is the product of several years of work by leaders in the ABIM Foundation, the AC-ASIM Foundation, and the European Federation of Internal Medicine. The charter consists of a brief introduction and rationale, three principles, and 10 commitments."

Die deutsche Übersetzung „Charta zur ärztlichen Berufsethik" (nach Köbberling) findet sich in Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ) (2003) 97: 76–79.

**20**
**Titel:** Nürnberger Kodex (Nuremberg Code)

**Verfasser/Land**: USA
**Jahr:** 1947
**Internetfundstelle:** http://www.ippnw-nuernberg.de/aktivitaet2_1.html (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] delimiting permissible medical experimentation on human subjects".
**Anmerkungen:** Eine 10-Punkte-Erklärung, verfasst im Zusammenhang mit der Entscheidung des Nürnberger Kriegsgerichtes im Prozess USA gegen Karl Brandt et al. Deutscher Text zitiert nach: Mitscherlich A, Mielke, F (Hrsg) (1960) Medizin ohne Menschlichkeit. Dokumente des Nürnberger Ärzteprozesses, 272 f. Fischer, Frankfurt am Main

**21**
**Titel**: Arbeitsleitlinien für Ethik-Kommissionen, die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten (Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research)

**Verfasser/Land:** WHO
**Jahr:** 2000
**Internetfundstelle:** www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm (26.01.2012)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 205



**Ziel:** „[…] to facilitate and support ethical review in all countries around the world", „[…] to contribute to the development of quality and consistency in the ethical review of biomedical research", „[…] the Guidelines should be used by national and local bodies in developing, evaluating and progressively refining standard operating procedures for the ethical review of biomedical research."

**Anmerkung:** Ergänzt durch die Guideline: Surveying and evaluating ethical review practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research) (2002). http://apps.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/surveying-evaluating-ethical-practices/pdf/ethics2.pdf (26.01.2012).

**22**
**Titel:** Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards

**Verfasser/Land**: WHO
**Jahr:** 2005
**Internetfundstelle:** http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/TDR_GEN_Guidelines_05.1_eng.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „These Operational Guidelines are intended to provide international guidance to health research sponsors for the establishment and functioning of data and safety monitoring boards (DSMBs). […] The objective of these Guidelines is to contribute to the preservation of scientific integrity and protection of human subjects in health research. […] The Guidelines are intended to complement existing regulations and practices, as well as serve as a basis upon which specific written procedures for the functions of a DSMB can be developed by the sponsor."
**Anmerkungen**: Entstanden im Rahmen des WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) in Zusammenarbeit mit UNICEF, UNDP und World Bank. Der Text basiert auf einem Review vorliegender Leitlinien und Empfehlungen für DSMB und beschreibt auf 35 Seiten die Einrichtung, Rolle, Verantwortlichkeiten und den operativen Rahmen eines DSMB.

**23**
**Titel:** Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin

**Verfasser/Land**: Europarat
**Jahr:** 2006
**Internetfundstelle:** https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=977859 (26.01.2012)
**Ziel:** „This recommendation applies to the full range of research activities in the health field involving the removal of biological materials of human origin to be stored for research use. It also applies to the full range of research activities in the health field involving the use of biological materials of human origin that were removed for a purpose other than that mentioned in the previous paragraph; this includes material removed for a previous research project."
**Anmerkungen**: In 26 Artikeln werden Empfehlungen formuliert, die dazu beitragen sollen, die Rechte und die Privatsphäre von Personen, die Biomaterial zu Forschungszwecken zur Verfügung stellen, zu schützen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 206



**24**
**Titel:** Statistical Principles for Clinical Trials (ICH-E9)

**Verfasser/Land**: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, vgl. 04)
**Jahr:** 1998
**Internetfundstelle:** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to attempt to harmonise the principles of statistical methodology applied to clinical trials for marketing applications submitted in Europe, Japan and the United States."
**Anmerkungen:** Umsetzung der Inhalte in: Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P, Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations [Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Biometrischer Praxis (GBP) in der medizinischen Forschung]. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie (2004), 35, 63–71. Online unter: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/empfehlungen/empf_gbp.pdf (26.01.2012)

**25**
**Titel:** Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH-E3)

**Verfasser/Land**: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, vgl. 04).
**Jahr:** 1995
**Internetfundstelle:** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/Step4/E3_Guideline.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „[…] to allow the compilation of a single core clinical study report acceptable to all regulatory authorities of the ICH regions".
**Anmerkungen:** Keine

**26**
**Titel**: Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997

**Verfasser/Land**: Europarat
**Jahr:** 1997
**Internetfundstelle:** http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/ETS164_German.pdf (26.01.2012)
**Ziel:** „Die Vertragsparteien dieses Übereinkommens schützen die Würde und die Identität aller menschlichen Lebewesen und gewährleisten jedermann ohne Diskriminierung die Wahrung seiner Identität sowie seiner sonstigen Grundrechte und Grundfreiheiten im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin."
**Anmerkungen:** Bis zum August 2011 haben 28 Mitglieder des Europarates die 38 Artikel der sogenannten Oviedo-Konvention (Bioethik-Konvention) ratifiziert: „It is legally binding on Member States which have ratified it." Deutschland ist nicht darunter. Die Unterzeichnung scheitert bislang an den Ausführungen des Artikels 17 zur Forschung mit Nichteinwilligungs-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 207



fähigen. Die Bioethik-Konvention erlaubt in engen Grenzen nichteigennützige Forschung (Gruppennutzen erkennbar, nicht mehr als minimale Schadenrisiken).

Ein explanatory report erläutert die 38 Artikel der Konvention. Zur Konvention existieren bereits mehrere Zusatzprotokolle, z.B. zu den Themen Klonen (ETS 168), Transplantation (ETS 186) sowie zur biomedizinischen Forschung (CETS 195).

**27**
**Titel:** Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (The Vancouver Guideline)

**Verfasser/Land**: International Committee of Medical Journal Editors (CMJE)
**Jahr:** 2010
**Internetfundstelle:** http://www.icmje.org/
**Ziel:** „The ICMJE created the Uniform Requirements primarily to help authors and editors in their mutual task of creating and distributing accurate, clear, easily accessible reports of biomedical studies. The initial sections address the ethical principles related to the process of evaluating, improving, and publishing manuscripts in biomedical journals and the relationships among editors and authors, peer reviewers, and the media. The latter sections address the more technical aspects of preparing and submitting manuscripts."
**Anmerkungen**: Keine

## 4.2 Deutsche Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen

In alphabetischer Reihung nach dem Titel sind diejenigen deutschen Leitlinien, Kodizes und Empfehlungen aufgeführt, aus denen bei der Darstellung der Prüfpunkte zitiert wurde. Zu jedem Text ist die Fundstelle angegeben (Zugriff 26.01.2012).

- **Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien (daepi 2000)**
  Raspe H (2000) Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien in Hinblick auf Ethik und Datenschutz. In: Wiesing U, Simon A, von Engelhardt D (Hrsg), Ethik in der medizinischen Forschung, Reihe Medizin-Ethik, Band 13, 181–195. Schattauer, Stuttgart
- **Datenschutz in Wissenschaft und Forschung**
  Metschke R, Wellbrock R (2002) Datenschutz in Wissenschaft und Forschung. Berliner Beauftragter für Datenschutz und Informationsfreiheit, Berlin; online erhältlich unter http://www.datenschutz-berlin.de/content/veroeffentlichungen/a-z (06.02.2012)
- **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung Programm klinische Studien** (29.06.2010)
  http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Leitfaden_Klinische_Studien_ 100818.pdf
- **Empfehlung einer Probandenversicherung** (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2003)
  http://ak-med-ethik-komm.de/beschluesse.html (21. Jahresversammlung am 22. November 2003)
- **Empfehlung einer Wegeversicherung** (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2003)
  http://ak-med-ethik-komm.de/beschluesse.html (21. Jahresversammlung am 22. November 2003)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 208



- **Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften** (verabschiedet am 23.04.2010)
  http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf
- **Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach dem AMG** (2010)
  Dtsch Ärztebl (2010), 107, A48–A51; online unter http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/EmpfPruefaerzte.pdf
- **Epidemiologie und Datenschutz (DAE 1998) Konsenspapier Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie DAE & Arbeitskreis Wissenschaft der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder**
  http://www.datenschutz-bayern.de/verwaltung/epidem.htm (10.02.2012)
- **FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen** (Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. 27.11.2009)
  http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/verhaltenskodex/fachkreise/
- **Gender Mainstreaming in Forschungsvorhaben – Arbeitshilfe zu § 2 GGO** (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2005)
  http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/RedaktionGM/Pdf-Anlagen/gm-und-forschung,property=pdf,bereich=gm,sprache=de,rwb=true.pdf
- **Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations** (2004)
  Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P, Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie (2004), 35, 63–71
- **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien** (DFG/BMBF 25.05.2011)
  http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/klin_stud/kl_stud_grunds_verantwortlichkeiten.pdf
- **Humanbiobanken für die Forschung – Stellungnahme des Deutschen Ethikrates** (2010)
  http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-humanbiobanken-fuer-die-forschung.pdf
- **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DGEpi 2008)
  http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GEP.pdf (Zugriff: 22.02.2012)
- **Placebo in der Medizin – Eine Stellungnahme** (BÄK 27.08.2010)
  http://bundesärztekammer.at/downloads/placebo_lf_1_17012011.pdf
- **Prädiktive genetische Diagnostik. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung** (DFG 2003)
  http://www.dfg.de/dfg_profil/reden_stellungnahmen/2003/praed_gen_diagnostik/index.html
- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Verwendung von patientenbezogenen Informationen für die Forschung in der Medizin und im Gesundheitswesen** (ZEKO 1999)
  http://www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.25

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 209



- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung** (ZEKO 2003) http://www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.22
- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung** (ZEKO 1997) http://www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.27
- **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Forschung mit Minderjährigen** (ZEKO 2004) http://www.zentrale-ethikkommission.de/downloads/Minderjaehrige.pdf
- **Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis** (DFG 1998) http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/empfehlung_wiss_praxis_0198.pdf

## 4.3 Europäische Richtlinien sowie Deutsche Gesetze und Verordnungen

Aufgeführt sind alle bei der Besprechung der Prüfpunkte angeführten Regelwerke mit Angabe der zitierten Fassung. Die **deutschen Gesetze und Verordnungen** sind unter der Internetadresse http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/GESAMT_index.html erhältlich, die **europäischen Richtlinien** unter http://eur-lex.europa.eu/de/index.htm. (Zugriff: 26.01.2012)

- **Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003 (BGBl. I S. 66), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. August 2009 (BGBl. I S. 2814) geändert worden ist
- **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 19. Juli 2011 (BGBl. I S. 1398) geändert
- **Gesetz zu dem Übereinkommen der Vereinten Nationen vom 13. Dezember 2006 über die Rechte von Menschen mit Behinderungen.** Bundesgesetzblatt Jahrgang 2008 Teil II Nr. 35, ausgegeben zu Bonn am 31. Dezember 2008
- **Medizinproduktegesetz (MPG)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 12 des Gesetzes vom 24. Juli 2010 (BGBl. I S. 983) geändert worden ist
- **Richtlinie 2001/20/EG** vom 4. April 2001 (geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006)
- **Richtlinie 2003/94/EG** der Kommission vom 8. Oktober 2003
- **Richtlinie 2005/28/EG** vom 8. April 2005
- **Richtlinie 95/46/EG** vom 24. Oktober 1995
- **Röntgenverordnung** in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. April 2003 (BGBl. I S. 604), zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 4. Oktober 2011 (BGBl. I S. 2000)
- **Strafgesetzbuch (StGB)** in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998 (BGBl. I S. 3322), zuletzt geändert durch Artikel 4 des Gesetzes vom 23. Juni 2011 (BGBl. I S. 1266).
- **Strahlenschutzverordnung** vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. Oktober 2011 (BGBl. I S. 2000)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 210



- **Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V)** vom 09. August 2004 (BGBl. I S. 2081) (zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523)
- **Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV)** vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555)
- **Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV)** vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), zuletzt geändert durch Artikel 3 der Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555)

## 4.4 Internationale Leitlinien und Basistexte zu Forschungs-Ethik-Kommissionen

In den letzten 15 Jahren wurden von internationalen Organisationen (z.B. WHO, Europarat) verschiedene Leitfäden und Basistexte für Forschungs-Ethik-Kommissionen entwickelt.

Die hier vorgestellten 10 Texte unterscheiden sich in ihrer Schwerpunktsetzung. Während einige weit ausgreifen und Aussagen zum Aufbau, den Strukturen und Prozessen sowie der inhaltlichen Arbeit von Ethik-Kommissionen machen (z.B. A, G), fokussieren andere auf ausgewählte Bereiche wie z.B. die Evaluation der Kommissionsarbeit (z.B. B, J) oder legen ihren Schwerpunkt auf die Aus- und Weiterbildung von Ethik-Kommissionsmitgliedern (z.B. C, H). (Zugriff: 26.01.2012)

**A**
**Titel:** Arbeitsleitlinien für Ethik-Kommissionen, die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten (Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research)

**Verfasser/Land:** Weltgesundheitsorganisation (WHO)
**Jahr**: 2000
**Internetfundstelle**: www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm (26.01.1012)
**Ziel**: „Ziel dieser Leitlinien ist es, zur Entwicklung von Qualität und Konsistenz in der ethischen Begutachtung biomedizinischer Forschung beizutragen. Die Leitlinien beabsichtigen, bestehende Gesetze, Verordnungen und Vorgangsweisen zu ergänzen und als Basis zu dienen, auf der Ethikkommissionen (EKs) ihre eigenen spezifischen niedergeschriebenen Verfahren für ihre Funktionen in der biomedizinischen Forschung entwickeln können. In dieser Hinsicht begründen die Leitlinien einen internationalen Standard für die Qualitätssicherung in der ethischen Begutachtung."
**Anmerkung**: deutsche Übersetzung erfolgte durch das Forum Österreichischer Ethikkommissionen

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 211



**B**
**Titel**: Surveying and evaluating ethical review practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research)

**Verfasser/Land:** WHO
**Jahr**: 2002
**Internetfundstelle**: http://apps.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/surveying-evaluating-ethical-practices/pdf/ethics2.pdf (26.01.1012)
**Ziel**: „[…] to contribute to justified public confidence in the ethical review of research involving human participants", „[…] to assist public authorities in promoting good ethical review practice.", „[…] the Guideline is developed as a means to contribute to the education of ethics committees through review and evaluation of their practices".
**Anmerkungen**: Ergänzt die unter A aufgeführten Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research; auf 22 Seiten werden die Grundlagen für eine Evaluation der Kommissionsarbeit gelegt.

**C**
**Titel**: Research Ethics Committees – Basic concepts for capacity-building

**Verfasser/Land:** WHO
**Jahr**: 2009
**Internetfundstelle:** http://www.who.int/ethics/Ethics_basic_concepts_ENG.pdf (Zugriff: 22.02.2012)
**Ziel**: „[…] intended for use in a basic research ethics training programme for members of research ethics committees, researchers, national regulatory authorities, medical school faculty and other interested stakeholders in health care and research. The manual describes basic concepts, including ethical analysis, risk/benefit evaluation, confidentiality and the informed-consent process, along with the role of the research ethics committee, the organization of a training programme and the issue of fi nancial conflicts of interest. Finally, it lists the most relevant international guidelines and regulations".
**Anmerkungen**: 72 Seiten, Schwerpunkt liegt auf Aus- und Fortbildung im Bereich der Forschungsethik.

**D**
**Titel**: Establishing Bioethics Committees (Guide No. 1)

**Verfasser/Land:** UNESCO, Division of Ethics of Science and Technology
**Jahr**: 2005
**Internetfundstelle**: http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309e.pdf (26.01.1012)
**Ziel**: „This Guide is intended to provide precisely what its title denotes: guidance. It is designed neither to dictate ethical principles for inclusion in health policy nor to advocate the development of specific approaches for any Member State of UNESCO, but to offer a number of suggestions after having reviewed the efforts of many Member States that have already established Bioethics Committees at the national, regional, or local levels. The need to reflect on

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 212



the moral dimension of advances in science and technology, as well as the desire to enhance the public's health has, in many areas of the world, led to the establishment of various forms of Bioethics Committees, four of which are described and discussed in this Guide."
**Anmerkungen**: 72 Seiten, behandelt neben Forschungsethikkommissionen (Punkt 4) auch Health Care Ethics Committees, Health Professional Association Committees und Policy-making and/or Advisory Committees.

**E**
**Titel**: Bioethics Committees at work: Procedures and Policies (Guide No 2)

**Verfasser/Land:** UNESCO, Division of Ethics of Science and Technology
**Jahr**: 2006
**Internetfundstelle:** http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001473/147392e.pdf (26.01.1012)
**Ziel**: „Guide No. 2 neither proffers a mere collection of internal procedures and policies nor advocates that Bioethics Committees adopt a particular set of procedures and policies to guide them when they convene. However, Guide No. 2 suggests that chairpersons and members of the four established forms of Bioethics Committees consider and evaluate certain procedures and policies to guide them in fulfilling their mandates. […] Guide 2 explores the internal working procedures and policies of four forms of Bioethics Committees."
**Anmerkungen**: 72 Seiten; bietet im Anhang IV ein SOP für die prozeduralen Abläufe bei der Begutachtung eines Forschungsvorhabens durch eine Forschungs-Ethik-Kommission.

**F**
**Titel**: Educating Bioethics Committees (Guide No 3)

**Verfasser/Land:** UNESCO, Division of Ethics of Science and Technology
**Jahr**: 2007
**Internetfundstelle**: http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001509/150970e.pdf (26.01.1012)
**Ziel**: „This Guide, like Guides 1 and 2, is specifically intended to foster bioethics education by providing support to present and future chairpersons and members of Bioethics Committees as they initiate and continue to pursue their bioethics education […].This guidebook is intended to assist the members of all four forms of Bioethics Committees to pursue their knowledge of the complex multi-disciplinary field of bioethics. It will provide examples and refer to useful educational resources."
**Anmerkungen**: 78 Seiten, spezielle Ausführungen zu Forschungsethikkommissionen finden sich im Teil III, What members of bioethics committees need to know: Bioethical dilemmas, unter Punkt 4, Research Ethics Committees – dual mission.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 213



**G**
**Titel**: Guide for Research Ethics Committee Members

**Verfasser/Land:** Europarat, Steering Committee on Bioethics (CDBI)
**Jahr**: 2011
**Internetfundstelle**: http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_en.pdf (26.01.2012)
**Ziel**: „This Guide is designed to assist Research Ethics Committees (RECs) in fulfilling their important role when they review research proposals involving human beings. The aim is to highlight, from a European perspective, the key ethical issues that RECs are likely to face […]. The guide does not define new principles. It highlights the ethical basis for the principles laid down in the European instruments covering biomedical research, and widely accepted at international level. Additionally the guide outlines operational procedures as a basis on which RECs can develop their own organisational methods. The Guide is intended to be useful in practice, succinct and readable."
**Anmerkungen**: 50 Seiten; fokussiert auf die Begutachtung interventioneller Studienvorhaben.

**H**
**Titel**: European Textbook on Ethics in Research

**Verfasser/Land**: Europäische Kommission
**Jahr**: 2010
**Internetfundstelle**: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf (26.01.2012)
**Ziel**: „This textbook is designed for use in the training of researchers and research ethics committee members throughout Europe and beyond. It is intended to be accessible to scientific and lay readers, including those with no previous experience of ethical theory and analysis. The book covers key issues in the ethics of research involving human participants, including some of the ethical issues associated with new technologies."
**Anmerkungen**: 203 Seiten, in Buchform nach Registrierung kostenfrei erhältlich.

**I**
**Titel**: Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees

**Verfasser/Land:** European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP)
**Jahr**: 1997
**Internetfundstelle:** http://www.efgcp.be/Downloads/EFGCP%20Guidelines%20and%20Recommendations%20for%20EEC.pdf (26.01.2012)
**Ziel**: „[…] to establish a greater degree of scientific efficacy and procedural responsibility in the practices of Ethics Committees in Europe", „[…] a basis upon which Ethics Committees can develop their own specific written procedures for their functions within biomedical research", „[…] assisting in the ethical review of clinical trials involving medicinal products and substances".

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 214



**Anmerkungen:** „The European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP) is a non-profit organisation established by and for individuals with a professional involvement in the conduct of biomedical research. Its purpose is to promote good clinical practice and encourage the practice of common, high-quality standards in all stages of biomedical research throughout Europe." Die Guideline gibt Empfehlungen zum Prozedere, von der Konstituierung einer Ethik-Kommission über Antragstellung und Begutachtung bis hin zur Dokumentation der Beurteilung.

**J**
**Titel**: Guidance for auditing quality systems of independent ethics committees in Europe

**Verfasser/Land:** European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP)
**Jahr:** 2008
**Internetfundstelle**: http://www.efgcp.be/Downloads/EFGCP%20IEC%20Audit%20Guidance%2014%20October2008.pdf (26.01.2012)
**Ziel**: „The aim of this document is also to provide a complimentary guide to support the Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees preiously published by EFGCP in 1997 […]. By introducing a quality system within an Independent Ethics Committee, this will assist in raising standards of the committee and thereby provide greater protection for human subjects participating in biomedical research."
**Anmerkungen**: 21 Seiten, entwickelt von der Ethics Working Party des EFGCP. „It defines guidelines and recommendations to establish a quality assurance programme for Independent Ethics Committees in Europe."

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 215



# 5 Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus medizinischen Forschungsstudien an und mit Menschen

*Angelika Hüppe, Heiner Raspe*

## Vorbemerkung

Forschung an und mit Menschen muss sich legitimieren, d.h., sie muss im Vorhinein ihre wissenschaftliche Qualität, Rechtmäßigkeit und ethische Vertretbarkeit aufzeigen. Zu den elementaren Rechtfertigungsbedingungen zählt ein günstiges Verhältnis zwischen Nutzen- und Schadenpotenzialen[1] eines Forschungsvorhabens. Einschlägige Gesetzestexte wie Leitlinien fordern übereinstimmend vor Beginn eines Forschungsvorhabens eine „sorgfältige Abschätzung" von Nutzenchancen und Schadenrisiken (vgl. z.B. Punkt 18. der Deklaration von Helsinki, 2008 [1]). Konkrete Anleitungen bzw. praktische Hilfestellungen, wie eine solche Bewertung transparent und für andere nachvollziehbar durchgeführt werden sollte, sucht man in diesen Dokumenten jedoch vergebens. Es finden sich nur vage formulierte Hinweise, z.B., dass zu prüfen sei, ob der potenzielle Schaden einer Studienteilnahme gegenüber dem potenziellen Nutzen „ärztlich vertretbar" sei (AMG § 40 Abs. 1 Satz 3 Punkt 2 sowie MPG § 20 Abs. 1 Punkt 1).

Es verwundert daher nicht, dass Ethik-Kommissionsmitglieder die Abschätzung von Chancen und Risiken als schwierig bewerten. Nach einer Befragung niederländischer Ethik-Kommissionen aus dem Jahr 2002 sehen sich die wenigsten (12 %) in der Lage, eine systematische Analyse vorzunehmen. Häufig wird nach informellen, nicht diskutierten Regeln in unstrukturierter Weise vorgegangen, ein Vorgehen, das zu den beobachteten Unterschieden in der Bewertung identischer Forschungsprojekte durch verschiedene Ethik-Kommissionen beitragen dürfte.

Erste Ansätze zur Systematisierung wurden in den letzten Jahren im nordamerikanischen Raum entwickelt [2, 3, 4]. Im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projektes (FKZ 01GP0616) wurde in der Auseinandersetzung mit diesen Ansätzen ein eigener Systematisierungsvorschlag zur Identifikation und Analyse von Nutzen- und Schadenpotenzialen erarbeitet. Dieser wurde in der konkreten Anwendung auf alle Ethikanträge eines Jahrgangs einer universitären Ethik-Kommission weiterentwickelt. Der Gesamtprozess der notwendigen Analyse und Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen wurde dabei in vier Einzelschritte unterteilt.

Die vorliegende Handreichung will Mitglieder der Ethik-Kommission ebenso wie Forscher und Forscherinnen in mehreren Schritten durch den Analyse- und Abwägungsprozess führen und begleiten. Die dabei verwendeten zentralen Begriffe werden jeweils erläutert (s. Kästen).

**Um Missverständnissen vorzubeugen:**
Diese Handreichung bietet keinen Algorithmus an, der mithilfe von „Cut-off-Werten" zu einem kalkulierbaren Bilanzierungsergebnis führt. Der Wunsch nach so einem praktikablen Kalkül ist nachvollziehbar, aber nicht erfüllbar. Die notwendige Chancen-Risiken-Abwägung verlangt Wertentscheidungen, die relativ und kontextgebunden sind und auf subjektiven Einschätzungen beruhen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 216



Unser Ziel ist zuallererst eine **Erhöhung der Transparenz** der vorgenommenen Analyse- und Bewertungsprozesse. Die eigenen (intuitiven) Urteile und Wertentscheidungen sollten offengelegt und die dazu herangezogenen Informationen benannt werden können. Ein zweiseitiges Berichtsblatt bietet die Möglichkeit, das eigene Vorgehen zu notieren (s. Anlage A). Dies kann den Entscheidungsprozess, der zu einer bestimmten Bewertung der Vertretbarkeit des Studienvorhabens führt, für andere nachvollziehbarer machen.
Wir erwarten nicht, dass ein solches Berichtsblatt in die Routinearbeit der Kommissionen aufgenommen wird. Es bietet sich unsrer Meinung eher für besonders strittige Einzelfälle an und kann vor allem für interne Schulungszwecke zum Einsatz kommen.

Die Inhalte dieser Handreichung basieren auf folgenden zwei Publikationen:
1. Hüppe A, Raspe H (2009) Analyse und Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen aus klinischer Forschung. In: Boos J, Merkel R, Raspe H, Schöne-Seifert B (Hrsg), Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, 13–52. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
2. Hüppe A, Raspe H (2010): Mehr Nutzen als Schaden? Nutzen- und Schadenpotenziale von Forschungsprojekten einer medizinischen Fakultät – eine empirische Analyse. Ethik Med (2001), 23, 107–121

Zusätzlich wurden Anregungen aus den Arbeitsgruppen um Prof. Strech und Prof. Taupitz des laufenden BMBF-Projektes: Zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen von Forschungsvorhaben an und mit Menschen – Aktualisierung und Vertiefung der Empfehlungen zur Antragstellung und Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen (AVEEK)“ (FKZ 01EZ0938) berücksichtigt.

## 5.1 Der erste Schritt

Dieser Schritt ist am umfangreichsten. Er umfasst als unverzichtbare Vorarbeit eine sorgfältige Wahrnehmung des zur Diskussion stehenden Forschungsvorhabens. Dabei sind möglichst alle erkennbaren **Nutzenchancen** und **Schadenrisiken** des Studienvorhabens zu identifizieren.[2]

### 5.1.1 Nutzenchance/Schadenrisiko

**Was verstehen wir unter Nutzenchance?**
Das Eintreffen einer generell günstigen oder als wünschenswert erachteten physischen, psychischen, sozialen, ökonomischen und/oder ökologischen Folge der Studiendurchführung, -teilnahme bzw. -befunde mit einer Wahrscheinlichkeit > 0 für diverse potenzielle Nutznießer (Benefiziare). Zu diesen gehören z.B.:

- Exponierte Studienteilnehmer: Sie unterziehen sich der im Forschungsinteresse stehenden Methode bzw. gegebenenfalls einer Behandlung, Testung, Befragung o.ä.
- Nicht exponierte Teilnehmer: Sie sind der Kontrollgruppe zugewiesen und erhalten je nach Studiendesign keine Behandlung, eine Placebobehandlung, usual care oder eine Standardbehandlung lege artis (d.h. sie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften oder orientiert sich an evidenzbasierten Leitlinien)
- Andere Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllen

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 217



- Gruppe ähnlich Kranker (gegenwärtig und zukünftig)
- Angehörige des Studienteilnehmers
- Gesunde
- Heilkunde (darunter verstehen wir klinische Medizin, nicht Medizin im Sinne einer Erklärungswissenschaft)
- Medizinische Wissenschaft
- Weitere an der Studie Beteiligte wie Studienleiter, Sponsor, Klinikum, Praxen
- Umwelt und öffentliche Gesundheit (und ihre Determinanten)
- Die GKV und private Versicherungswirtschaft
- Industrie und Volkswirtschaft

**Was verstehen wir unter Schadenrisiko?**
Das Eintreffen einer nachteiligen oder als unerwünscht erachteten physischen, psychischen, sozialen, ökonomischen und/oder ökologischen Folge der Studiendurchführung, -teilnahme bzw. -befunde mit einer Wahrscheinlichkeit > 0 für diverse potenzielle Geschädigte (verschiedene Gruppen von „Malefiziaren" analog zu Benefiziaren, s.o.).
Die genannten Folgen umfassen neben gesundheitlichen Risiken auch mit der Studienteilnahme unmittelbar verbundene Unannehmlichkeiten bzw. erlebte Belastungen, die in englischsprachigen Texten als „burden" bezeichnet werden.

Anlage B führt Beispiele verschiedener Nutzenchancen und Schadenrisiken an.

Nutzenchancen und Schadenrisiken des Studienvorhabens werden unter Berücksichtigung der jeweiligen Adressaten/Betroffenen je **drei Teilmengen** zugewiesen: Es kann sich um Chancen auf Eigennutzen, Gruppennutzen oder Fremdnutzen sowie um Risiken für Eigenschaden, Gruppenschaden oder Fremdschaden handeln.

### 5.1.2 Potenzieller Eigennutzen/-schaden

Beginnen Sie mit folgenden beiden Fragen:

- Bietet das Studienvorhaben Chancen auf Eigennutzen, d.h., finden Sie Nutzenchancen, die den Studienteilnehmer selbst betreffen?
- Welcher potenzielle Eigenschaden ist erkennbar, d.h., finden Sie Schadenrisiken, die den Studienteilnehmer selbst betreffen?

Bitte notieren Sie auf dem Dokumentationsbogen stichwortartig die von Ihnen berücksichtigten Chancen auf Eigennutzen und Risiken auf Eigenschaden.

Ihre Merkmale können Sie mit folgenden sieben Fragen genauer analysieren:

1. Wodurch?
2. Wie wichtig?
3. Wie groß?
4. Wie wahrscheinlich?
5. Wann?
6. Wie lange?
7. Wie sicher?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 218



Allerdings werden Ihnen nicht in jedem Fall Aussagen zu allen Merkmalen auf der Basis der zur Verfügung stehenden Informationen möglich sein.

**1. *Wodurch* ergeben sich die Eigennutzenchancen bzw. Eigenschadenrisiken? Handelt es sich um *direkte* oder um *kollaterale* Effekte?**

**Was verstehen wir unter einem potenziellen direkten Eigennutzen/-schaden?**
Wenn positive oder negative Effekte für den Studienteilnehmer kausal auf die eingesetzte präventive, diagnostische, prognostische, therapeutische, rehabilitative oder palliative Intervention bzw. Behandlungsmethode (d.h. auf die vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation) zurückgeführt werden können, handelt es sich um eine Chance auf direkten Eigennutzen[3] bzw. um das Risiko eines direkten Eigenschadens.

**Was verstehen wir unter einem potenziellen kollateralen Eigennutzen/-schaden?**
Werden die Nutzenchancen bzw. Schadenrisiken für den Studienteilnehmer durch andere Aspekte der Studiendurchführung und -teilnahme verursacht, wird von einem potenziellen kollateralen Eigennutzen bzw. kollateralen Eigenschaden gesprochen.

- Zum **kollateralen Eigennutzen** kann auch der sogenannte Inclusion benefit gezählt werden. Darunter werden u.a. mögliche Vorteile verstanden, die sich durch eine intensivierte medizinische Überwachung während des Studienverlaufs ergeben.[4] Auch die finanzielle Vergütung für eine Studienteilnahme, Zugang zu kostenfreier Behandlung oder das positive Gefühl, in altruistischer Weise der Wissenschaft „gedient" zu haben (personal gratification of altruism), lassen sich als kollateraler Eigennutzen verstehen.
- Das Risiko eines **kollateralen Eigenschadens** kann sich bspw. durch studienbedingte Untersuchungen und Messungen ergeben, die zur Outcome-Erhebung dienen und selbst mit Risiken verbunden sind, (z.B. Risiko einer Nervenschädigung durch zusätzliche Blutentnahmen). Ein weiteres kollaterales Eigenschadenpotenzial kann z.B. in einer unzureichend abgesicherten Speicherung und Verwendung sensibler Personendaten liegen, oder im Unfallrisiko auf dem Wege zur studienbedingten Nachuntersuchung.

**2. *Wie wichtig* ist der Parameter, auf den sich die Nutzenchance/das Schadenrisiko bezieht?**

Wenngleich **Relevanzbewertungen** eine nicht unerhebliche subjektive Komponente aufweisen, kann dennoch z.T. auf eine interindividuell übereinstimmende Rangbildung zurückgegriffen werden. So wird z.B. eine Lebenszeitverlängerung bei Schilddrüsenkarzinom ebenso wie eine Linderung der Symptome einer Erkältungskrankheit als Eigennutzenchance angesehen werden. Dennoch dürfte die erste sicherlich von allen übereinstimmend als eine relevantere Eigennutzenchance bewertet werden.
Bei Bedarf kann die Relevanz mithilfe einer verbal verankerten nummerischen Rating-Skala bewertet werden (0 = keine Relevanz – 10 = höchste Relevanz)

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 219



**3. *Wie groß* ist die Eigennutzenchance bzw. das Eigenschadenrisiko?**

Ein weiteres Merkmal, das nicht mit der Relevanz zu verwechseln ist, bezieht sich auf das **Ausmaß** des möglichen positiven oder negativen Effektes. Eine medizinische Maßnahme kann beispielsweise in einem eher unbedeutenden Parameter eine deutliche Veränderung oder in einem hoch relevanten Outcome nur geringfügige Veränderungen bewirken.
Ein potenzieller direkter Eigennutzen bzw. -schaden kann also ein unterschiedliches Ausmaß, eine unterschiedliche Größe aufweisen. Für die Abschätzung des Ausmaßes sollten für Interventionsstudien, wo möglich, empirische Effektmaße aus dem Gruppenvergleich früherer Studien wie Effektstärken, Odds Ratios, absolute und relative Risikoreduktionen herangezogen werden. Dabei ist das 95%-Konfidenzintervall (falls mitgeteilt) als Maß für die Unsicherheit des Punktschätzers zu beachten.
Für die Einstufung des Schweregrades von Medikamentennebenwirkungen sind verschiedene Klassifikationssysteme in Anwendung, z.B. die Common Toxicity Criteria (primär für den Bereich der Chemotherapie entwickelt). Allen gemeinsam ist die Einteilung in 5 Schweregrade: keine Beschwerden, geringe Beschwerden, mäßige Beschwerden, deutliche Beschwerden und schwerste, lebensbedrohliche Zustände.

**4. *Wie wahrscheinlich* ist das Auftreten der Eigennutzenchance bzw. des Eigenschadenrisikos?**

Die **Wahrscheinlichkeit für das Eintreten** eines bestimmten potenziellen Eigennutzens bzw. Eigenschadens kann stark variieren. Die Abschätzung der Eintrittswahrscheinlichkeit sollte, wo möglich, Maßzahlen zur vergleichenden relativen Häufigkeit aus früheren Studien heranziehen. Im Falle von Interventionsstudien können das z.B. absolute Chancen/Risikodifferenzen und die daraus berechnete Number Needed to Treat (NNT) bzw. Number Needed to Harm (NNH) mit möglichen Angaben zur Unsicherheit der jeweiligen Schätzung (95%-Konfidenzintervall) sein.
Im Falle von Arzneimittelnebenwirkungen kann auf eine verbreitete Einteilung der erwarteten absoluten Häufigkeiten zurückgegriffen werden:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 – < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 – < 1/100), selten (≥ 1/10 000 – < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (= Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**5. *Wann* werden die Eigennutzenchancen und Eigenschadenrisiken eintreten?**

Der Eintritt eines potenziellen Eigennutzens oder -schadens kann unterschiedlich schnell erfolgen.

- **Früh:** Nutzenchancen und Schadenrisiken treten unmittelbar nach Beginn der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation (innerhalb von 7 Tagen) auf.
- **Leicht verzögert:** Nutzenchancen wie Schadenrisiken realisieren sich Wochen oder Monate nach Beginn der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation (ab 1 Woche bis zu max. 12 Monate).
- **Stark verzögert:** Nutzenchancen und Schadenrisiken realisieren sich erst Jahre nach der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation (ab 1

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 220



Jahr). So treten beispielsweise unerwünschte Wirkungen wie Zweitkarzinome, gestörte Fertilität oder Keimschädigungen manchmal als Langzeitfolgen erst Jahre nach Studienabschluss auf.

**6. *Wie lange* werden die Effekte andauern?**

Die Zeit bis zum Effektverlust eines potenziellen Eigennutzens bzw. bis zum Abklingen eines Eigenschadens kann unterschiedlich lang sein.

- **Kurzfristig:** Positive bzw. negative Wirkungen vergehen innerhalb weniger Tage (bis zu 7 Tage) nach Beendigung der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation.
- **Mittelfristig:** Positive bzw. negative Wirkungen halten mehrere Wochen bis Monate (1 Woche bis zu 12 Monate) nach Beendigung der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation an.
- **Langfristig:** Positive bzw. negative Wirkungen sind noch Jahre (ab 1 Jahr) nach Beendigung der vom Forscher vorgenommenen Bedingungs- oder Behandlungsvariation zu beobachten.

**7. *Wie sicher* ist Ihre Bewertung der Charakteristika der Nutzen- und Schadenpotenziale für die Studienteilnehmer?**

Die bereits vorliegenden Informationen zu einzelnen Nutzenchancen und Schadenrisiken können je nach Studienfeld und Studienphase unterschiedlich umfangreich und belastbar sein. Die Evidenzlage kann sich zwischen den Extremen „völlig unzureichend" bis „voll und ganz ausreichend" bewegen. Die Sicherheit der Merkmalsbeschreibung ist zu vermerken.

Nachdem Sie sich mithilfe dieser sieben Fragen ein möglichst genaues Bild von den Eigennutzenchancen und Eigenschadenrisiken gemacht haben, versuchen Sie nun die zahlreichen Teilinformationen zu einer globalen Bewertung zusammenzuziehen.

Bitte beachten Sie dabei: Kollaterale *Eigennutzenchancen* sollten **nicht** einbezogen werden.[5] Kollaterale *Eigenschadenrisiken* werden hingegen berücksichtigt.[6]

Versuchen Sie, alle identifizierten direkten Nutzenchancen sowie alle direkten wie kollateralen Schadenrisiken für den Studienteilnehmer zusammenfassend zu betrachten. Fragen Sie sich:

- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten direkten Eigennutzenchancen insgesamt als gering, ziemlich oder stark?
- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten direkten wie kollateralen Eigenschadenrisiken insgesamt als gering, ziemlich oder stark?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 221



Notieren Sie Ihre zusammenfassenden Urteile in der 1. und 4. Zeile der Tabelle 5.1 im Dokumentationsbogen (Anlage A). Tabelle 5.1 sieht folgendermaßen aus:

| **Chancen auf** | **Zusammenfassende Bewertung** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Eigennutzen (direkt) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Gruppennutzen | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Fremdnutzen (Heilkunde/Wissenschaft) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| **Risiken für** | **Zusammenfassende Bewertung** | | | | |
| Eigenschaden (direkt und kollateral) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Gruppenschaden | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Fremdschaden | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |

### 5.1.3 Potenzieller Gruppennutzen/-schaden

Wenden Sie sich jetzt dem potenziellen Gruppennutzen bzw. -schaden zu und fragen Sie:

- Bietet das Studienvorhaben die Chance auf Gruppennutzen?
- Sind Risiken eines Gruppenschadens erkennbar?

**Was verstehen wir unter potenziellem Gruppennutzen?**
Wir sprechen von potenziellem Gruppennutzen, wenn sich unmittelbar nach Studienabschluss oder nach Durchführung einer oder weniger weiterer Studien positive Effekte für den Personenkreis ergeben, der sich mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie umreißen lässt oder diesen sehr nahe kommt.

**Anmerkung:** Wir schlagen hier ein enges Verständnis von Gruppennutzen vor, das vor einem inflationären Gebrauch des Begriffs schützen soll und ihn in normativer Hinsicht näher an den Eigennutzen heranrückt. Es reicht für diesen „engen Gruppennutzen" nicht aus, Nutzenchancen in Aussicht zu stellen, die weitere „vorklinische" oder translationale Studien und deren positive Ergebnisse voraussetzen.[7] Eine zweite Einschränkung betrifft die Abgrenzung der Gruppe: In engster und sicherster Definition umfasst sie ausschließlich den Personenkreis, der die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt.[8]

**Beispiel zur Abgrenzung Gruppennutzen – Fremdnutzen:**
Aus der Nabelschnur von gesunden Neugeborenen wird Blut entnommen, um den Einfluss von Glukose und Insulin auf die Zytokinbildungsfähigkeit zu untersuchen. Man hofft, dass die Erkenntnisse über den Einfluss des Blutzuckerspiegels auf Entzündungsreaktionen in der Zukunft zu einer verbesserte Behandlung erkrankter Neugeborener führen. Wir sprächen diesem Studienvorhaben *keinen* potenziellen Gruppennutzen zu. Nach unserer Einschätzung liegt hier allein eine Chance auf Fremdnutzen (Heilkundenutzen) vor, die Studie ist als fremdnützig zu bezeichnen.

**Gruppennützige Studien:** Studienvorhaben mit einem potenziellen direkten Eigennutzen (eigennützige Studien) weisen regelmäßig auch eine Gruppennutzenchance auf (es sei denn die Übertragung des neuartigen, überlegenen Behandlungsverfahrens in die kli-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 222



nische Routine ist nicht abzusehen). Diese Studien werden jedoch nicht als gruppennützige Forschungsvorhaben bezeichnet. Der Begriff gruppennützig bleibt Studien vorbehalten, die den Teilnehmern kein direktes Eigennutzenpotenzial bieten (Einschränkung s.u. unter Sonderfall). Die Chance auf Gruppennutzen kann unter Umständen zur Legitimationsbasis der nicht eigennützigen Studie werden.

Zu den gruppennützigen Studien zählen u.a. diagnostische und prognostische Genauigkeitsstudien. In ihnen wird die diagnostische oder prognostische Validität eines neuen Tests an gesicherten Fällen einer Krankheit im Vergleich zu (oft gesunden) Kontrollpersonen geprüft. Da der Krankheitsstatus beider Gruppen bekannt ist, kann für keinen Studienteilnehmer ein direkter Eigennutzen in Aussicht gestellt werden (z.B. Studie an H5N1-Erkankten und Gesunden zur Validierung eines neuen diagnostischen Schnelltests). Stellt sich das neue Testverfahren als trennscharf und klinisch relevant heraus, dann sind die Studienergebnisse für die Diagnostik späterer (Verdachts-)Fälle bedeutsam; die Studie ist gruppennützig.

Weitere gruppennützige Studien sind z.B. Anwendungsbeobachtungen (z.B. Dokumentation der Langzeiteffekte verschiedener CE-zertifizierter Herzkatheter mit dem Ziel, Patienten zu identifizieren, die mehr oder weniger profitieren), Studien der Outcome-Forschung (z.B. Fragebogenstudie zu Einschränkungen der sozialen Teilhabe von Stomaträgern zur Verbesserung der Beratungsangebote).

Einen **Sonderfall** stellen **Impfstudien** z.B. mit Kindern dar: Sie weisen ein direktes Eigennutzenpotenzial für die Geimpften auf und – damit verknüpft – ein Nutzenpotenzial für gleichaltrige gesunde Kinder, die in Zukunft mit dem neuen Impfstoff geimpft werden können. Zusätzlich bieten diese Studien die Chance eines kollateralen Gruppennutzens für alle nicht geimpften Kinder, wenn die Impfung zur „Herdimmunität" beiträgt. Diese Studien können daher sowohl als eigennützig wie auch als gruppennützig bezeichnet werden.

**Was verstehen wir unter potenziellem Gruppenschaden?**

Nach Studienabschluss und Auswertung der Ergebnisse ergibt sich ein Schadenrisiko für einen Kreis von Personen, deren Merkmale genauer durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie beschrieben sind.

Gruppenschaden kann z.B. darin bestehen, dass die Studienergebnisse zu einer Stigmatisierung bzw. Diskriminierung von Personengruppen führen, die den Studienteilnehmern ähneln. Auch die mit einer medizinischen Maßnahme verbundenen Nebenwirkungen lassen sich als Gruppenschaden verstehen. Allerdings ist in beiden Fällen auch ein Eigenschadenpotenzial gegeben. Für einen potenziellen Gruppenschaden ohne Eigenschadenrisiko haben wir (bisher) kein überzeugendes Beispiel finden können.

Bitte notieren Sie auf dem Dokumentationsbogen stichwortartig die von Ihnen berücksichtigten Chancen auf Gruppennutzen bzw. Risiken auf Gruppenschaden.

Zur genaueren Analyse können gegebenenfalls wieder die oben vorgestellten Fragen (wodurch, wie wichtig, wie groß, wie wahrscheinlich, wann, wie lang, wie sicher) herangezogen werden.

Am Ende der Analyse sind wieder Globalurteile abzugeben:

- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten Gruppennutzenchancen insgesamt als gering, ziemlich oder stark?

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 223



- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten Gruppenschadenrisiken insgesamt als gering, ziemlich oder stark?

Das Ergebnis Ihrer Bewertung notieren Sie ebenfalls in Tabelle A.1 im Dokumentationsbogen in den Zeilen 2 und 5.

### 5.1.4 Potenzieller Fremdnutzen/-schaden

Prüfen Sie nun noch:
- Bietet das Studienvorhaben Chancen auf Fremdnutzen?
- Lässt sich das Risiko von Fremdschaden erkennen?

**Was verstehen wir unter potenziellem Fremdnutzen bzw. Fremdschaden?**
Die Studiendurchführung bzw. Studienteilnahme führt zu Nutzenchancen oder beinhaltet Schadenrisiken für Dritte. Zu diesen Dritten können z.B. (teils im übertragenen Sinne) gehören:
- Gruppe zukünftig ähnlich Kranker außerhalb der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie
- Angehörige des Studienteilnehmers
- Heilkunde
- Wissenschaft
- Weitere an der Studie Beteiligte wie Studienleiter, Sponsor, Klinikum, Praxis
- Umwelt
- Öffentliche Gesundheit (und ihre Determinanten)
- Die GKV und private Versicherungswirtschaft
- Volkswirtschaft und Industrie …

In Anbetracht des großen Kreises möglicher Benefiziare weisen fast alle Studienvorhaben *irgendeine* Chance auf Fremdnutzen auf. Für die notwendige Abwägung ist allerdings von besonderem Interesse, ob es eine Chance auf Fremdnutzen für die *medizinische Wissenschaft* bzw. für die *Heilkunde* gibt. Studienvorhaben mit einer nur geringen methodischen Qualität können nur ein geringes (oder gar kein) Fremdnutzenpotenzial für Heilkunde und Wissenschaft aufweisen. Andere Fremdnutzenchancen wie der wirtschaftliche Nutzen für medizintechnische Herstellerfirmen oder Nutzen für das berufliche Weiterkommen der Forscher bleiben bei der späteren Abwägung unberücksichtigt.

Bitte notieren Sie im Dokumentationsblatt (s. Anlage A) zuerst stichwortartig den von Ihnen berücksichtigten potenziellen Fremdnutzen und Fremdschaden.

Geben Sie dann ein Globalurteil über den potenziellen Fremdnutzen und -schaden ab.
- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten Fremdnutzenchancen als gering, ziemlich oder stark?
- Bewerten Sie die Bedeutung der identifizierten Fremdschadenrisiken als gering, ziemlich oder stark?

Auch dieses Ergebnis Ihrer Bewertung notieren Sie bitte in Tabelle 5.1 des Dokumentationsbogens (Zeilen 3 und 6).

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 224



## 5.2 Der zweite Schritt

Er umfasst a) die Prüfung gesetzlicher Vorgaben (Kap. 5.2.1) sowie b) eine Prüfung der Obergrenze der Zumutbarkeit von Risiken (Kap. 5.2.2).

### 5.2.1 Prüfung gesetzlicher Vorgaben

Im Falle klinischer Prüfungen von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sowie beim Einsatz radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung zu Forschungszwecken gelten für Nutzenchancen bzw. Schadenrisiken spezialgesetzliche Regelungen.

Falls das Studienvorhaben **keinen** spezialgesetzlichen Regelungen unterliegt, können Sie gleich zu Abschnitt 5.2.2 weitergehen.

Falls Spezialgesetze zutreffen, müssen Sie sich zuerst vergewissern, dass

- im Falle von **AMG-Studien** folgende Auflagen erfüllt sind:
  - Es muss eine Nutzenchance für die Heilkunde (Fremdnutzenchance) ersichtlich sein (§ 40 Abs.1 Nr. 2 AMG).
  - Bei kranken Einwilligungsfähigen sowie kranken Minderjährigen muss zumindest eine Chance auf Gruppennutzen vorliegen (§ 41 Abs. 1 Nr. 1 u. 2, § 40 Abs. 4 Nr. 1, § 41 Abs. 2 Nr. 1 u. 2 AMG).
  - Der Einbezug nicht einwilligungsfähiger Erwachsener verlangt die Chance auf einen direkten Eigennutzen (§ 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG).
  - Beim Einbezug nicht einwilligungsfähiger Erwachsener dürfen sich nur „ möglichst wenig Belastungen und andere vorhersehbaren Risiken“ für die Person ergeben (§ 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG).
  - Studienvorhaben mit Minderjährigen dürfen nur ein **minimales Risiko** (sehr geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigung der Gesundheit) und **minimale Belastungen** (Unannehmlichkeiten treten allenfalls vorübergehend auf und sind sehr geringfügig) aufweisen (§ 41 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe d AMG).
- Im Falle von klinischen Prüfungen nach dem **MPG** müssen folgende Auflagen erfüllt sein:
  - Es muss eine Nutzenchance für die Heilkunde (Fremdnutzenchance) ersichtlich sein (§ 20 Abs. 1 Nr. 1 MPG).
  - Der Einbezug kranker Personen verlangt die Chance eines direkten Eigennutzen (§ 21 Nr. 1 MPG).
  - Falls gesunde Minderjährige einbezogen werden, muss für sie die Chance eines direkten Eigennutzens erkennbar sein (§ 20 Abs. 4 Nr. 1 MPG).
- Werden radioaktive Stoffe/ionisierende Strahlung **(Strahlenschutzverordnung)** oder Röntgenstrahlung **(Röntgenverordnung)** zum Zweck der medizinischen Forschung am Menschen angewendet,
  - muss eine Nutzenchance für den Fortschritt der Heilkunde oder der medizinischen Wissenschaft (Fremdnutzenchance) ersichtlich sein (§ 28b Abs. 1 Nr. 3 RöV; § 24 Abs. 1 Nr. 3 StrSchV);
  - darf ein Einbezug Nichteinwilligungsfähiger nur erfolgen, wenn die Anwendung der Stoffe/Strahlung für sie mit einem potenziellen Eigennutzen (Behandlung, Diagnostik) verbunden ist (§ 28d Abs. 4 Nr. 2 RöV; § 88 Abs. 4 Nr. 2 StrSchV);

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 225



– darf bei gesunden Studienteilnehmern eine Höchstgrenze von 20 mSv nicht überschritten werden (§ 28b Abs. 3 RöV).

### 5.2.2 Prüfung der Obergrenze der Zumutbarkeit von Risiken

Es ist die Frage zu stellen, ob die Summe der identifizierten Schadenpotenziale für die Teilnehmer eine (je nach Studienart, Studienteilnehmer und Krankheitsschwere unterschiedlich hohe) **Obergrenze** überschreitet.

Werden rechtliche Auflagen nicht erfüllt oder scheint die Obergrenze der Zumutbarkeit von Schadenrisiken überschritten, ist die Analyse an dieser Stelle mit einem negativen Gesamtergebnis zu beenden. Notieren Sie bitte Ihr Urteil und dessen Begründung auf dem Dokumentationsbogen.

Schauen Sie sich nochmals die identifizierten Schadenrisiken an. Lassen sich Möglichkeiten zur **Reduktion der identifizierten Risiken** erkennen? Wenn ja, so sollten die Antragsteller im Rahmen des Beratungsprozesses darauf hingewiesen werden.

## 5.3 Der dritte Schritt

Diesen Schritt können Sie komplett überspringen, wenn **nur Gesunde** als Studienteilnehmer rekrutiert werden sollen.

Werden **kranke Personen** in die Studie eingeschlossen, sollten Sie zuerst feststellen, ob das Studienvorhaben Prozeduren umfasst, die zur Behandlung/Versorgung dieser kranken Menschen bestimmt sind (therapeutische Studienprozeduren).

Falls das nicht zutrifft, vergewissern Sie sich, dass eine adäquate Behandlung außerhalb der Studie durch die Studienteilnahme nicht behindert wird (z.B. durch Einschränkungen der Medikamenteneinnahme). Notieren Sie das Ergebnis der Prüfung im Dokumentationsbogen und fahren Sie mit Schritt 4 fort.

Werden in die Studie Kranke einbezogen, die im Rahmen der Studie eine Behandlung ihrer Erkrankung erfahren sollen, ist sicherzustellen, dass diese Patienten im Rahmen der Studie erwarten können, nicht schlechter behandelt zu werden als außerhalb der Studie. Das Equipoise-Kriterium (in der von Freedman in den 1990er Jahren ausgeführten Konzeptualisierung)[9] fordert, dass eine Studienbehandlung eine mindestens so gute Nutzen-Schaden-Bilanz erwarten lässt wie der aktuell geltende Behandlungsstandard. Das Niveau des Behandlungsstandards spiegelt sich beispielsweise in den Empfehlungen von Fachgesellschaften wider oder ist in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien dokumentiert.

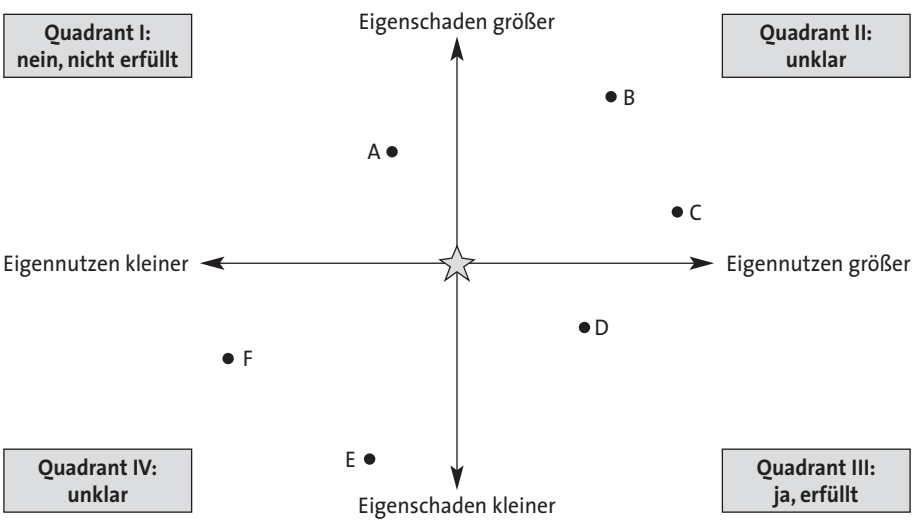
Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 226



### 5.3.1 Equipoise – externer Aspekt

Prüfen Sie zuerst den **externen Aspekt der Equipoise.**

**Wie wird der „externe" Aspekt der Equipoise überprüft?**
Im Falle von **einarmigen Studien** (z.B. Behandlung mit einem neu zugelassenen Medizinprodukt im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung) vergleichen Sie Chancen und Risiken der Studienbehandlung mit den Chancen und Risiken der Standardbehandlung und setzen sie zueinander in Beziehung.
Im Falle **mehrarmiger Studien** ist diese Prüfung für den Kontrollarm durchzuführen.
Ist im Studienprotokoll angegeben, dass die Behandlung der Kontrollgruppenteilnehmer der Standardbehandlung entspricht, ist zu prüfen, ob diese Aussage zutreffend ist.
Wird Usual care (= normale Versorgungspraxis) als Behandlung für die Mitglieder einer Kontrollgruppe gewählt, ist zu erwägen, ob dies vertretbar ist, da Usual care nicht notwendigerweise den aktuell geltenden Behandlungsstandards entspricht.
Bei Erkrankungen, für die es noch keine etablierte Behandlung gibt, kann auch eine Nichtbehandlung bzw. ein Placebo für die Behandlung in der Kontrollgruppe vorgesehen werden. Ist eine kurative Behandlung nicht (mehr) möglich, sollte den Kontrollgruppenteilnehmern eine dem Standard entsprechende palliative Betreuung angeboten werden.
Die folgende Abbildung A.1 bietet eine Visualisierungshilfe für den Vergleichsprozess.
Die für das Krankheitsbild der potenziellen Studienteilnehmer etablierte Standardbehandlung außerhalb der Studie (mit ihren Nutzen- und Schadenpotenzialen) wurde in den Ursprung eines Koordinatensystems gesetzt und mit einem Stern veranschaulicht.




Für sechs fiktive Studienbehandlungen (bezeichnet als A–F) wurde jeweils beurteilt, ob die für sie identifizierten direkten Eigennutzenchancen und Eigenschadenrisiken größer oder geringer sind als diejenigen der Standardbehandlung. Dabei ist auf der x-Achse der Unterschied an Eigennutzenpotenzial und auf der y-Achse der Unterschied an Eigenschadenpotenzial abgetragen, wodurch den Studienbehandlungen A–F verschiedene Positionen im Koordinatensystem zugewiesen werden.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 227



- Die **Behandlung A** wird dem **Quadranten I** zugeordnet, da sie im Vergleich zur geltenden Standardbehandlung eine etwas kleinere Nutzenchance bei größerem Schadenrisiko für den Patienten erkennen lässt. Es wäre nicht vertretbar, einer behandlungsbedürftigen Person die Teilnahme an einer solchen Studie anzubieten. Dies gilt ebenso für alle anderen Behandlungen, die im Quadranten I zu liegen kämen. Die Equipoise-Prüfung würde mit einem negativen Ergebnis abschließen.
- Studienbehandlungen, die im **Quadranten III** angesiedelt sind wie z.B. die **Behandlung D**, versprechen hingegen ein größeres Potenzial an Eigennutzen und zugleich ein kleineres Potenzial an Eigenschaden als die bislang übliche Standardbehandlung. Hier ist der externe Aspekt der Equipoise-Bedingung erfüllt.
- Schwieriger gestaltet sich die Prüfung für Behandlungen, die in den **Quadranten II oder IV** liegen. **Behandlung C** verspricht beispielsweise einen deutlich größeren Eigennutzen bei einem nur etwas größeren Eigenschaden und dürfte daher vertretbar sein. Auch **Behandlung E** könnte vertretbar sein, da sie zwar nicht ganz das Eigennutzenpotenzial der Standardbehandlung erreicht, doch auf eine deutliche Reduktion der Risiken für Eigenschaden hoffen lässt.
- Anders aber im Falle von **Behandlung B und F.** Ein kleiner Zugewinn an Nutzen geht einher mit einer deutlichen Erhöhung des Schadenpotenzials **(B)** bzw. eine kleine Reduktion des Schadenpotenzials wird mit einem deutlichen Verlust an Eigennutzen „bezahlt" **(F).** Hier besteht die Gefahr, dass der Studienteilnehmer eine Behandlung unter dem Niveau der Standardbehandlung erfährt.

Informieren Sie sich, wie eine leitlinienbasierte Behandlung der zu Diskussion stehenden Erkrankung aussieht und mit welchen Chancen und Risiken für die Patienten diese Behandlung verbunden ist. Fragen Sie sich dann, ob die in der Studie eingesetzte Behandlungsform größere, kleinere oder vergleichbare Nutzenchancen sowie Schadenrisiken mit sich bringt.

Tragen Sie das Ergebnis der Prüfung des externen Aspektes der Equipoise in den Dokumentationsbogen ein (Anlage A, unter Schritt 3).

### 5.3.2 Equipoise – interner Aspekt

Bei zwei- und mehrarmigen Studien ist zusätzlich der **interne Aspekt" der Equipoise** zu untersuchen.

Was verstehen wir unter dem „internen" Aspekt der Equipoise?
Der interne Aspekt der Equipoise richtet sein Augenmerk auf die Chancen-Risiken-Profile der Behandlungen, die in den verschiedenen Studienarmen angeboten werden. Es wird gefordert, dass zu Studienbeginn eine echte Unentschiedenheit/Unsicherheit in der Expertengemeinschaft darüber besteht, welches der zum Einsatz kommenden Behandlungsverfahren das günstigere Verhältnis von potenziellem Nutzen und Schaden für den Patienten aufweist. Bei der Zuweisung (zufällig oder nicht) zu verschiedenen Studiengruppen (Interventions- oder Kontrollgruppe) ist vorauszusetzen, dass die vorliegende Datenlage noch kein sicheres Urteil über die Überlegenheit einer der ausgewählten Behandlungsweisen im Hinblick auf potenziellen Eigennutzen wie Eigenschaden erlaubt.[10]

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 228



Die geforderte Unentschiedenheit (uncertainty) in der Expertengemeinschaft kann auf fehlender bzw. mangelhafter Evidenz (z.B. fehlen bislang empirische Daten bzw. sie sind widersprüchlich) oder auf begründeter Meinungsverschiedenheit unter kompetenten Experten beruhen. Die geplante Forschungsstudie will diese Unsicherheit und Meinungsdiversität reduzieren.

**Besonderheit:** Im Falle von Nichtüberlegenheitsstudien ist das Ausmaß der noch akzeptierten Unterlegenheit der Behandlung in der Interventionsgruppe auf klinische Relevanz zu prüfen.

Kommt auch die Prüfung des internen Aspektes der Equipoise zu einem positiven Ergebnis, folgt der vierte und letzte Schritt.

## 5.4 Der vierte Schritt

Im vierten und letzten Schritt ist festzustellen, ob der identifizierte potenzielle Eigen-, Gruppen- und Fremdschaden durch den potenziellen Eigen-, Gruppen- oder Fremdnutzen auf solche Weise ausgeglichen werden kann, dass die Gesamtbilanz einen Nettonutzen erbringt („more good than harm").

Eine solche (nicht vermeidbare) Bilanzierung ist schwierig, da teilweise „Äpfel mit Birnen" verglichen werden müssen. Es kann daher hilfreich sein, sich dem Urteil über die Gesamtbilanz in mehreren Zwischenschritten zu nähern.

Gehen Sie bei der Bilanzierung vom **Eigenschadenrisiko** des Studienvorhabens aus, das sich aus dem Gesamt der identifizierten direkten wie kollateralen Schadenrisiken für die Studienteilnehmer zusammensetzt (z.B. Nebenwirkungen des Prüfpräparates, zusätzliche Blutabnahmen zur Outcome-Bestimmung, Zeitaufwand für Follow-up-Befragungen, Speicherung und Verarbeitung personenbezogener oder pseudonymisierter Daten).

Fragen Sie sich:

1. **Wird das Gesamt an Eigenschadenpotenzial durch ein direktes Eigennutzenpotenzial aufgewogen?**

Wenn der potenzielle Eigennutzen Ihrer Meinung nach den potenziellen Eigenschaden aufwiegt, notieren Sie ein Plus (+) im ersten grauen Feld der Tabelle 5.2 im Dokumentationsbogen (Anlage A). Verwenden Sie eine Null (0), um auszudrücken, dass in Ihren Augen dieser Bilanzierungsschritt (noch) zu keinem Nettonutzen führt.

| Risiko/Chance ... | Direkter Eigennutzen |
|---|---|
| Eigenschaden | **???** |

Beziehen Sie in Ihre Abwägung nun zusätzlich mögliche identifizierte Chancen auf Gruppennutzen ein.

Fragen Sie sich:

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 229



**2. Kann das Gesamt an Eigenschadenpotenzial durch den Einbezug der Chancen auf Gruppennutzen aufgewogen werden?**

| Risiko/Chance ... | Direkter Eigennutzen | Plus Gruppennutzen |
|---|---|---|
| Eigenschaden | **0 oder +** | **???** |

Wenn durch den zusätzlichen Einbezug des potenziellen Gruppennutzens Ihrer Meinung nach der potenzielle Eigenschaden aufgewogen wird, notieren Sie ein Plus (+) im zweiten grauen Feld der Tabelle 5.2 im Dokumentationsbogen. Verwenden Sie eine Null (0), um auszudrücken, dass auch dieser Bilanzierungsschritt noch zu keinem Nettonutzen führt.

Berücksichtigen Sie dann bei der Abwägung den identifizierten potenziellen Fremdnutzen für Wissenschaft und Heilkunde und fragen Sie sich:

**3. Kann das Gesamt an potenziellem Eigenschaden durch die Chance auf Fremdnutzen für Heilkunde/Wissenschaft aufgewogen werden?**

| Risiko/Chance ... | Direkter Eigennutzen | Plus Gruppennutzen | Plus Fremdnutzen |
|---|---|---|---|
| Eigenschaden | **0 oder +** | **0 oder +** | **???** |

Gelingt es auch jetzt nicht, das Eigenschadenrisiko aufzuwiegen (d.h., es stehen in allen drei grauen Feldern Nullen), endet die Abwägung an dieser Stelle mit einem **negativen Gesamtresultat.**

Ist in Ihren Augen hingegen das Eigenschadenrisiko durch die Chance auf Eigennutzen, Gruppennutzen und/oder Fremdnutzen so weit aufgewogen, dass ein Nettonutzen erkennbar ist, dann sind abschließend mögliche weitere identifizierte Schadenpotenziale (ein möglicher Gruppen- oder Fremdschaden) in die Gesamtbilanz einzubeziehen.

Fragen Sie sich:

**4. Ist der von mir festgestellte Nettonutzen ausreichend groß, um auch bei Einbezug eines potenziellen Gruppen- und Fremdschadens noch im Plus zu bleiben?**

Kreuzen Sie abschließend auf dem Dokumentationsbogen an, wie Sie das Gesamtresultat der Abwägung einschätzen.

**Abschließender Kommentar:**
Die vorgestellte Abwägungssystematik sollte Sie zu einem begründeten Urteil über die (Nicht-)Vertretbarkeit der Schadenpotenziale gegenüber den Nutzenpotenzialen eines konkreten Studienvorhabens geführt haben. Sind Kolleginnen und Kollegen zu einer anderen Einschätzung gelangt, wird im Gespräch (eventuell mithilfe des Dokumentationsblattes) zu klären sein, worauf dies zurückzuführen ist.
Im Falle eines negativen Bilanzierungsergebnisses (mehr potenzieller Schaden als potenzieller Nutzen) lassen sich gegebenenfalls Ansatzpunkte für eine Modifikation des Studienvorhabens aufzeigen, die in den Dialog zwischen Ethik-Kommission und Forschenden einfließen können.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 230



## Anmerkungen

[1] Die in internationalen Schriften gebrauchte Wendung risk-benefit assessment oder risk-benefit analysis wird im Deutschen oft mit Nutzen-Risiko-Abwägung übersetzt. Diese Wortkombination weist eine sprachlogische Unverträglichkeit auf: Im Unterschied zu Risiko (risk) kennzeichnet der Begriff Nutzen (benefit) keine Wahrscheinlichkeit. Wir sprechen im Folgenden von Nutzenchancen (Nutzenpotenzialen) und Schadenrisiken (Schadenpotenzialen) sowie verkürzt von Chancen-Risiken-Abwägung, um zu verdeutlichen, dass es sich um die Analyse und Abwägung probabilistischer Größen handelt.

[2] Nicht alle Arten der identifizierten Nutzen- und Schadenpotenziale werden in die später vorgenommene Abwägung einbezogen.

[3] Ein Forschungsvorhaben, das erwarten lässt, dass die Studienteilnehmer direkt klinische Vorteile durch die Studienprozeduren erfahren, wird als eigennützige Studie bezeichnet.

[4] Die Evidenzlage für die Existenz eines solchen Inclusion benefit ist unklar (vgl. z.B. [5]).

[5] Vom Einbezug kollateraler Eigennutzenchancen in die Chancen-Risiken-Abwägung wird abgeraten (s. [6]).

[6] Darin spiegelt sich eine grundlegende Asymmetrie zwischen Chancen und Risiken wider, die auf eine Risiko-„Aversivität" unserer Gesellschaft rückführbar ist. Während wir für die Annahme eines Nutzens den (statistischen) Beweis einer kausalen Verknüpfung zwischen Maßnahme/Behandlung und Wirkung fordern, reicht im Falle von schädlichen Wirkungen ein „begründeter Verdacht" aus (vgl. § 5 Abs. 2 AMG).

[7] So kann es z.B. vor der Übertragung einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung in die klinische Routine einer oder weniger weiterer Studien der Phase III oder IV bedürfen.

[8] Auf diese Personengruppe sind die Studienergebnisse ohne Probleme zu übertragen. Inwieweit die Ergebnisse auf Personenkreise übertragen werden können, die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht vollständig erfüllen, ist im Einzelfall zu erwägen.

[9] Einen Überblick über die unterschiedlichen Equipoise-Konzepte findet man bei [7].

[10] Der interne Aspekt der Equipoise umfasst auch die Forderung nach einer „ehrlichen", „wahrhaften" Nullhypothese (honest null hypothesis). Ihre Formulierung „Es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungen A und B" sollte eine echte Unentschiedenheit ausdrücken. Dies steht im scheinbaren Widerspruch zu den vom einzelnen Forscher erwarteten positiven Effekten der zu prüfenden Intervention, wie sie sich z.B. in den Fallzahlberechnungen widerspiegeln. Es geht hier jedoch nicht um die Unsicherheit des einzelnen Forschers, sondern um Unsicherheit innerhalb der Scientific Community.

## Referenzen

1. Weltärztebund (WMA) (2008) Deklaration von Helsinki. WMA, Seoul. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/DeklHelsinki2008.pdf (25.01.2012)
2. Weijer C, Miller PB, When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits? Nature Medicine (2004), 10, 570–573
3. Wendler D, Miller FG, Assessing research risks systematically: the net risks test. J Med Ethics (2007), 33,481–486
4. Rid A, Wendler D, A framework for risk-benefit evaluations in biomedical research. Kennedy Inst Ethics J (2011), 21, 141–179
5. Peppercorn JM et al., Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. Lancet (2004) 363, 263–270
6. King NMP, Churchill LR (2008) Assessing and comparing potential benefits and risks of harm. In: Emanuel EJ et al. (Ed), The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, 514–526. Oxford University Press, Oxford, New York
7. Hoffmann M, Schöne-Seifert B (2008) Equipoise – ein Kriterium für die ethische Zulässigkeit klinischer Studien? In: Boos J et al. (Hrsg), Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen: Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen. Reihe Medizin-Ethik Band 21, 53–80. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 231



## 5.5 Anlage A: Dokumentationsblatt zur Chancen-Risiken-Abwägung

**SCHRITT 1** (stichwortartige Beschreibung der Nutzenchancen und Schadenrisiken)

Eigennutzen (direkt) _____

Eigenschaden (direkt und kollateral) _____

Gruppennutzen _____

Gruppenschaden _____

Fremdnutzen (für Heilkunde/Wissenschaft) _____

Fremdschaden _____

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 232



**Tab. 5.1:** Bewertung der identifizierten Nutzenchancen und Schadenrisiken

| **Chancen auf** | **Zusammenfassende Bewertung** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Eigennutzen (direkt) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Gruppennutzen | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Fremdnutzen (Heilkunde/Wissenschaft) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| **Risiken für** | **Zusammenfassende Bewertung** | | | | |
| Eigenschaden (direkt und kollateral) | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Gruppenschaden | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |
| Fremdschaden | nein ☐ | ja, und zwar: | gering ☐ | ziemlich ☐ | stark ☐ |

**SCHRITT 2**

Sind die gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Nutzenchancen und Schadenrisiken erfüllt?

Ja ☐ Nein ☐ Trifft nicht zu, da keine Spezialgesetze gelten ☐

Falls nein, welche Bestimmung ist verletzt?

_____

Wird die Obergrenze der Zumutbarkeit von Eigenschadenrisiken überschritten?

Ja ☐ Nein ☐ Trifft nicht zu, da kein Eigenschadenrisiko ☐

Wenn ja, wodurch?

_____

Welche Möglichkeiten gibt es, Schadenrisiken zu minimieren? _____

_____

_____

_____

**SCHRITT 3**

Werden kranke Personen rekrutiert?

Ja ☐ Nein ☐ → Weiter mit Schritt 4

Wenn kranke Studienteilnehmer *in der Studie* keine Behandlung/Versorgung ihrer Erkrankung erhalten:

Wird eine Behandlung außerhalb der Studie behindert?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn kranke Studienteilnehmer *in der Studie* eine Behandlung/Versorgung ihrer Erkrankung erhalten:

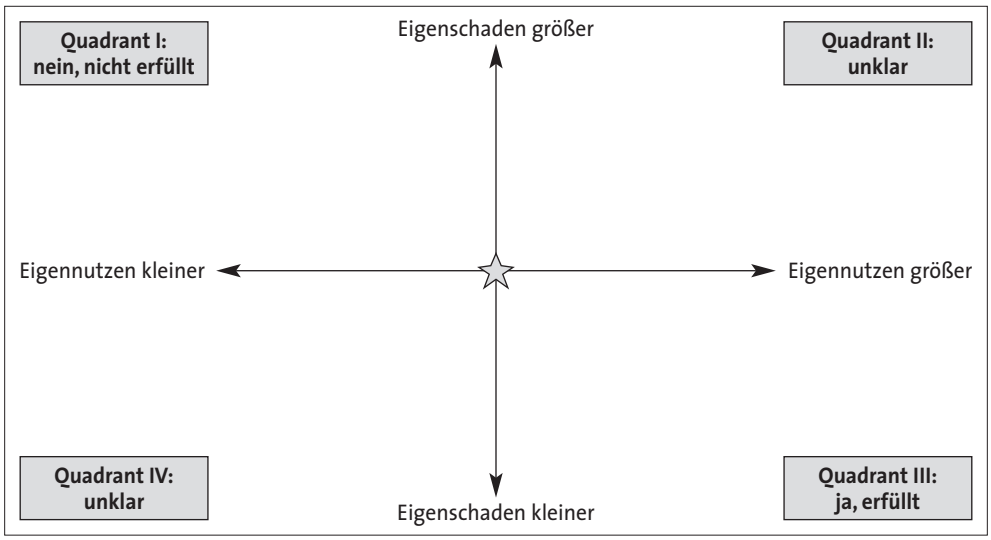
Ist **externe Equipoise** gewährleistet?

Ja ☐ Nein ☐ Trifft nicht zu ☐

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 233



**Im Falle von ja oder nein** markieren Sie zur Dokumentation Ihres Urteils die ungefähre(-n) Position(-en), die Sie der/den Studienbehandlung(en) *im Vergleich zur Standardbehandlung* (markiert durch den Stern in der Mitte) zugewiesen haben.




Ist **interne Equipoise** gewährleistet?

Ja ☐ Nein ☐ Trifft nicht zu, da Studie einarmig ☐

**SCHRITT 4**

**4.1 Abwägung potenzieller Eigenschaden mit potenziellem Eigen-/Gruppen-/Fremdnutzen:**

**Tab. 5.2:** Ergebnis der Abwägung.
+ bedeutet: „Nutzenpotenzial überwiegt Schadenpotenzial" (Nettonutzen erkennbar)
0 bedeutet: „Nutzenpotenzial geringer als oder vergleichbar mit Schadenpotenzial" (kein Nettonutzen erkennbar).

| Risiko/Chance ... | Direkter Eigennutzen | Plus Gruppennutzen | Plus Fremdnutzen |
|---|---|---|---|
| Eigenschaden | | | |

**4.2 Gesamtbilanzierung:**

Ziehen Sie, falls vorliegend, weitere Schadenrisiken wie Gruppenschaden oder Fremdschaden in die Abwägung mit ein: Welche der folgenden drei Aussagen (A, B oder C) beschreibt Ihrer Meinung nach das Gesamtverhältnis von Schadenrisiken und Nutzenchancen des Studienvorhabens am ehesten? (A, B oder C ankreuzen).

A ☐
**Die Schadenrisiken sind gewichtiger als die Nutzenchancen.**

B ☐
**Die Schadenrisiken halten sich mit den Nutzenchancen in etwa die Waage**

C ☐
**Die Nutzenchancen überwiegen die Schadenrisiken (= Nettonutzen erkennbar).**

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 234



## 5.6 Anlage B: Beispiele verschiedener Nutzenchancen und Schadenrisiken

### 5.6.1 Beispiele zu Nutzenchancen (potenzieller Eigen-, Gruppen-, Fremdnutzen)

Zur Behandlung metastasierender Kopf-Hals-Tumore wird in einer randomisiert-kontrollierten, verblindeten Arzneimittelstudie der Phase III ein neues Präparat eingesetzt. Man erhofft sich nach den bereits vorliegenden Ergebnissen, die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur Standardmedikation um etwa 6 Monate verlängern zu können.

Für die Teilnehmer der Interventionsgruppe ist die Chance auf direkten, relevanten, frühen Eigennutzen gegeben. Für die Teilnehmer der Kontrollgruppe kann nur ein potenzieller kollateraler Eigennutzen (intensivierte Betreuung) konstatiert werden. Für alle in gleicher Weise erkrankten Personen liegt die Chance eines relevanten Gruppennutzens vor. Potenzieller Fremdnutzen für die Heilkunde ist durch eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten gegeben.

An gesunden Probanden wird in einer diagnostischen Studie ein neues Gerät zur Blutgasanalyse getestet, das für den Einsatz in der Intensivmedizin bestimmt ist.

Die Studie bringt den Teilnehmern keinen direkten Eigennutzen, sondern nur die Chance eines kollateralen Eigennutzens: Hierzu zählt ein ausgesetztes Honorar sowie das positive Gefühl, in altruistischer Weise der Wissenschaft gedient zu haben. Die Studiendurchführung bietet weiterhin Chancen auf Fremdnutzen für die Heilkunde.

Unmittelbar nach der Geburt wird aus dem abgetrennten und mit der Plazenta verbundenen Teil der Nabelschnur von Neugeborenen Blut entnommen. An den Blutproben wird der Einfluss von Glukose und Insulin auf die Zytokinbildungsfähigkeit im Vergleich zu Erwachsenen untersucht. Ziel ist ein verbessertes Verständnis des Mechanismus proinflammatorischer Effekte von Glukose.

Die Studienteilnahme ist weder mit der Chance auf Eigennutzen noch auf Gruppennutzen verbunden. Die Chance, dass sich in ferner Zukunft aus den verbesserten Erkenntnissen über den Einfluss des Blutzuckerspiegels auf Entzündungsreaktionen eine verbesserte Behandlung erkrankter Neugeborener ergeben könnte, stellt einen potenziellen Fremdnutzen für zukünftig Kranke dar.

Zur frühzeitigen Diagnose der Alzheimer Krankheit hat ein Biotechnologieunternehmen einen neuen Screening-Test entwickelt. Dazu sollen von Gesunden wie von bereits an Alzheimer Erkrankten im Alter von 65–75 Jahren Blutproben (50 ml) gesammelt werden. Die diagnostische Studie der Phase II will Sensitivität und Spezifität des Tests zur Bestimmung der nosografischen Testvalidität erfassen. Die Studienteilnehmer stellen ihre Blutproben als Spenden zur Verfügung.

Die Analyse zeigt auf Seiten der Nutzenchancen keinen direkten Eigennutzen. Ein potenzieller Gruppennutzen ist für die Gruppe zukünftiger Patienten mit Verdacht auf Alzheimer und

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 235



vergleichbaren Merkmalen nach Studienabschluss bei Erfolg versprechenden Testmerkmalen erkennbar. Dies gilt auch für einen potenziellen Fremdnutzen für die Heilkunde.

### 5.6.2 Beispiele zu Schadenrisiken (potenzieller Eigen-, Gruppen-, Fremdschaden)

Zur Untersuchung der Expression spezifischer Proteine im Bindegewebe werden gesunden Personen nach örtlicher Betäubung studienbedingt Hautbiopsien am Unterschenkel entnommen. Es kann in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen auf das lokale Betäubungsmittel, zu Wundheilstörungen, zu Infektionen sowie zu einer überschießenden Narbenbildung kommen.

Die Studienteilnahme ist mit dem Risiko eines kollateralen, relevanten, eher seltenen Eigenschadens verbunden.

Bei Patienten mit schweren Verbrennungsverletzungen und Indikation zur Spalthautentnahme wird in einer placebokontrollierten, randomisierten Arzneimittelstudie geprüft, ob die Gabe eines Hormons zur beschleunigten Reepithelialisierung an der Spalthautentnahmestelle führt. Zur Beurteilung der Wundheilung werden allen Studienteilnehmern mehrfach Stanzbiopsien sowie 110 ml Blut entnommen.

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe müssen mit den Risiken eines direkten, frühen, eher seltenen Eigenschadens durch das Hormon (Thrombose, Embolie) rechnen. Alle Teilnehmer unterliegen dem Risiko eines kollateralen, frühen Eigenschadens durch Blutentnahmen und Biopsien (z.B. Schmerzen, Infektionen).

Eine genetisch-epidemiologische Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Kleinwüchsigkeit und Verhaltensauffälligkeiten (Aggressivität und Alkoholismus).

Neben dem Risiko eines kollateralen Eigenschadens durch mangelhaften Schutz der persönlichen Daten besteht das Risiko eines Gruppenschadens. Durch oberflächliche Interpretation der Studienergebnisse könnte einer Stigmatisierung und Diskriminierung kleinwüchsiger Personen Vorschub geleistet werden.

Zur Evaluation der Wirksamkeit einer neuartigen Schmerzbehandlung für Personen mit chronischen Rückenschmerzen sollen 20 Patienten einer Schmerzambulanz mit einer neuen Methode behandelt werden, 20 Personen erhalten die in der Ambulanz bislang praktizierte Standardbehandlung. Das Studienprotokoll gibt weder Informationen über die geplante Zuweisung der Patienten zu den beiden Studienarmen, noch enthält es Angaben zur Fallzahlberechnung.

Da das Studiendesign möglicherweise eine Beantwortung der Fragestellung nicht erlaubt, liegt hier ein potenzieller Fremdschaden vor: So könnte z.B. das Ansehen einer Abteilung/Arbeitsgruppe Schaden nehmen oder finanzielle und zeitliche Ressourcen der an der Studie beteiligten Personen würden vergeudet. Zusätzlich könnte das Vertrauen der Bevölkerung in die Seriosität der Wissenschaft geschmälert werden.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 236



Im Rahmen einer Arzneimittelprüfung der Phase III kommen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zwei verschiedene Therapieschemata zum Einsatz. Zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der eingesetzten Studienmedikamente werden u.a. radiologische Zusatzuntersuchungen durchgeführt.

Werden die Kosten der studienbedingten Untersuchungen nicht vom Sponsor der Studie übernommen, liegt ein potenzieller Fremdschaden für die Solidargemeinschaft (GKV) und die Einrichtung vor.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 237

# Anhang

**Dokumentation der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte** ..... **239**

1 Protokoll der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte – 239
- 1.1 Eröffnung der Jahresversammlung – 239
- 1.2 Grußwort – 241
- 1.3 Tiefe Hirnstimulation – 242
- 1.4 Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln – 244
- 1.5 Deutsches Register Klinischer Studien – Sachstand – 245
- 1.6 Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“ – 246
- 1.7 Führung durch das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité – 246

2 Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2010 – 248
- 2.1 Struktur – 248
- 2.2 Ausstattung der EK – 249
- 2.3 Arbeitsumfang (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr) – 249
- 2.4 Bearbeitungsverfahren – 250
- 2.5 Finanzierung (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr) – 250
- 2.6 Zusammenfassung – 251

Anmerkungen – 252

Anhang – 252

Tabellen und Abbildungen – 252

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 238

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 239



# Dokumentation der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte

1 Protokoll der 29. Jahresversammlung
2 J. P. Striebel: Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2010 (vorgetragen bei der 12. Sommertagung im Juni 2011)

## 1 Protokoll der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte

Anwesenheitsliste einzusehen bei der Geschäftsstelle des Arbeitskreises.
14.00 bis 19.30 Uhr

### 1.1 Eröffnung der Jahresversammlung

*Herr Doppelfeld, Köln*

Der Vorsitzende begrüßt die Anwesenden im Namen des Vorstandes zur Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, die erstmalig auf dem Campus der Charité, einer traditionsreichen und weltweit anerkannten Stätte Medizinischer Forschung, stattfinden kann. Er dankt der Dekanin, Frau Professor Grüters-Kieslich, für die von Herrn Professor Uebelhack bei der 28. Jahresversammlung übermittelte Einladung, die dankbar und einstimmig angenommen worden sei. Weiterhin dankt er Herrn Professor Uebelhack und dessen Mitarbeiterinnen Frau Mickscho und Frau Dr. Orzechowski sehr herzlich für die harmonische und umsichtige Zusammenarbeit bei der Vorbereitung der Tagung. Herr Professor Uebelhack habe entsprechend seiner Ankündigung in München alles getan, um für den Arbeitskreis milde finanzielle Bedingungen sicherzustellen.

Mit der im Juni beschlossenen Verlagerung des Vereinssitzes vom Rhein an die Spree sei auch das Logo auf den Einladungen zu ändern gewesen. Dort sei nun der Kentaur Cheiron zu sehen. Für eine kurze Erklärung zu dieser Figur aus der griechischen Mythologie verweist der Vorsitzende auf die Homepage des Arbeitskreises.

Namentlich begrüßt der Vorsitzende die folgenden anwesenden Vertreterinnen und Vertreter von Bundesministerien und Bundesoberbehörden: Frau Dr. Geisler, Frau Dr. Krüger, Herrn Ministerialrat Dr. Nickel und Herrn Ministerialrat Hofmann, inzwischen Unterabteilungsleiter (Bundesministerium für Gesundheit), Herrn Ministerialrat Dr. Rösler (Bundesministerium für Bildung und Forschung), Frau Lerch (Robert Koch-Institut), Herrn Direktor und Professor Privatdozent Dr. Sudhop (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 240



Herrn Dr. Habeck (Bundesamt für Strahlenschutz), Frau Olbertz (Berliner Senatsverwaltung für Gesundheit). Weiterhin begrüßt der Vorsitzende Frau Dr. Hogenkamp, Programmdirektorin bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die sicher aus besonderem Interesse an dem Thema „Tiefe Hirnstimulation" an der Versammlung teilnehme.

Vor dem Hintergrund der durch die expandierenden Neurowissenschaften aufgeworfenen rechtlichen und ethischen Fragen habe sich der Vorstand entschlossen, das Thema „Tiefe Hirnstimulation" zum Schwerpunkt des Nachmittages zu wählen. Die Vorbereitung sei von den Magdeburgern Kollegen, insbesondere von Herrn Dr. Beck, tatkräftig unterstützt worden. Der Vorsitzende begrüßt als Referenten zum Teilthema „Medizinisch-wissenschaftliche Aspekte" die Herren Professoren Heinze und Voges aus Magdeburg sowie Herrn Professor Schläpfer aus Bonn. Rechtsfragen werde Herr Privatdozent Dr. Dr. Spranger erörtern, zur ethischen Beurteilung werde Herr Dr. Heinrichs sprechen. Beide Herren seien Angehörige der Universität Bonn. In einem Arbeitsgespräch bei der DFG habe man die Registrierung von Studien auf dem Gebiete der Neuromodulation gefordert. Der Vorsitzende habe hierfür das Deutsche Register Klinischer Studien ins Gespräch gebracht. Erste Kontakte seien inzwischen geknüpft worden.

Mit diesem Register verbinde den Arbeitskreis von Beginn an eine inzwischen gut etablierte Zusammenarbeit. Frau Dr. Dreier werde einen Sachstandsbericht über das Register und über die Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen abgeben.

Zu den festen Punkten des Freitagnachmittags gehöre der Bericht über die Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, den in dankenswerter Weise wiederum Herr Privatdozent Sudhop erstatten werde.

Der Vorstand habe den Vorschlag von Herrn Professor Uebelhack sehr gerne aufgegriffen, den Freitagnachmittag mit einer Führung durch das berühmte Berliner Medizinhistorische Museum der Charitè zu beschließen. Der Vorsitzende dankt Herrn Professor Schnalke, dem Direktor des Museums, der persönlich die Führung übernehmen werde.

Abschließend geht der Vorsitzende auf einige Punkte ein, die im Detail bei der Mitgliederversammlung diskutiert würden, die aber dennoch öffentliches Interesse beanspruchten. Der Arbeitskreis habe sich weiter konsolidiert und sei keineswegs, wie vor einigen Monaten bei einem Workshop zu hören gewesen sei, untergegangen. Im Gegenteil: Es bestehe die Hoffnung, dass er in Zukunft wieder alle nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland vertreten werde. Inzwischen seien Anträge auf Wiedereintritt in den Arbeitskreis für vier bei Landesärztekammern gebildete Ethik-Kommissionen eingegangen. Es sei zu hoffen, dass ähnliche Anträge für die restlichen der fünf ausgeschiedenen Ethik-Kommissionen gestellt würden. Zur Bereinigung des Verhältnisses zwischen Bundesärztekammer und Arbeitskreis werde sicher das Gespräch beitragen, zu dem der Präsident der Bundesärztekammer, Herr Dr. Montgomery, den Präsidenten des Medizinischen Fakultätentages, Herrn Prof. Dr. Bitter-Suermann, und den Vorsitzenden des Arbeitskreises zum 1. Dezember 2011 eingeladen habe. Dem Beschluss der Mitgliederversammlung vom Juni 2011 folgend, habe der Vorstand des Arbeitskreises inzwischen beim Amtsgericht Berlin-Charlottenburg die Eintragung in das Vereinsregister beantragt. Der Status als „eingetragener Verein" werde auch die Mitarbeit des Arbeitskreises am Projekt der EU-Kommission „EUREC" ermöglichen. Der Band 24 der Reihe Medizin-Ethik „Die Deklaration von Helsinki" sei zeitgerecht erschienen. Für die Förderung auch dieser Publikation sei der Hans-Neuffer-Stiftung zu danken.

Der Vorsitzende dankt allen Mitgliedern und Vorsitzenden von Arbeitsgruppen für die in den vergangenen Monaten geleistete Arbeit und den Mitgliedern des Vorstandes für die Unterstützung.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 241



## 1.2 Grußwort

*Herr Schnalke, Berlin*

In Vertretung der Dekanin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Frau Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich, begrüßt der Direktor des Medizinhistorischen Museums der Charité, Prof. Dr. Thomas Schnalke, die anwesenden Vertreterinnen und Vertreter der Mitgliedskommissionen sowie die Gäste der Jahresversammlung. Herr Schnalke gibt dabei einen kurzen Überblick über die 300-jährige Geschichte der Charité.

Als Pesthaus im Jahr 1710 errichtet, wurde das ursprünglich zweigeschossige Gebäude vor den Toren Berlins zunächst vor allem als Arbeitshaus für Bettler genutzt. Bis 1727 kamen etliche weitere Funktionen hinzu: Ins untere Stockwerk zogen arme alte Menschen, die sogenannten Hospitaliten, ein; im Obergeschoss konnten ledige Schwangere entbinden und wurden kranke Soldaten behandelt. Ihren Namen trägt die Einrichtung seit 1727. Eigenhändig notierte der Soldatenkönig Friedrich Wilhelm I. am 14. Januar: „Es soll das haus die charité heißen". Im gleichen Jahr noch wurde das Gebäude aufgestockt. Jeder Insasse hatte nun ein eigenes Bett, und es gab – eine Seltenheit im Berlin des 18. Jahrhunderts – genug zu essen.

Bis 1945 war die Charité ein Zentrum des militärärztlichen Ausbildungswesens im Königreich Preußen und später im Deutschen Reich. Eine grundlegende Allgemeinbildung erhielten die medizinischen Eleven ab 1795 in der sogenannten Pépinière. Das Fachwissen wurde ihnen in militärmedizinischen Unterrichtsstätten vermittelt. Um eine universitäre Einrichtung zu werden, brauchte die Charité ein ganzes Jahrhundert. Die universitäre Ausbildung ziviler Ärzte begann in Berlin erst 1810 mit Gründung der Universität. Sie war zunächst völlig getrennt von der Charité. Ab 1818 wurden die Einrichtungen der Universität – die Medizinische, Chirurgisch-Augenärztliche und die Frauenklinik – im Universitätsklinikum an der Ziegelstraße zusammengefasst. Im Jahr 1828 zog die Medizinische Universitätsklinik von der Ziegelstraße auf das Gelände der Charité, schließlich folgte 1927 zuletzt die Chirurgische Klinik. Ferdinand Sauerbruch machte dies zur Bedingung für seinen Wechsel nach Berlin.

Baulich änderte die Charité immer wieder ihr Gesicht. Zwischen 1785 und 1800 wurde das ursprüngliche „Pesthaus" abgerissen und durch einen kompakten Dreiflügelbau mit 680 Betten ersetzt. Von 1831 bis 1835 kam zur „Alten Charité" ein vierstöckiger Erweiterungsbau hinzu. Diese „Neue Charité" verfügte über weitere 500 Betten. Der dritte große Um- und Neubau erfolgte zwischen 1896 und 1917. Das Ergebnis war das aktuelle Backsteinensemble auf dem Campus Mitte.

Das Jahr 1933 markierte für die Charité einen radikalen Bruch. Viele Mitarbeiter wurden aus religiösen oder politischen Gründen entlassen oder ins Exil getrieben. Die meisten Verbliebenen passten sich der nationalsozialistischen Ideologie an. Manche machten sich aktiv schuldig.

Unter sowjetischer Militäradministration begannen sofort nach dem Ende des Zweiten Weltkrieges die Aufräumarbeiten. Bis Ende 1945 waren an der Charité wieder 1500 Betten belegt. Anfang 1946 setzte der Lehrbetrieb erneut ein. Die 1949 gegründete DDR baute die Charité nach außen hin als Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Ostberliner Humboldt-Universität zur medizinischen Vorzeigeinstitution aus. Das 1982 fertig gestellte Bettenhochhaus wurden zu einem Wahrzeichen Ostberlins. Intern bemühten sich die Mitarbeiter unter teils schwierigen Bedingungen um eine qualitativ hochwertige Krankenversorgung, Lehre und Forschung. Trotz mancher Freiheiten bis 1989 sorgten eine politisch diri-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 242



gierte Kaderstruktur und das allgegenwärtige System der Staatssicherheit für die Einhaltung von Grenzen und Konformitäten.

Kurz nach der Vereinigung der deutschen Staaten war die Existenz der Charité ernsthaft gefährdet. Es gelang jedoch, den Fortbestand der traditionsreichen Einrichtung zu sichern. Heute ist die Charité das einzige Universitätsklinikum Berlins und dient unter der Bezeichnung „Charité – Universitätsmedizin Berlin" den beiden großen hauptstädtischen Universitäten – der Humboldt-Universität und der Freien Universität zu Berlin – als interuniversitäre Medizinische Fakultät.

## 1.3 Tiefe Hirnstimulation

### 1.3.1 Medizinisch-wissenschaftliche Aspekte

*Herr Heinze, Magdeburg; Herr Voges, Magdeburg; Herr Schläpfer, Bonn*

Die Referenten berichten ausführlich über die Grundlagen und Anwendungsbereiche der Tiefen Hirnstimulation (THS). Die THS ist ein seit den späten 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entwickeltes Verfahren zur Modulation höherer Hirnfunktionen. Bei der Methode wird eine Elektrode über einen stereotaktischen Zugang in das Zielareal verbracht. Sie verbleibt dort dauerhaft und wird über ein Kabel mit dem Neurostimulator, der einem Herzschrittmacher ähnelt, verbunden. Als Wirkmechanismus nimmt man an, dass die über die Elektrode abgegebenen regelmäßigen Impulse die vorhandenen pathologischen Oszillationen in den neuronalen Netzwerken unterdrücken und damit den Informationsfluss zwischen den Nervenzellen modulieren.

Die THS ist als Therapieoption bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson in entsprechenden Zentren etabliert. Sie führt bei diesen Patienten zu einer Verbesserung der motorischen Symptome. Ein weiterer in Studien bereits erprobter Anwendungsbereich der THS ist die Behandlung von Patienten mit schweren Depressionen, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend ansprechen. Die Stimulation erfolgt hier im Bereich des Nucleus accumbens, einer zentralen Struktur im Belohnungssystem. Bei einem überwiegenden Teil der Patienten kam es durch die THS zu einem deutlichen Abfall der Werte auf der Hamilton-Skala. Neu ist die Anwendung der THS bei Patienten mit schwerster Alkoholsucht und (nach zahlreichen Entwöhnungsversuchen) überaus schlechter Prognose. In dieser Anwendung liegen Erfahrungen aus fünf Heilversuchen vor. Die Stimulation erfolgt ebenfalls im Bereich des Belohnungssystems. Nach fast zwei Jahren sind vier der mit THS behandelten Patienten abstinent. Ein Patient trinkt gelegentlich, aber nicht mehr exzessiv. Aufgrund dieser positiven Erfahrungen ist eine klinische Studie zur THS in diesem Anwendungsbereich in Vorbereitung.

Aus Sicht der Referenten sind im Zusammenhang mit Forschungsprojekten zur THS und vor einer breiteren therapeutischen Anwendung unterschiedliche ethische Aspekte zu diskutieren. Dazu gehört neben der aufgrund fehlender Langzeitdaten problematischen Abschätzung des Schadensrisikos und einer möglichen Tendenz zur Indikationserweiterung (bis hin zur Anwendung am Gesunden im Sinne des Enhancement) insbesondere die durch die THS hervorgerufene Persönlichkeitsveränderung. Diese Persönlichkeitsveränderung ist zwar auf der einen Seite das mit der Therapie psychiatrischer Erkrankungen verfolgte Ziel, sie wirft jedoch andererseits Fragen nach der personalen Identität der Patienten unter der THS auf. Ins-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 243



besondere ist zu fragen, inwiefern die THS das Belohnungs- und Bestrafungsverhalten, die moralische Kompetenz der Person (wie werden Ereignisse und Entscheidung bei moralischen Konflikten wahrgenommen?) und die interne Selbststeuerung und Selbstreflexion beeinflusst.

### 1.3.2 Rechtsfragen

*Herr Spranger, Bonn*

Da die THS nicht mehr nur *ultima ratio* sein soll, sondern von einer Erweiterung der Indikationsstellung auszugehen ist, müssen die zu erwartende Verbesserung der Lebensqualität einerseits und die mögliche Häufung von Komplikationen andererseits diskutiert werden. Insbesondere bedarf es auch einer Verbesserung der empirischen Ausgangslage zur Abwägung des Nutzenpotenzials und des Schadensrisikos. Im Blick auf den *informed consent* stellt sich wie bei allen Patienten mit langjährigen psychiatrischen Erkrankungen die Frage, wie es sich grundsätzlich mit der Einwilligungsfähigkeit der Patienten verhält und wie frei die Einwilligung angesichts des Leidensdruckes tatsächlich ist. Selbstverständlich muss auch bei der THS über die unmittelbaren Folgen des Eingriffes, insbesondere über mögliche ästhetische Beeinträchtigungen durch den Impulsgeber und das Kabel, aufgeklärt werden. Da es an validen Daten zu mittel- und langfristigen Konsequenzen (z.B. Entwicklung einer Depression, einer Angststörung oder einer anderen psychiatrischen Komplikation, von Dysarthrien oder Gangstörungen) der THS fehlt, ist in diesem Zustand der Unsicherheit der Aufklärungsaufwand zu steigern. Besonderes Augenmerk ist auf die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu legen, da dem Betroffenen zwar kein übermäßiges Risiko auferlegt werden darf, andererseits aber auch keine Therapieoption vorenthalten werden soll. Im Blick auf die denkbaren unerwünschten Wirkungen der THS (unerwünschte Persönlichkeitsveränderungen, Einschränkungen der Lebensqualität) bestehen keine grundsätzlichen rechtlichen Probleme, sofern die THS dem Willen des Betroffenen entspricht. Kommt es durch die THS gezielt oder unbeabsichtigt zu einer Verbesserung kognitiver oder anderer Fähigkeiten, so treten Überschneidungen zum sogenannten Enhancement auf. Tatsächlich ist bei den wenigen bislang vorliegenden Befassungen mit den rechtlichen Implikationen der THS eine gewisse Schwerpunktsetzung in diesem Bereich festzustellen.

### 1.3.3 Ethische Beurteilung

*Herr Heinrichs, Bonn*

Die THS ist in gewisser Weise historisch belastet, da sie an frühere und gescheiterte operative Verfahren der Neuromodulation (z.B. Lobotomie) erinnert. Mittlerweile ist für die THS jedoch eine Grundakzeptanz zu konstatieren. Die ethischen Fragen im Zusammenhang mit THS-Forschungsprotokollen unterscheiden sich zunächst nicht grundsätzlich von den Aspekten, die auch bei anderen Projekten biomedizinischer Forschung zu berücksichtigen sind. Dazu gehören die Fragen, was mit den in die Studie eingeschlossenen Patienten nach der Testphase geschieht, wer für die laufende Betreuung der Patienten sorgt, wer mittel- und langfristig die Behandlungskosten trägt und wer zukünftig für die Anpassung der Stimulationsparameter verantwortlich ist. Spezifischer ist das Problem der personalen Integrität, das im Zusammenhang mit der THS diskutiert wird. Insbesondere stellt sich die Frage, ob eine vor dem Eingriff und im Zustand der Nicht-Stimulation gegebene informierte Einwilligung ihre Geltung behält,

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 244



wenn die Person im Zustand der Stimulation eine andere ist. Mit anderen Worten: Welche der beiden Personen soll ihre Einwilligung geben? Dass dies kein theoretisches Problem ist, zeigen Fallstudien und Studienergebnisse, denen zufolge eine veränderte Selbstwahrnehmung zu den häufigsten Komplikationen der THS gehört. Es ist unklar, wie in solchen Fällen zu verfahren ist, und es ist zu fragen, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen es ethisch akzeptabel sein kann, Menschen in solche Situationen zu bringen. Vor diesem problematischen Hintergrund sind Forschungsprojekte zur THS nur dann ethisch vertretbar, wenn maximale Transparenz bei der Aufklärung, die Reversibilität des Eingriffes und eine ausreichende psychologische Unterstützung gewährleistet sind. Dass solche Projekte nur auf die Behebung sehr gravierender gesundheitlicher Störungen abzielen sollten, liegt auf der Hand.

### 1.4 Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

*Herr Sudhop, Bonn*

Die Konsultationsgruppe, an der sich Vertreterinnen und Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Robert Koch-Instituts, des Paul-Ehrlich-Instituts, des Verbands der forschenden Arzneimittelindustrie (VFA), des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie (BPI), des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller (BAH) und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen beteiligen, hat sich am Vormittag der Jahresversammlung zum 14. Mal getroffen. Von den Bundesoberbehörden wurde konstatiert, dass sich Sponsoren vermehrt weigern, eine mit § 5 GCP-V konforme **Beschriftung von Prüfpräparaten** vorzunehmen. Die Weigerung bezieht sich häufig auf die Angabe eines Verfallsdatums bzw. Haltbarkeitsdatums. Es wird darauf hingewiesen, dass die Nichteinhaltung von § 5 GCP-V zur Versagung oder zur Anordnung von Maßnahmen nach § 42a Abs. 5 AMG führen kann. Von den Verbänden wurde die ethische Problematik der Forderungen seitens IQWIG und G-BA thematisiert, im Rahmen onkologischer Studien die Patienten zur **Zusatznutzenbewertung** immer bis zum Endpunkt „Überleben" zu beobachten. Dies könne dazu führen, dass Patienten in einem Vergleichsarm weiterbehandelt würden, obwohl diese Therapie bereits als unterlegen ermittelt wurde. In der Konsultationsgruppe herrschte Konsens, dass das Patienteninteresse stets im Vordergrund stehen müsse und dass die Fortführung einer unterlegenen Therapie mit dem Ziel, das Überleben „methodisch sauber" bewerten zu können, ethisch problematisch sei. Von Seiten des Arbeitskreises wurden Formulierungen in Patienteninformationen zum **Datenschutz in Drittstaaten** angesprochen. Nicht selten werden die Patienten darauf hingewiesen, dass die Daten in Länder übermittelt werden, „in den möglicherweise ein geringeres Datenschutz-Niveau als in Deutschland vorherrscht". In der kontrovers geführten Diskussion zu diesem Thema zeichnete sich der Konsens ab, dass mit einer solchen Formulierung nicht automatisch ein Verzicht auf datenschutzrechtliche Belange verbunden ist und dass es auch nicht praktikabel ist, vollständig über die Gegebenheiten des Datenschutzes in Drittstaaten aufzuklären. Der Vorschlag der Vertreter des Arbeitskreises, solche Formulierungen grundsätzlich zu streichen, da der Sponsor zur Wahrung der Rechte der betroffenen Personen verpflichtet sei, wurde von allen Anwesenden akzeptiert. Prinzipiell muss natürlich gefragt werden, ob überhaupt die Gefahr einer Re-Identifikation bei in Drittländer übertragenen Daten besteht, oder ob nicht, wenn dort nur eine Random-Nummer, Alter und Geschlecht vorliegen, bereits *de facto* eine Anonymisierung beim Transfer ins Ausland

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 245



erfolgt ist. Ebenfalls auf Anregung des Arbeitskreises wurde diskutiert, in welcher Form bereits eingeschlossene **Patienten über eine Änderung oder über eine Verlängerung einer laufenden Studie informiert** werden sollen. Dem Vorschlag der Ethik-Kommissionen, lediglich die Änderungen mitzuteilen, wurde von den Verbänden mit juristischen Argumenten widersprochen. Die Aufklärung müsse stets vollständig sein. Eine mögliche Lösung besteht darin, den eingeschlossenen Patienten einen kompletten Text mit markierten Änderungen vorzulegen. Bei **Studien mit Minderjährigen**, die einen unverzüglichen Beginn erfordern, ist es gelegentlich schwierig, die geforderte Einwilligung beider gesetzlicher Vertreter zu erlangen. Als denkbares Verfahren wurde vorgeschlagen, dass der zweite Elternteil vor Beginn der klinischen Prüfung telefonisch aufgeklärt und dass die Unterschrift per Telefax eingeholt wird. Im Blick auf **zusätzliche Prüferhonorierungen** (z.B. bei „beschleunigter Rekrutierung" oder bei Rekrutierung in der Urlaubszeit, bei erneutem Einschluss von Patienten, die die Einwilligung widerrufen haben oder bei Überschreiten einer Mindestanzahl etc.) bestand Konsens, dass die Prüferhonorierung stets dem Aufwand entsprechen solle. Wenn also durch beschleunigte Rekrutierung ein nachweisbar höherer Aufwand entstanden sei, könne dieser auch honoriert werden. Eine Honorierung für den erneuten Einschluss von Patienten, die ihre Einwilligung widerrufen haben, wurde insbesondere von den Ethik-Kommissionen als sehr problematisch eingeschätzt. Die Bundesoberbehörden bemerken eine Tendenz in Studienprotokollen, das **AE-Recording/Reporting** zu modifizieren. Zunehmend werde versucht, nur noch bestimmte AEs, z.B. nur noch SAEs oder nur sogenannte „treatment-related" AEs, dokumentieren zu lassen. Das BfArM sieht dies hochgradig kritisch, da eine Gefahr der systematischen Unterschätzung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bestehe. Die RL 2001/20 und das AMG erlauben eine Abweichung vom „expedited reporting", nicht aber, dass Befunde (AEs) gar nicht dokumentiert werden. Von den Verbänden wurde moniert, dass einzelne Ethik-Kommissionen auch bei **Nicht-interventionellen Studien** Lebensläufe als Qualifikationsnachweis der durchführenden Ärzte anforderten. Die Vertreter des Arbeitskreises führten aus, dass bei einer Beratung nach § 15 MBO jede Ethik-Kommission den Umfang der notwendigen vorzulegenden Unterlagen festlegen kann (z.B. in der Geschäftsordnung). Die Kommission müsse in der Lage sein, den Antragsteller zu beurteilen, um seinen Beratungsbedarf einschätzen zu können. Es sei auch keine unbillige Härte in der Forderung zu erkennen, einen Lebenslauf vorzulegen.

## 1.5 Deutsches Register Klinischer Studien – Sachstand

*Frau Dreier, Freiburg*

Die öffentliche und umfassende Registrierung klinischer Studien schont Ressourcen, indem wiederholte Untersuchungen vermieden werden, dient der Qualitätssicherung, weil aus Fehlern gelernt werden kann, hilft, Verzerrungen und Fehlinformationen in der Gesundheitsversorgung und in der Forschung zu vermeiden, ermöglicht die volle Information für Forschungsplanung und Behandlungsentscheidungen und steigert das Vertrauen in die klinische Forschung. Um diese Ziele zu erreichen, sollten Studienregister vollständig sein, valide Daten enthalten und einen einfachen Zugang für verschiedene Nutzergruppen bieten. Vor dem Hintergrund, dass mehr als 60% aller klinischen Studien nicht publiziert werden, kommt der Studienregistrierung, die mittlerweile auch von der Deklaration von Helsinki gefordert wird, eine

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 246



besondere Bedeutung zu. Da Forschungsprojekte am Menschen in aller Regel einer Ethik-Kommission vorzulegen sind, gilt die Kooperation der Register mit den Kommissionen als Goldstandard, um die Vollständigkeit der Registerdaten zu gewährleisten. Im internationalen Raum ist man sich einig, dass eine systematische Literatursuche zu einem Forschungsthema sich nicht auf abgeschlossene Studien beschränken darf, sondern auch laufende Studien einbeziehen muss. In Deutschland wurde die Bedeutung von Studienregistern durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vom Dezember 2010 erhöht.

Das DRKS hat im Jahr 2010 eine neue Software implementiert. Mittlerweile besteht ein Netzwerk mit unterschiedlichen Partnern, u.a. mit clinicaltrials.gov, mit WHO ICTRP und mit EU-CTR. In Zukunft sollen Kooperationen mit medizinischen Fachgesellschaften etabliert werden. Implementiert wurde bereits ein gemeinsames Studienregister mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Für die Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen wird eine Schnittstelle zur Oberfläche EKService eingerichtet, die den Wissenschaftlern eine Studienregistrierung mit der Antragstellung bei der Ethik-Kommission ermöglicht. Die entsprechenden Formulare sind vom Arbeitskreis bereits beschlossen worden. Abschließend äußert Frau Dreier den Wunsch, dass alle Ethik-Kommissionen auf EKService verlinken mögen.

## 1.6 Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“

*Herr Racké, Bonn*

Ein aktuelles Problem ist die mittlerweile häufiger zu beobachtende unzureichende Deckungssumme bei Rahmenverträgen industrieller Sponsoren. Als Gesamtleistung für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen werden gelegentlich Deckungssummen von lediglich 5 oder 10 Mio. € angegeben. Es ist zu fragen, ob in einem solchen Fall eine Versicherungsbestätigung im Sinne von § 40 Abs. 3 AMG vorliegt. Bei Studien gemäß § 23b MPG, die lediglich berufsrechtlich beraten werden, besteht keine gesetzliche Versicherungspflicht. Bei der Strahlenanwendung im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen (Fallgruppe „Begleitdiagnostik“ gemäß novellierter Röntgen- und Strahlenschutzverordnung) bedarf es keiner Deckungsvorsorge, die über die Probandenversicherung nach Arzneimittelgesetz oder Medizinproduktegesetz hinausgeht. Im Jahr 2010 hat die Versicherungswirtschaft 250 laufende Verfahren zu Versicherungsfällen aus Probandenversicherungen verzeichnet, von denen 100 Verfahren neu eröffnet wurden.

## 1.7 Führung durch das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité

**Das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité**

*Thomas Schnalke*

Das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité ist berühmt für seine pathologisch-anatomische Sammlung. Hierbei handelt es sich um einen medizin- und kulturgeschichtlich außerordentlich bedeutsamen Bestand menschlicher Feucht- und Trockenpräparate. Die reiche Sammlung geht zurück auf den Berliner Arzt, Sozialmediziner, Politiker und

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 247



Pathologen Rudolf Virchow (1821–1902). Im Jahre 1856 übernahm Virchow den neu geschaffenen Lehrstuhl für Pathologie an der Berliner Universität und die Leitung eines eigens errichteten Pathologischen Instituts auf dem Gelände der Charité. Bis zur Jahrhundertwende baute er seine Sammlung auf über 20 000 Präparate aus. Virchows Idee war es, jede damals bekannte Krankheit an ihrem typischen Krankheitsort sowie an weiteren Organen, die befallen werden können, in ihren charakteristischen Stadien und eigentümlichen Verläufen zu dokumentieren.

Für seine weltweit einzigartige Sammlung erhielt Rudolf Virchow schließlich auf dem Gelände der Charité ein eigenes „Pathologisches Museum" – fertig gestellt und eingeweiht 1899 als erster Baukörper des neu zu errichtenden Instituts für Pathologie. Die gesamte Ausstellungsfläche von 2000 m² gliederte sich in drei Geschosse für die Lehr- und Studiensammlung sowie in zwei Ausstellungsebenen, die Virchow als Schausammlung bewusst der Öffentlichkeit zugänglich machte.

Nach der Dezimierung der Sammlung durch verheerende Bombentreffer im Zweiten Weltkrieg wurde die Sammlung allmählich wieder aufgebaut, sodass heute etwa 10 000 Präparate den Grundstock des Objektbestands im BMM ausmachen. Der Wunsch, die Präparate wieder öffentlich zu präsentieren, nahm Ende der 1970er Jahre konkretere Formen an. Erste Schauvitrinen wurden auf den Gängen des Instituts für Pathologie sowie im Museumsgebäude aufgestellt und mit einschlägigen Objekten bestückt. Mit der deutschen Wiedervereinigung wandelten sich Name und Konzept des Projekts. Wiedereröffnet 1998 unter der Bezeichnung Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité folgt das Museum dem Anspruch, die Entwicklung der Medizin in den letzten drei Jahrhunderten im Allgemeinen, aber auch zurückgebunden an das besondere Berliner Beispiel im Besonderen zu veranschaulichen. Seine neue Dauerausstellung führt die Besucher seit Ende 2007 vom Anatomischen Theater durch den Seziersaal des Pathologen und die Labore des 19. und 20. Jahrhunderts in einen historischen Krankensaal. Als „Schaufenster der Charité" will das Museum überdies vor allem in seinen Wechselausstellungen Synthesen zwischen den historischen Wurzeln und der aktuellen medizinischen Forschung, Lehre und Krankenversorgung präsentieren.

Das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité ist inzwischen zu einer weltweit geachteten und nachgefragten Einrichtung seiner Art geworden. Rund 90 000 Gäste aus dem In- und Ausland besuchten das Museum allein im Jahr 2010. Gerade Schüler höherer Jahrgangsstufen sowie Auszubildende und Studierende in medizinischen Berufen, aber auch sehr viele interessierte Laien nutzen die verschiedenen Ausstellungen, um sich über medizinische sowie kultur- und wissenschaftsgeschichtliche Zusammenhänge zu informieren. In ihrer Einzigartigkeit stellt die Einrichtung eine besondere Attraktion der Berliner Museumslandschaft dar.

Köln und Halle, 24. Februar 2012

*Prof. Dr. med. E. Doppelfeld, PD Dr. med. Jürgen Helm*

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 248



# 2 Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2010[1]

*J. P. Striebel, Mannheim*

Der Vorstand des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen (EK) unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Dr. med. E. Doppelfeld veranlasst seit 1999 jährlich eine Mitgliederbefragung anhand eines aktuell angepassten Fragebogens zu den relevanten Daten der Arbeit der Kommissionen. Die Umfrage für das Jahr 2010 sollte die bereits vorhandenen Daten zu Anzahl und Art der verschiedenen Studienanträge ergänzen.

Zum Ende des Berichtsjahres 2010 wurden die durch Detailfragen ergänzten Fragebögen an die 43 von 52 öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland verschickt, die ihre Mitgliedschaft im Arbeitskreis aufrechterhalten hatten. Durch unterschiedliche Auffassung über Details der Satzung des Arbeitskreises (AK) hatten 9 Kommissionen aus dem Bereich der Landesärztekammern ihre Mitgliedschaft vorübergehend unterbrochen.

Die Rücklaufquote der Umfrage 2010 bezogen auf jene 43 Kommissionen lag bei 93%, da 3 Kommissionen trotz mehrfacher Nachfrage keine Daten geliefert hatten. Die zugrunde liegenden Ergebnisse der Umfrage 2010 beziehen sich daher auf maximal 41 (eine EK, die auch den AK verlassen hatte, lieferte dennoch ihre Daten) der 43 öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland, die als Mitglieder im Arbeitskreis verblieben sind.

## 2.1 Struktur

Die 43 EKs verteilten sich 2010 auf 33 Kommissionen an den Universitäten bzw. den Medizinischen Fakultäten, 7 Kommissionen waren den Landesärztekammern (LÄK) zuzuordnen und 3 Kommissionen waren bei den Landesregierungen in Berlin, Sachsen-Anhalt und Bremen angesiedelt. Eingeschränkte, unterschiedliche Zuständigkeiten bezüglich AMG-/MPG-Anträgen und sogenannten freien Studien bestanden bei der EK-Charité Berlin und bei den Kommissionen der Landesregierungen.

Die 41 EKs hatten 2010 zwischen 7 und 59 Mitglieder pro EK je nach Zuständigkeit. Der Mittelwert lag bei 23,7 gewählten Mitgliedern und Stellvertretern. Der Anteil weiblicher Kommissionsmitglieder lag bei 21%. Erstmalig wurde nach der Stellenanzahl der in den EKs angestellten Mitarbeiter gefragt. Der Mittelwert lag bei 2,8, schwankte aber zwischen 0,5 und 8,0 Stellenanteilen. Alle Kommissionen verfügen über eine Satzung oder Geschäftsordnung. Einige Kommissionen hatten keine eigene Gebührenordnung für die Tätigkeit der Ethik-Kommission, sondern diese in übergeordneten Satzungen oder Geschäftsordnungen verankert. Jede Kommission bediente sich im Mittel 1,3-mal zusätzlich sachverständiger, externer Gutachter, hielt im Mittel 12,9-mal Quoren (Entscheidungen im kleinen Kreis ohne Beteiligung des Plenums) ab und führte durchschnittlich 15,1 Sitzungstermine im Berichtsjahr durch.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 249



## 2.2 Ausstattung der EK

Die personelle Ausstattung und das Raumangebot der Geschäftsstellen hatte sich in den Vorjahren nicht wesentlich geändert und erschien im Mittel jetzt ausreichend zu sein. Die Finanzierung der einzelnen Kommissionen ist unterschiedlich und orientiert sich an der Trägerschaft. Neue Daten wurden für beide Bereiche nicht mehr erhoben.

## 2.3 Arbeitsumfang (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr)

Die Antragszahlen aus 41 Kommissionen sind auf der Grundlage unterschiedlicher Antragsvolumina außerordentlich verschieden (Abb. A.1) und lassen keinen direkten Rückschluss auf den erforderlichen Arbeitsaufwand zu. Das 2010 eingegangene Antragsvolumen lag bei den 41 Kommissionen insgesamt bei 13 430 Anträgen, im Mittel bedeutet dies 336 (337) Anträge pro Kommission. Der Medianwert lag bei 304 (294) Anträgen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen EKs sind in den unterschiedlich großen Zuständigkeitsbereichen und in der Nähe zu universitären Forschungszentren zu sehen. Um eine Vergleichbarkeit der Daten mit den vergangenen Jahren zu ermöglichen, ergab sich bei Hochrechnung der Werte von 41 auf 52 Kommissionen (Abb. A.2), die im Jahr 2010 tatsächlich tätig waren, eine Gesamtantragszahl von 17 472 Anträgen (16 584).

Von den im Berichtsjahr 2010 gestellten Anträgen wurden 89% (99%) abgeschlossen. Die Quote mit endgültig ablehnendem Votum wurde mit 0,46% (0,4%) ermittelt. Die Quote der vorzeitig zurückgezogenen Anträge lag bei 3,6% (2,3%). Innerhalb der einzelnen Kommissionen variierte die Zahl der endgültig abgelehnten Anträge zwischen minimal 0 (0) und maximal 6 (8) Anträgen.

Einen erheblichen Anteil am Arbeitsumfang machten 2010 die sogenannten freien Studien (Nicht-AMG bzw. Nicht-MPG-Studien) mit ca. 51% (52%) aus, gefolgt von AMG-Anträgen mit 39% (44%) und MPG-Anträgen mit nur 2,3% (4%). Die Differenz zu 100 ergibt sich aus den abweichenden Angaben bei den einzelnen Studientypen im Vergleich zu den Gesamtanträgen.

Aufgrund der in der GCP-Verordnung vorgeschriebenen Berichtspflichten nimmt der Arbeitsumfang einer einzelnen AMG-Studie mit der Zahl der beteiligten Prüfzentren erheblich zu. Bezogen auf alle gemeldeten Anträge konnten nur 40% ohne die Notwendigkeit einer Modifikation bearbeitet werden. 56,1% bedurften einer Modifikation, bevor ein positives Votum erteilt werden konnte. Unter den AMG-Anträgen konnten 83% nur nach Modifikation positiv bewertet werden. Bei MPG-Studien lag die Quote bei 59%, bei Nicht-AMG-Nicht-MPG-Studien lag die Zahl bei 46%, die einer Modifikation bedurften.

Während eine Überprüfung der abgegebenen Gesamtdaten 2009 noch ein Defizit von 1478 (n = 41) fehlenden Datensätzen aus den Bereichen AMG, MPG und freien Studien erbrachte, reduzierte sich die Menge 2010 auf 857 (n = 41). Unter Berücksichtigung dieses Umstandes und der Probleme einer Hochrechnung der Antragsvolumina von 41 EKs auf die im Berichtsjahr tatsächlich tätigen 52 Kommissionen (9 vorübergehend nicht im Arbeitskreis, 3 nicht abgegeben), kann 2010 von einer erkennbaren Zunahme von Anträgen ausgegangen werden. Den größten Zuwachs erfuhren die Nicht-AMG-Nicht-MPG-Forschungsvorhaben mit ca. 13%.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 250



## 2.4 Bearbeitungsverfahren

Die Beurteilung von Forschungsvorhaben setzt eingehende Kenntnisse über diese Forschungsvorhaben und die gesetzlichen Vorschriften bei den Kommissionsmitgliedern voraus. Darüber hinaus müssen Änderungen und Ergänzungen von Studiendokumenten, Investigator-Broschüren, substantial und non-substantial Amendments, Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen begutachtet und bearbeitet werden. Die Mitglieder erhalten zunächst die Akten zu neuen Studien, bilden sich eine Meinung und diskutieren diese dann mit den anderen Mitgliedern in der mündlichen Sitzung. Die Ergebnisse der Umfrage zu diesem Fragenkomplex (mit Fragen nach persönlicher Anhörung des Antragstellers, ohne persönliche Anhörung, Entscheidungen ohne Mitwirkung des gesamten Plenums) waren auch 2010 zum Teil unvollständig oder fehlten überhaupt. Eine valide Aussage war für das Berichtsjahr 2010 deshalb nicht möglich.

## 2.5 Finanzierung (Angaben in Klammern beziehen sich auf das Vorjahr)

Die für die Beratung von Forschungsaufträgen berechneten Entgelte werden nicht vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, sondern von den Trägern der einzelnen Ethik-Kommissionen festgelegt. Nach wie vor besteht eine gewisse Heterogenität der für die verschiedenen Leistungen in Rechnung gestellten Beträge. Der Mittelwert für AMG-Studien mit federführendem Charakter wurde auch für 2010 mit ca. 3000,– € (3000,– €) ermittelt. Für AMG-Studien mit beteiligter Zuständigkeit wurde eine deutlich reduzierte Spanne mit einem Mittelwert von 500 € errechnet. In Einzelfällen konnte der Betrag auch darüber liegen. Bei Erstvoten für freie Studien lagen die Gebühren im Mittel bei etwas unter 1000,– €.

Die Gebühren für Studienanträge nach dem neuen MPK/MPKPV wurden im Jahr 2010 für zuständige Kommissionen mit 2700,– € (Median) und für beteiligte Kommissionen mit 550,– € (Median) angegeben.

Uneinheitlich sind die Entgelte für AMG-Amendments bei federführenden Kommissionen. Die Spanne beginnt bei 0,– € und endete 2010 bei maximal 1500,– €. Der Medianwert der Umfrage 2010 lag wenig verändert bei ca. 400,– €. Ähnliches trifft in deutlich geringerem Umfang, der Medianwert lag bei 100,– €, auch für beteiligte Ethik-Kommissionen zu. Bei SAE/SUSAR-Mitteilungen, Zwischenberichten und für Sonstiges werden nur von einzelnen Ethik-Kommissionen Gebühren erhoben. Das Ergebnis der Umfrage erbrachte im Median für SUSAR/SAE und Sonstigem 0,– €, womit die überwiegende Mehrzahl der Ethik-Kommissionen repräsentiert ist. Ziel der Entgelte sollte es sein, den tatsächlichen Aufwand der Ethik-Kommissionen und ihrer Mitglieder zu decken. Die ehrenamtliche Tätigkeit der Kommissionsmitglieder muss dabei erhalten bleiben, um eine unabhängige Begutachtung von Forschungsanträgen zu ermöglichen. Gleichzeitig muss aber sichergestellt sein, dass Ethik-Kommissionen auf der Grundlage moderner Bürotechnik schnell, effizient und wirtschaftlich arbeiten, ohne menschliche Ressourcen sinnlos zu vergeuden. Die Anforderungen von AMG, GCP-V und des neuen MPG incl. MPKP-V erfordern einen stark erhöhten Verwaltungsaufwand, der nur dann zu leisten sein wird, wenn modernste Büro-, Kommunikations- und Archivierungstechnik zur Verfügung stehen. Ohne zusätzliche kontinuierliche Fortbildungsbemühungen (z.B. MPG, MPKPV) für die Mitglieder der Kommissionen und das Personal der Geschäftsstellen werden allerdings die 2010 erweiterten Aufgaben nicht zu bewältigen sein. Alles dies verlangt einen

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 251



kostendeckenden Betrag, der aufgebracht werden muss. Eine Gebührenreduzierung für Anträge erfolgte im Berichtsjahr in 8,2% (11%) und eine vollständige Gebührenbefreiung in 29% (27%) der Fälle. 13 Kommissionen erhoben Mindestgebühren pro Antrag, die sich im Mittel zwischen minimal 30,– € (74,– €) und maximal 500,– € (500,– €) bewegten.

## 2.6 Zusammenfassung

Im Verlaufe des Berichtsjahres 2010 blieb es bei der veränderten Anzahl der Mitglieder des Arbeitskreises (n = 43), die Ende 2009 durch Aufkündigungen der Mitgliedschaft im Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen durch einige Kommissionen bei Landesärztekammern ausgelöst wurde. Die räumliche Ausstattung hatte sich in der Vergangenheit auf ein zufriedenstellendes Maß verändert und wurde in der Umfrage nicht mehr berücksichtigt. Erstmalig wurde nach der Stellenanzahl der in den EKs angestellten Mitarbeiter gefragt. Der Mittelwert lag bei 2,8, schwankte aber zwischen 0,5 und 8,0 Stellenanteilen. Die Forschungsanträge haben insgesamt gegenüber 2009 um 5,3% leicht zugenommen. Die Zunahme erfolgte vor allem bei den freien Studien und in geringerem Umfang bei AMG-Studien mit vielen beteiligten Kommissionen. Die Abnahme bei MPG-Studien ist auf die formalen Änderungen des im Jahre 2010 in Kraft getreten neuen Medizinproduktegesetzes zu suchen.

Die Antragszahlen schwankten im Berichtsjahr zwischen 43 (36) und 618 (997[2]) Anträgen pro Kommission und Jahr. Der Mittelwert lag bei 336 (337) Anträgen pro Jahr und Kommission. An der Anzahl der bearbeiteten Studienanträge kann der Arbeitsaufwand jedoch nicht alleine festgemacht werden. Die Vorgaben für multizentrische AMG- und MPG-Studien erfordern über den gesamten Studienzeitraum und auch noch danach einen erheblichen bürokratischen Aufwand, der zukünftig nur mittels moderner EDV-Technik beherrschbar sein wird. Über derartige Hilfsmittel verfügen bis heute jedoch nur wenige Kommissionen. Die Bearbeitungsverfahren bis zum abschließenden Votum unterscheiden sich im Ablauf und hängen von der Struktur und dem Antragsaufkommen der einzelnen Kommissionen ab.

Uneinheitlich sind die Gebührenordnungen, die von den Trägern der einzelnen Ethik-Kommissionen festgelegt werden. Wünschenswert wäre eine noch bessere Harmonisierung der Gebühren, ohne damit das Prinzip der Selbstfinanzierung und Kostendeckung aufzugeben. Dringend erforderlich sind zeitnahe Maßnahmen zur Vereinfachung der gesetzlich neu vorgeschriebenen Verwaltungsakte (GCP-V, MPKP-V), die Vereinfachung der Kommunikation zwischen den Ethik-Kommissionen und eine einheitliche Form der Speicherung eines gemeinsamen minimalen Datensatzes zu den verschiedenen Studienvorhaben, um gesicherte Erkenntnisse aus der Registrierungspflicht von Arzneimittel- und Medizinproduktestudien sowohl für die Antragsteller als auch die Ethik-Kommissionen zu erreichen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat sich als Forum für die Weiterentwicklung und kontinuierliche Fortbildung der Kommissionen bewährt und stellt für die Wissenschaft ein unverzichtbares Bindeglied zur gesetzgebenden Politik und zur forschenden Pharma- und Medizinprodukte-Industrie dar.

Für Sicherung der Qualität der Angaben wäre es wünschenswert, wenn alle Mitglieder des Arbeitskreises Deutscher Ethik-Kommissionen an den Umfragen teilnehmen und möglichst fristgerecht alle Fragen vollständig und sorgfältig beantworten würden. Besonderes beachtet werden sollte, ob die Summe der Detailangaben auch der Anzahl der Gesamtanträge entspricht, um Fehler in den mitgeteilten Antragsvolumina einzelner Bereiche sicher auszu-

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 252



schließen. Allen Kommissionen, die sich an der Umfrage 2010 beteiligt hatten, sei für ihre Mühe und zusätzlichen Einsatz herzlich gedankt.

### Anmerkungen

1 Vorgetragen auf der Sommertagung des Arbeitskreises am 25. Juni 2011 in Berlin.
2 2008 und 2009 wurden von einer Kommission irrtümlich zwischen 500 und 700 Anträge zu viel angegeben. Es lag eine Fehlinterpretation des Umfragetextes zugrunde.

Prof. Dr. med. Jens P. Striebel
Vorsitzender der Med. Ethik-Kommission II
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Maybachstraße 14
68169 Mannheim
Tel.: +49 621 383 9706
Fax: +49 621 383 9710
E-Mail:fq6@ix.urz.uni-heidelberg.de

## Anhang

### Tabellen und Abbildungen

**Tab. A.1:** Aus dem gemeldeten Antragsaufkommen von 41 Ethik-Kommissionen im Jahr 2010 von 13 430 Anträgen errechnen sich für 52 tätige Kommissionen im Jahr 2010 17 472 Anträge. Damit werden sie mit den Angaben der Vorjahre vergleichbar. Während sich im Bereich AMG und MPG keine gravierenden Änderungen ergeben haben, ergibt sich eine Zunahme an sogenannten freien Studienanträgen um ca. 13%. Die Summe aus AMG, MPG und freien Studien ergibt im Berichtsjahr 18 755 Anträge. Das errechnete Defizit oder der Überschuss beläuft sich damit auf ca. 1283 (1875) Anträge. Die Ursache der Abweichungen, die in allen Jahren (*) in unterschiedlicher Größe auftraten, ist in unterschiedlichen Angaben bei Gesamtanträgen und den Angaben für die einzelnen Bereiche zu suchen.

| | 2010* n = 52 | 2009* n = 52 | 2008* n = 52 | 2007* n = 52 | 2006* n = 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gemeldete Anträge (gesamt)** | 17 472 | 16 584 | 16 136 | 14 003 | 14 528 |
| **AMG alle** | 6764 | 6529 | 7169 | 7569 | 7963 |
| **AMG – federführend** | 885 | 869 | 875 | 922 | 1331 |
| **AMG – beteiligt** | 5458 | 5155 | 5839 | 6104 | 6923 |
| **AMG – monozentrisch** | 431 | 505 | 455 | 543 | – |
| **MPG, mono- und multizentrisch** | 454 | 618 | 784 | 752 | 727 |
| **Nicht-AMG-nicht-MPG alle** | 8971 | 7812 | 5873 | 6183 | 4440 |
| **Monozentrische Studien (AMG, MPG, Nicht-AMG, Nicht-MPG)** | 7318 | 7840 | 4604 | 5225 | 4082 |

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 253



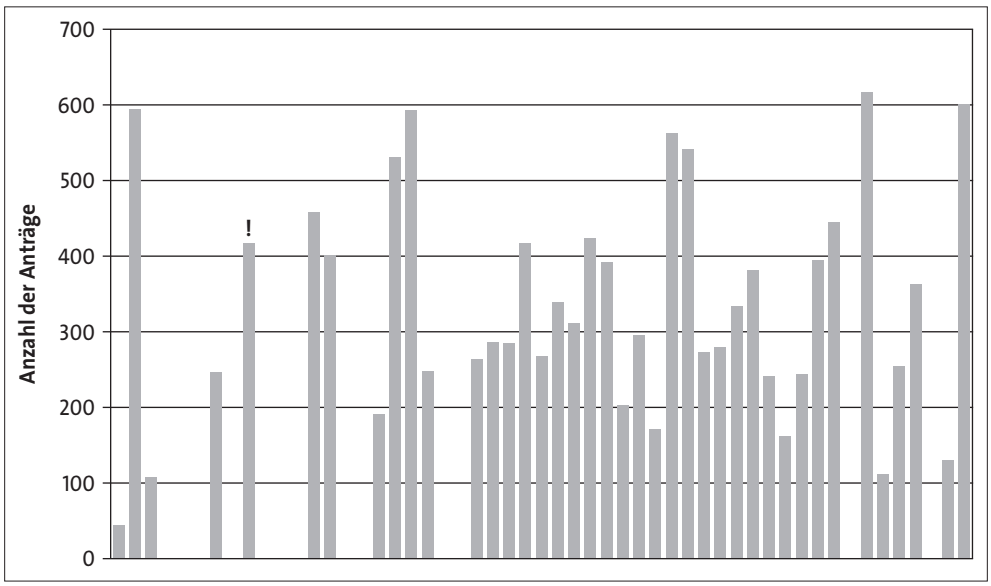



**Abb. A.1:** Gemeldetes Antragsaufkommen von 41 Ethik-Kommissionen im Jahr 2010. Das gemeldete Antragsvolumen lag bei 13 430, der Mittelwert betrug 336 Anträge/EK, der Medianwert lag bei 304 Anträgen/EK. Die leeren Säulen entsprechen den EKs, die seit Ende 2009 nicht mehr im Arbeitskreis vertreten waren bzw. die Umfrage nicht beantwortet hatten. Das Ausrufezeichen über einer Säule weist darauf hin, dass in den Jahren 2008 und 2009 um mit 500–700 Anträgen überhöhte Angaben wegen Fehlinterpretation des Umfragebogens in die Statistik eingeflossen waren. Diese wurden jetzt korrigiert.

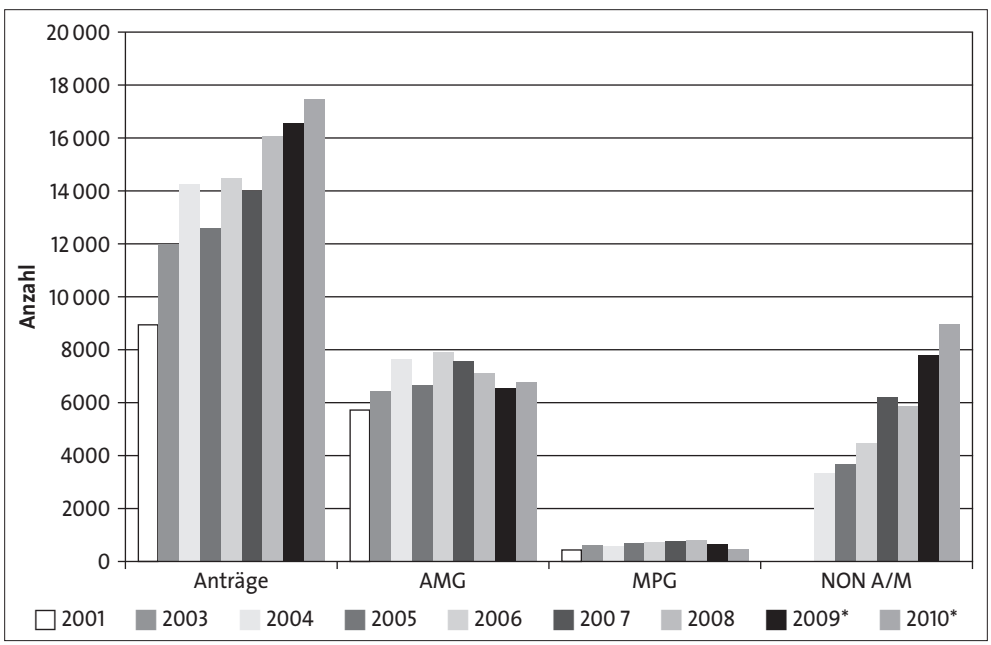



**Abb. A.2:** Jahresvergleich (2001, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009* und 2010*) des gesamten Antragsaufkommens und anteilig für AMG- und MPG- und Nicht-AMG/MPG-Studien.

* Zahlen für alle Anträge, AMG, MPG und NON-AMG/MPG aus den Angaben von 41 EKs hochgerechnet auf 52 EKs, um den Bedingungen der Vorjahre zu entsprechen.

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 254

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 255



# Herausgeber- und Autorenverzeichnis

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe
Seniorprofessur für Bevölkerungsmedizin
Akademisches Zentrum für Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. phil. Dipl. psych. Angelika Hüppe
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Dr. phil. Daniel Strech
Juniorprofessor für Medizinethik
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
CELLS – Centre for Ethics and Law in the Life Sciences
Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Jochen Taupitz
Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, Internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung
Universität Mannheim
Schloss, Westflügel
68131 Mannheim

## Autoren

Prof. Dr. iur. Nils Hoppe
Centre for Ethics and Law in the Life Sciences
Institut für Philosophie
Leibniz Universität Hannover
Im Moore 21
30167 Hannover

Dr. phil. Dipl. psych. Angelika Hüppe
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Marcel Mertz, MA
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe
Seniorprofessur für Bevölkerungsmedizin
Akademisches Zentrum für Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 256



Christian Schmidt
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim
Schloss, Mittelbau
68161 Mannheim

Prof. Dr. med. Dr. phil. Daniel Strech
Juniorprofessor für Medizinethik
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
CELLS – Centre for Ethics and Law in the Life Sciences
Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Jochen Taupitz
Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, Internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung
Universität Mannheim
Schloss, Westflügel
68131 Mannheim

## Für die Dokumentation

### Autoren

PD Dr. med. Jürgen Helm
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Magdeburger Straße 16
06112 Halle (Saale)

Prof. Dr. med. Jens P. Striebel
Vorsitzender der Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim
Maybachstraße 14
68169 Mannheim

### Referenten

Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld
Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland
Bachemer Straße 29–33
50931 Köln

Dr. med. Gabriele Dreier
Bereich Studienregister am Zentrum Klinische Studien
Universitätsklinikum Freiburg
Elsässer Straße 2
79110 Freiburg

Dr. phil. Bert Heinrichs
Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE)
Bonner Talweg 57
53113 Bonn

Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze
Universitätsklinik für Neurologie
Universitätsklinikum AöR Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Kurt Racké
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Biomedizinisches Zentrum
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Prof. Dr. med. Thomas Schläpfer
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Prof. Dr. med. Thomas Schnalke
Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 257



PD Dr. iur. Dr. rer. pol.
Tade Matthias Spranger
Institut für Wissenschaft und Ethik (IWE)
Bonner Talweg 57
53113 Bonn

PD Dr. med. Thomas Sudhop
Leiter der Abteilung „Wissenschaftlicher Service“
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn

Prof. Dr. med. Jürgen Voges
Universitätsklinik für Stereotaktische Neurochirurgie
Universitätsklinikum AöR Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 258

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 259

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 260

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 261

Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien.qxd 24.04.2012 15:01 Seite 262