

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kurzform der Empfehlungen</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Langform der Empfehlungen</b> .....	<b>13</b>
3.1	Block A: Studienbasis – 13	
3.1.1	Item 1: Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung – 13	
3.1.2	Item 2: Studienleitung/-prüfende Person, Studien-/Prüfstelle – 17	
3.1.3	Item 3: Sponsor – 19	
3.1.4	Item 4: Studienfinanzierung – 21	
3.1.5	Item 5: Studiendurchführung – 23	
3.1.6	Item 6: Interessenskonflikte – 25	
3.1.7	Item 7: Studiengremien – 29	
3.1.8	Item 8: Rechtliche Bestimmungen – 31	
3.2	Block B: Fragestellung und Studiendesign – 34	
3.2.1	Item 9: Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation – 34	
3.2.2	Item 10: Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands – 36	
3.2.3	Item 11: Studienteilnehmer/innen (Stichprobe) – 38	
3.2.4	Item 12: Fallzahl(-schätzung) – 41	
3.2.5	Item 13: Studientyp/Studiendesign – 44	
3.2.6	Item 14: Zeitplan, Arbeitsplan – 47	
3.2.7	Item 15: Intervention – 48	
3.2.8	Item 16: Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz – 53	
3.2.9	Item 17: Verblindung, Entblindung – 59	
3.2.10	Item 18: Ausgangs- und Ergebnisparameter (Outcomes) – 61	
3.2.11	Item 19: Vorzeitiger Studienabbruch – 64	
3.3	Block C: Studienteilnehmer/innen (Schutz/Sicherheit) – 66	
3.3.1	Item 20: Patienten-/Probanden-Information und -Einwilligungs- erklärung – 66	
3.3.2	Item 21: Einwilligungsfähigkeit – 71	
3.3.3	Item 22: Studienteilnehmer/innen in spezifischen Situationen – 77	
3.3.4	Item 23: Versicherung/Schadensersatz – 81	
3.3.5	Item 24: Finanzielle Regelungen – 84	
3.3.6	Item 25: Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung – 86	
3.3.7	Item 26: Körper(Bio)materialien, Genetische Tests/ Untersuchungen – 89	
3.4	Block D: Dokumentation/Auswertung/Berichterstattung – 93	
3.4.1	Item 27: Datenschutz – 93	
3.4.2	Item 28: Datenerfassung – 97	

3.4.3	Item 29: Datenhaltung –	98
3.4.4	Item 30: Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit) –	102
3.4.5	Item 31: Dokumentationsbögen –	104
3.4.6	Item 32: Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen –	106
3.4.7	Item 33: Auswertung –	109
3.4.8	Item 34: Wissenschaftliche Veröffentlichung, weitere Kommunikation der Ergebnisse –	112
3.5	Block E: Zusammenfassende Beurteilung –	114
3.5.1	Item 35: Wissenschaftlicher Wert, Originalität, Qualität –	114
3.5.2	Item 36: Praxisrelevanz –	115
3.5.3	Item 37: Ethische Grundprinzipien –	117
<b>4</b>	<b>Materialbasis der Empfehlungen</b> .....	<b>119</b>
4.1	Vorbemerkungen –	119
4.2	Who's Who der Leit- und Richtlinien –	122
4.2.1	Gruppe E: Schwerpunkt ethische Überlegungen/Gesichtspunkte –	122
4.2.2	Gruppe Q: Schwerpunkt Qualitätssicherung der Forschung –	129
4.2.3	Gruppe R: Schwerpunkt regulatorisches Interesse –	133
4.3	Weitere Quellen –	136
<b>Anhang</b>	.....	<b>137</b>
	Protokoll der 22. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik- Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 19./20. November 2004 in Berlin –	139
<b>Autorenverzeichnis</b>	.....	<b>173</b>

# 1 Einleitung

## Zur Projektgeschichte

In der Bundesrepublik gibt es mehr als 50 nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommissionen, teils bei den Landesärztekammern, teils an Medizinischen Fakultäten bzw. Universitäten. Es ist ihre Pflicht und ihr Recht, Projekte vor allem der epidemiologischen und klinischen Forschung an und mit Menschen ethisch wie rechtlich zu beraten und zu beurteilen.

Novellierungen des Medizinprodukte- (2002) und des Arzneimittelgesetzes (2004) haben ihre Aufgaben erweitert und zugespitzt. Ethik-Kommissionen sind in diesen Feldern quasi zu einer Genehmigungsbehörde geworden.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen bemüht sich seit langem um eine Vereinheitlichung der Beratungs- und Begutachtungsprozesse seiner Mitglieder. Dennoch bestand aus Sicht der beiden wesentlichsten 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 („Klinische Studien“, November 2003) wünschenswert.

Im Juli 2002 wandte sich das BMBF an die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (ZEKO). Im Anschreiben wurde gefragt, „welche Möglichkeiten die Zentrale Ethikkommission 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 oben genannten 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 des stellvertretenden Vorsitzenden der ZEKO (Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe) „in Zusammenarbeit“ mit dieser an der Universität Lübeck durchgeführt, Förderkennzeichen 01AA0303. Projektbearbeiter waren Frau Dr. phil. Dipl.-Psych. Angelika Hüppe (klinische Epidemiologie) und Dr. phil. Michael Steinmann (Philosophie, Tübingen).

Das Projekt wurde in der Zeit von Juni 2003 bis Dezember 2004 bearbeitet und von einem zehnköpfigen Projektbeirat begleitet, der drei Mal tagte. Diesem gehörten fünf ZEKO-Mitglieder an (Frau Prof. Nippert und die Professoren Pichlmaier, Taupitz, Wiesing und Raspe). Prof. Taupitz und Prof. Wiesing waren und sind im Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen aktiv. Für die Mitarbeit im Beirat konnten weiter gewonnen werden: Dr. Antes (Deutsches Cochrane Zentrum), Prof. Doppelfeld (Vorsitzender des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen), Dr. Götte (Paul-Martini-Stiftung), Dr. Koch (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und Pastor i.R. Schlaudraff (Mitglied der EK der Ärztekammer Niedersachsen, Vertreter der Laienperspektive). Weitere interessierte Mitglieder der

ZEKO nahmen an einzelnen Sitzungen teil: Frau Prof. Walter-Sack, Prof. Helmchen und Prof. Honecker. Zusätzlich beteiligt waren Frau Dr. Hahn vom Projektträger des BMBF und Dr. Wis-sing von der DFG.

Allen danken wir sehr herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit!

## Die Empfehlungen und ihre Adressaten

Der Text umfasst 37 Abschnitte, die fünf Blöcken (A-E) zugeordnet sind. Jeder einzelne Abschnitt widmet sich einem Aspekt eines Antrags an eine Ethik-Kommission bzw. eines klinischen oder epidemiologischen Studienprotokolls.

Eine Übersicht („Kurzform“) findet sich auf den Seiten 7–10.

Jeder Abschnitt behandelt einen gesonderten Prüfpunkt (z.B. Item 4: Studienfinanzierung, Item 19: Outcomes). Die Kurzfassung kann so als eine Liste von Merk- oder Erinnerungsposten verstanden werden. Sie weist auf Details des Studiendesigns und des geplanten Vorgehens hin, die aus Sicht der Bearbeiter und Bearbeiterinnen Gegenstand einer wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Prüfung und Beurteilung werden könnten. In diesem Sinne mögen sie Wert vor allem für neue Mitglieder von Ethik-Kommissionen haben. Aber selbstverständlich muss man nicht bei jedem Projekt jeden einzelnen Punkt in aller Ausführlichkeit prüfen.

Die Langform der Empfehlungen gibt weitergehende Informationen: Jeder einzelne Abschnitt beginnt mit einer Definition relevanter Begriffe. Er weist dann auf entsprechende nationale Rechtsnormen hin und führt internationale Regelwerke und Leitlinien bzw. Empfehlungen aus anderen Ländern an. Nach Verweisen auf deutsche Ethik-Kommissionen werden schließlich eine erkenntnislogische und eine ethisch-pragmatische Begründung für den jeweiligen Prüfpunkt versucht. Die erste erläutert die Bedeutung des zu Prüfenden für die Sicherung der Validität und wissenschaftlichen wie klinischen Relevanz der Studie, die zweite gibt kurz Hinweise auf im Hintergrund wirksame ethische Prinzipien und Gesichtspunkte.

Wir hoffen, dass die jeweils zusammengetragenen Materialien, Quellen und Anmerkungen auch noch für langjährige und erfahrene Mitglieder von Ethik-Kommissionen informativ sind.

Die Zitate wurden so ausgewählt, dass sich ihre Inhalte so wenig wie möglich wiederholen, sondern ergänzen. Häufig beleuchten sie unterschiedliche Seiten eines Problems. Dennoch mögen Lücken und Redundanzen geblieben sein.

Damit sind die Hauptadressaten unserer Empfehlungen bereits genannt; es sind die Mitglieder der Ethik-Kommissionen, die in die Prüfung klinischer und epidemiologischer Studien involviert sind.

Wir glauben aber auch, dass die Prüfpunkte für diejenigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bedeutsam sind, die eine solche Studie und einen Antrag bei ihrer Ethik-Kommission vorbereiten. Sie bekommen, sozusagen prophylaktisch, Hinweise auf deren Anforderungen und Erwartungen. 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.

## Eine doppelte Prüfung, ihre Grenzen und Defizite

Die Empfehlungen folgen, wie angedeutet, einer doppelten Perspektive:

Einerseits haben Ethik-Kommissionen die wissenschaftliche Originalität, Qualität und Relevanz der vorgeschlagenen Projekte zu prüfen. Dies mag manche überraschen:

Die GCP-Verordnung fordert jedoch, die „Bedeutung der klinischen Prüfung“ von Arzneimitteln zu erläutern und also auch zu prüfen; 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. Die Biomedizin-konvention 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 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“ (CIOMS Guidelines 2002).

Die zweite Perspektive orientiert sich an ethischen Prinzipien im engeren Sinne. Die „Ethisch-pragmatische Begründung“ am Ende eines jeden Prüfpunktes nennt jeweils relevante ethische Normen, Handlungsprinzipien oder Argumente. Die Bezeichnung „pragmatisch“ bedeutet hierbei, dass auf eine ethisch-philosophische Begründung, d.h. auf eine Begründung im eigentlichen Sinn verzichtet werden soll. Dieser Verzicht ergibt sich aus drei Gründen:

- ▲ Eine solche Begründung würde den hier vorgegebenen Rahmen in quantitativer Hinsicht überschreiten.
- ▲ Sie würde eigene Probleme mit sich bringen, da Idee und Methode von Begründung in der gegenwärtigen Philosophie umstritten sind. Eine philosophische Begründung könnte daher möglicherweise nicht in neutraler und konsensfähiger Weise geleistet werden.
- ▲ Für das praktische Ziel der Begutachtung Klinischer Studien ist eine Klärung der Begründungsfrage nicht notwendig.

Der letztgenannte Punkt ist besonders zu betonen. Er ergibt sich seinerseits aus zwei Motiven:

- ▲ Aus der praktischen Funktion der Empfehlungsliste, die sich auf konkrete Schritte in der Begutachtung einer Studie bezieht. Die „Ethisch-pragmatische Begründung“ hat demnach zu zeigen, aus welchen Gründen die jeweilige bestimmte Forderung an die Antragstellerin und den Antragsteller einer Studie ergeht und aus welchen Gründen eine Ethik-Kommission berechtigt ist, die Einhaltung dieser Forderung zu überprüfen. Eine Ausweitung dieser spezifischen Fragestellungen auf weitergehende, allgemeine kann unterbleiben.
- ▲ Aus der Tatsache, dass die Begutachtung Klinischer Studien in einem vorgegebenen normativen Rahmen erfolgt. Sie folgt vor allem zwei Prinzipien, dem Prinzip der Autonomie des Studienteilnehmers und der Studienteilnehmerin (engl. autonomy) und dem Prinzip der Schadensvermeidung, auch Nicht-Schadens-Prinzip genannt (engl. non-maleficence).

principle). Diese Prinzipien können als verbindlich vorausgesetzt werden und müssen in den einzelnen Schritten des Begutachtungsprozesses nicht mehr eigens begründet werden.

Mit der Autonomie wird (zumindest als Ideal- bzw. Regelfall) vorausgesetzt, dass ein Studienteilnehmer oder eine Studienteilnehmerin nur aufgrund seiner bzw. ihrer freien Entscheidung an einer Studie teilnimmt und auch stets die Freiheit besitzt, diese Entscheidung zu widerrufen. Die Schadensvermeidung bezieht sich darauf, dass der Begriff des Schadens als eine Verletzung der Interessen einer Person verstanden werden kann (Interesse am eigenen Wohlergehen, nicht nur in körperlicher, sondern auch in psychischer, sozialer oder finanzieller Hinsicht).

Alle speziellen praktischen Fragen, etwa die nach dem Umgang mit Personen, die ihre Autonomie nicht ausüben können, oder nach dem Maß an Beeinträchtigung, Belastung oder Risiko (inconvenience, burden, or risk), das einer Teilnehmerin oder einem Teilnehmer zugemutet werden darf, müssen vor dem Hintergrund dieser beiden Prinzipien beantwortet werden.

Bemerkung zur Terminologie: Insgesamt fragt die „Ethisch-pragmatische Begründung“ nach den Bedingungen, unter denen eine Studie als legitim erachtet werden kann. Der Begriff der Legitimität ist dabei in dem weiten Sinn zu verstehen, den er auch umgangssprachlich besitzt. Er bezieht sich auf die Frage nach der „Zulässigkeit“ oder „Rechtmäßigkeit“ einer Studie. In diesem Sinn schließt er nicht nur die ethischen Prinzipien im Umgang mit den beteiligten Personen ein. Vielmehr betrifft er auch alle anderen Fragen, die für das praktische Gelingen einer Studie ausschlaggebend sind, z.B. Fragen nach ihrer wissenschaftlichen und erkenntnislogischen Qualität, aber auch nach ihrer personellen oder finanziellen Durchführbarkeit. Auch diese Fragen werfen ethische Probleme auf und entscheiden über die Zulässigkeit eines Studienvorhabens.

Bei der Vielzahl, Verschiedenartigkeit und Weite der einzelnen Prüfpunkte einerseits und der Laufzeit und Ausstattung des Projekts andererseits mussten Kompromisse in der Tiefe ihrer Bearbeitung gemacht werden. Auch haben wir uns auf ein überschaubares Spektrum von Quellen begrenzt (siehe Anhang Materialbasis).

Jede juristische, ethische oder methodologische Fachkraft wird rasch Lücken und Defizite entdecken. Sie wird sich hier und dort eine umfassendere oder systematischere Bearbeitung wünschen. Wir sind für alle Hinweise und Ergänzungen dankbar. Sie sollten allerdings die Hauptadressaten der Empfehlungen, die Mitglieder von Ethik-Kommissionen im Auge behalten. Sie sind oft selbst klinische oder epidemiologische Forscher und Forscherinnen und verfügen nur selten über eine systematische juristische, ethische, philosophische oder theologische Ausbildung.

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

Solche allfälligen Veränderungen haben uns schon während der kurzen Laufzeit des Projekts eingeholt: im Herbst 2004 mussten die Vorschriften der 12. Novelle des AMG und der GCP-Verordnung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) eingearbeitet werden. Als nächstes steht ein Gendiagnostikgesetz vor der Tür, und möglicherweise kommt es bald zur Ratifizierung der Biomedizinkonvention des Europarats.



Dies führt zu der Frage, wer die jetzt gegebenen Empfehlungen 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 oder auch der ZEKO sehen. In jedem Fall wird man dazu ausreichende personelle, also auch finanzielle Ressourcen bereitstellen müssen.

Selbstverständlich können unsere Empfehlungen nirgendwo die Lektüre und Beachtung der einschlägigen Gesetzestexte, Richtlinien, Verordnungen, Konventionen oder Deklarationen ersetzen. So enthält z.B. die GCP-Verordnung eine umfangreiche Liste von einzureichenden Materialien, Erläuterungen und Erklärungen, die der Ethik-Kommission im Falle von AMG-Studien vorzulegen sind. 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.

Wir haben für die Zukunft drei Wünsche:

- ▲ unsere Empfehlungen mögen von Ethik-Kommissionen und den sie beanspruchenden Forscherinnen und Forschern genutzt werden;
- ▲ ihre Anmerkungen und Hinweise mögen die Fortschreibung der Empfehlungen erleichtern;
- ▲ die Standards der Good Clinical Practice mögen sich rasch durchsetzen auch bei Studien, die von den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern selbst entwickelt und vorgeschlagen werden und die anderen Designs als der randomisierten kontrollierten Studie folgen.

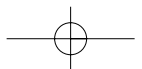
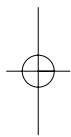
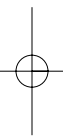
Die Verantwortung für den Text liegt zuerst bei den Autoren. Nach kritischen Hinweisen und Änderungsvorschlägen von Seiten des Projektbeirats hat die Zentrale Ethikkommission eine überarbeitete Version der Empfehlungen zur Kenntnis bekommen und hat diesen Bericht am 29.04.2005 beraten. Dies hat zu weiteren Änderungen geführt, deren Berücksichtigung die Zentrale Ethikkommission zu einer zustimmenden Kenntnisnahme des Textes veranlasst hat.

Die Autoren danken dem Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen für die Möglichkeit, den gesamten Text in seinem Jahrbuch 2005 veröffentlichen zu können. Er soll 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.

Parallel soll die Kurzfassung im Deutschen Ärzteblatt erscheinen; die Langfassung wird über die Internetseite der Zentralen Ethikkommission zugänglich sein.

*Lübeck, im April 2005*

*Heiner Raspe, Angelika Hüppe und Michael Steinmann*





## 2 Kurzform der Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen

Abschnitt/Prüfpunkt	Kriterien für experimentelle Studien und Beobachtungsstudien
0. Unterlagen	Siehe Hinweis am Ende der Kurzform
<b>Block A: Studienbasis</b>	
1. Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung	<p>Titel der Studie genannt, passend?</p> <p>Registrierung, Meldung: Ja/nein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Register (z.B. EudraCT-Nummer, ISRCT-Nummer),</li> <li>• Meldung bei Behörden</li> <li>• Code, Version des Prüfplans</li> </ul>
2. Studienleiter/-prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen	<p>Namen, Anschriften</p> <p>Qualifikation, Erfahrung</p>
3. Sponsor	<p>Identifizierung, Details, Rechtsstellung</p> <p>Rechte/Pflichten, Regelung von Verantwortlichkeiten, Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle</p>
4. Finanzierung der Studie	Spezifiziert, für Studiendurchführung ausreichend?
5. Studiendurchführung	<p>Uni- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren</p> <p>Identifikation des Antragstellers/der Antragstellerin</p>
6. Interessenskonflikte	<p>Angegeben, unbedenklich?</p> <p>Regelungen für mögliche Interessenskonflikte</p>
7. Studiengremien	<p>Trial Steering Committee (TSC),</p> <p>Data and Safety Monitoring Board</p> <p>Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?</p>
8. Rechtliche Bestimmungen	<p>Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen (u.a. AMG, GCP-Verordnung, MPG, StrlSchV, RöV, Transfusionsgesetz, Antikorruptionsgesetz)?</p> <p>Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen?</p> <p>Falls Anwendung von Arzneimittel (AM) oder Medizinprodukt (MP): AM/MP in Deutschland zugelassen/zertifiziert? Falls nein, Zulassung in einem anderen Land?</p> <p>Einsatz in zugelassener Indikation?</p> <p>Speziell für die Studie hergestellt? Von wem? Fachinformation oder Investigator's Brochure vorgelegt?</p>
<b>Block B: Fragestellung und Studiendesign</b>	
9. Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen Zielpopulation	<p>Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert?</p> <p>Merkmale klar spezifiziert?</p>

10. Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes	Ja/nein; Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt? Bezug zu Leitlinien Eigene Vorarbeiten
11. Studienteilnehmer/innen (Stichprobe)	Zielpopulation(en), Stichprobenbasis, Stichprobe Ein-/Ausschlusskriterien für Studienteilnahme spezifiziert, begründet? Anzahl, Geschlecht, Alter, Charakterisierung ausreichend? Anteil am Gesamtspektrum Zugang, Rekrutierungsverfahren Selektionsverzerrungen, Repräsentativität, Erreichbarkeit der Teilnehmer/innen
12. Fallzahl(-schätzung)	Brutto/Netto, Stichprobenverluste Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert? Grundannahmen überzeugend?
13. Studientyp/-design	Passend für Forschungsfrage? Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien) Kontroll-/Vergleichsgruppe? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herkunft/Auswahl ihrer Teilnehmer/innen</li> <li>• Art der Zuweisung</li> <li>• Methoden der Randomisierung</li> <li>• Bei Nichtrandomisierung: mögliche Verzerrungsquellen diskutiert?</li> <li>• Kontrolle?</li> </ul>
14. Zeitplan, Arbeitsplan	Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum (Nach-)Beobachtung, Auswertungsperiode Gesamtdauer der Studie insgesamt, für jede teilnehmende Person Flussdiagramm, Meilensteine
15. Intervention	Nein/ja <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art, Applikationsweise, Dauer</li> <li>• Möglicher Nutzen – für wen, ausreichend spezifiziert?</li> <li>• Belastungen der Studienteilnehmer/innen, der Prüfer/innen</li> <li>• Risiken, Schwellen definiert?</li> <li>• Reversibilität, Vertretbarkeit</li> <li>• Qualitätssicherung</li> </ul> Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung), mögliche Interaktionen Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?
16. Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz	Keine Intervention? Placebo? Standard? Chancen, Risiken, Belastungen Klinisch angemessen? Equipose Bedingung erfüllt? Überlegenheits-, Äquivalenz-, Nicht-Unterlegenheitsstudie?
17. Verblindung/Entblindung	Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen? Bei diagnostischen Studien: unabhängige verblindete Testungen

18. Ausgangs- und Ergebnisparameter (Outcomes)	Primäre/sekundäre Endpunkte/Zielgrößen spezifiziert, angemessen? Klinische Relevanz? Erhebungsverfahren: Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität Vergleichbarkeit mit anderen Studien Nennung aller eingesetzten Tests (klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere), Messzeitpunkte
19. Vorzeitiger Studienabbruch	Kriterien festgelegt und angemessen? <ul style="list-style-type: none"> <li>• für Beendigung bei einzelnen Personen</li> <li>• für Beendigung der gesamten Studie</li> </ul> Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch, Weiterbehandlung
<b>Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit)</b>	
20. Patienten-/Probanden-Information und -Einwilligungserklärung	Art und Form der Einwilligung Beschreibung des Prozesses zur Erlangung der Einwilligung (wer klärt wen wie auf?) Vollständigkeit (rechtlich, inhaltlich) Richtigkeit, Umfang, Laienverständlichkeit Ausgewogenheit, Zurückhaltung Rechte/Pflichten aller Beteiligten angesprochen
21. Einwilligungsfähigkeit	Prüfung der Einwilligungsfähigkeit: Verfahren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtliche Kriterien zum Einschluss Nicht-Einwilligungsfähiger erfüllt (vgl. AMG, MPG, Betreuungsgesetz)?</li> </ul> Begründung für die Einbeziehung von gesunden bzw. kranken Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen
22. Studienteilnehmer/innen in spezifischen Situationen	Besondere Vulnerabilität (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis) Begründung für Einschluss?
23. Versicherung/Schadensersatz	Probanden/Patientenversicherung Wegeunfallversicherung Versicherungsschutz ausreichend? Verweis auf Rechte/Pflichten der Versicherten
24. Finanzielle Regelungen	Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für Studienteilnehmer/innen <ul style="list-style-type: none"> <li>• notwendig/angemessen?</li> </ul> Aufwandsentschädigung, Honorar für Untersucher/in <ul style="list-style-type: none"> <li>• angemessen, offengelegt?</li> </ul>
25. Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung	Interferenz der Intervention mit Standardversorgung, mit Arzt-Patient-Beziehung Spezielle Vorkehrungen notwendig, gesichert? Beschwerdeverfahren (complaints procedure) Zentrale Kontaktstelle eingerichtet Fürsorgepflicht (ancillary care) Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende
26. Körper(Bio)materialien Genetische Tests/ Untersuchungen	Informationsgehalt der Marker Angemessene Information der Studienteilnehmer/innen (Orientierung an Checklisten des AK Medizinischer Ethik-Kommissionen empfohlen)

<b>Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung</b>	
27. Datenschutz	Konzept spezifiziert Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung Vorkehrungen angemessen und ausreichend? Umgang mit personenbezogenen Daten Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten?
28. Datenerfassung	Dateneingabe, Datenmanagement, Datenverarbeitung
29. Datenhaltung	Ort, verantwortliche Stelle, Dauer Kodierung, Zugangsrecht, Dekodierung im Notfall Weitere Verwendung der Daten, Weitergabe Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept
30. Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit)	Vorgesehen, angemessen? Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees
31. Dokumentationsbögen	Vorgesehen, vorgelegt, angemessen?
32. Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen	Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert, angemessen? Information des Finanziers/Sponsors, der EK, der Behörden Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten
33. Auswertung	Auswertungskollektive definiert? Vorgehen, Analyseplan (Intention to treat Analyse, Per Protokoll Analyse, Umgang mit Missing Data) beschrieben, angemessen? Zwischenauswertungen vorgesehen, begründet Effektmaße, statistische Verfahren Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (Alter, Geschlecht, soziale Schicht) Qualitätskontrollen
34. Wissenschaftliche Veröffentlichungen, weitere Kommunikation der Ergebnisse	Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)? Zwischen-/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen Mitteilung an Ethik-Kommission Mitteilung an Studienteilnehmer/innen, Angehörige, Hausärzte/-ärztinnen angeboten? Einbezug der Öffentlichkeit?
<b>Block E: Zusammenfassende Beurteilungen</b>	
35. Wissenschaftlicher Wert, Originalität, Qualität	Thema über-/wiederholt? Wissenschaftliche Relevanz vor dem Hintergrund bereits verfügbaren Wissens Plausibilität von Fragestellung und Design, Gesamtqualität
36. Praxisrelevanz	Relevanz für Klinik, Heilkunde, medizinisches Wissen, gesundheitliche Versorgung, Public Health Auswirkung auf/für sonstige Gruppen, Institutionen, Ökonomie
37. Ethische Grundprinzipien	Studienspezifische Probleme (Würde der Person, Autonomie, Rechte, Sicherheit, Nutzen, Wohlergehen der Studienteilnehmer/innen) vom Antragsteller/von der Antragstellerin selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt? Bewertung und Abwägung des Nutzen-/Schadenpotenzials (Studienteilnehmer/innen, Gruppe, Fremde)

**Unterlagen:**

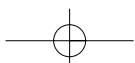
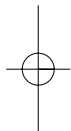
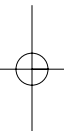
Um eine Begutachtung in der empfohlenen Weise vornehmen zu können, sind

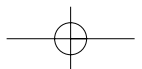
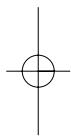
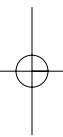
**a) für Arzneimittelstudien**

dem Antrag an die Ethik-Kommission die in der GCP-Verordnung vom 09.08.2004 (§ 7 Abs. 2 und 3) und in der europäischen Leitlinie ENTR/CT2 („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“) vom April 2004 genannten Angaben zu machen bzw. die entsprechenden Unterlagen beizulegen.

**b) Für Nicht-AMG-Studien**

verweisen wir auf den Appendix des Additional Protocol on Biomedical Research. Dort werden in 20 Punkten alle Informationen aufgeführt, die „shall be provided to the ethics committee, in so far it is relevant for the research project.“





## 3 Langform der Empfehlungen

### 3.1 BLOCK A: Studienbasis

#### 3.1.1 Item 1: Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung

- ▲ Titel der Studie genannt, passend?
- ▲ Registrierung, Meldung ja/nein
  - Register (z.B. EudraCt-Nummer, ISRCT-Nummer)
  - Meldung bei Behörde
  - Code, Version des Prüfplans

#### Definition

Es lassen sich 2 Typen von **Studienregistrierung** unterscheiden<sup>1</sup>

Typ A ist substanzorientiert und nicht öffentlich zugänglich wie die European Clinical Trial Database EudraCT, ein Informations- und Kontrollinstrument der EMEA (europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel). Das Register ist beschränkt auf Studien zu Arzneimitteln, und daher arzneimittel-(bzw. wirkstoff-)orientiert. Das Register ist nicht öffentlich zugänglich; zugriffsberechtigt sind allein EMEA und – eingeschränkt auf die Daten der eigenen Studien – die Studienverantwortlichen (das heißt in der Regel die Pharmafirmen). 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.

Typ B ist krankheitsorientiert und frei zugänglich, wie z.B. das internationale [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)-Register, ein Metaregister, das an randomisierte, kontrollierte Studien eine ISRCT-Nummer vergibt. Es entstand auf Initiative des britischen „Medical Research Council“ und wird heute von dem unabhängigen und selbständigen Unternehmen „CCT Ltd“ getragen. Angestrebt wird eine weltweite umfassende Registrierung aller kontrollierten klinischen Studien, unabhängig ob es sich um Arzneimittelstudien oder Studien mit nichtmedikamentösen Therapien handelt. Jedem von WHO-Ethik-Kommissionen begutachteten RCT wird seit dem 02.04.2004 eine ISRCT Nummer zugewiesen.

Ein weiteres frei zugängliches internationales Register, das seit Oktober 2004 für alle Arten klinischer Studien offen steht (nicht nur RCTs), das [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), wurde

<sup>1</sup> vgl. Victor N. Ist die Registrierung Klinischer Studien aus Sicht der Ethik-Kommissionen nötig? Vortrag auf der 21. Jahresversammlung des AK Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD am 22.11.2003, Text unter <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de/publikationen/VICTOR2004-Registrierung.pdf>

von der amerikanischen Food and Drug Administration und dem National Institute of Health entwickelt und wird gegenwärtig von der United States National Library of Medicine gesponsort.

#### **Deutsche Gesetze/Verordnungen**

##### ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die Ethik-Kommission müssen beigefügt werden: 1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans. 2. ... Begleitschreiben, das ... den Titel der klinischen Prüfung angibt ...“

##### ▲ **Arzneimittelgesetz (August 2004)**

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

##### ▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 Abs. 6 Satz 1: „Die klinische Prüfung ist vom Auftraggeber der zuständigen Behörde sowie von den beteiligten Prüfeinrichtungen den für sie zuständigen Behörden anzuzeigen.“

§ 33 Abs. 1: „Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 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.“

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

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

„Items to be included in a protocol for biomedical research involving human subjects: 1. Title of the study“ (Appendix 1)

##### ▲ **EU-Richtlinie 2001/20/EG (2001)**

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

Artikel 11 (1): „Die Mitgliedsstaaten, in deren Hoheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, geben Folgendes in eine europäische Datenbank ein, auf die nur die zuständigen Behörden, die Agentur und die Kommission Zugriff haben ...“



**Nationale Leitlinien/Empfehlungen****▲ Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

„Identification: the protocol must be clearly identified, e.g. by a study number and version date. This avoids confusion as to which protocol has been reviewed by the medical ethics review committee.

Title of the study: the title of the study must reflect the aim and design of the research.“ (Appendix IIIB2- Content of a research protocol, general information)

**▲ Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien** (DFG/BMBF 11.11.2003)

„Alle im Rahmen des Programms „Klinische Studien“ geförderten randomisierten kontrollierten Studien müssen unter [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) registriert werden.“

„Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützen die Initiative der European Science Foundation, langfristig alle randomisierten kontrollierten klinischen Studien europaweit zu registrieren.“

**▲ Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors** (New England Journal of Medicine, 2004, 351:12, 1250-51)

„The ICMJE member journals will require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials must be registered at or before the onset of patient enrolment ... the ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die Angabe des Titels der Studie bzw. die „Bezeichnung des Vorhabens“ wird allgemein verlangt.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Titel des Projektes auf der Patienteninformation und Einverständniserklärung im selben Wortlaut erscheinen sollte. Verschiedene Checklisten zur Antragstellung fragen explizit nach, ob eine Arzneimittelprüfung der zuständigen Behörde bereits angezeigt wurde bzw. machen auf die Anmeldepflicht für klinische Studien im Sinne des AMG, für Prüfungen im Sinne des MPG aufmerksam.

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Registrierung von Studien fördert zum einen die Verbesserung der Studienqualität durch Offenlegung. Zum anderen reduziert die Veröffentlichung der Ergebnisse aller Studien die selektive Publikation „günstiger“ Ergebnisse (publication bias).

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Der Titel einer Studie sollte präzise und vollständig ihren Gegenstand und ihre Zielsetzung wiedergeben. Die Studie muss durch ihren Titel hinreichend spezifisch gekennzeichnet sein und von vergleichbaren Studien unterschieden werden können. Dabei geht es nicht nur um die oben genannte Möglichkeit der Identifizierung, bzw. um die Möglichkeit, den Prozess der Genehmigung zurückzuverfolgen. Vielmehr dokumentiert der Titel auch die Klarheit von Fragestellung und Studiendesign. Ein unpassender oder unvollständiger Titel kann zu Ungunsten des Antragstellers ausgelegt werden, da er z.B. den Schluss nahelegt, dass falsche Erwartungen geweckt bzw. problematische Aspekte einer Studie verunklart werden sollen.

**▲ Current Controlled Trials (Homepage)**

„Without these innovative (registration) tools, clinicians, researchers, patients and the public will remain in ignorance about ongoing and unpublished trials or confused about which trial is which. Opportunities for collaboration and reducing duplication of research effort will be missed. Publication bias and undeclared over-reporting will lead to misleading conclusions being drawn about the forms of care most likely to benefit patients. Patients may even be subjected to trials seeking evidence that is already available.“

**Kommentar:**

Die Registrierung der Studien in einem öffentlich zugänglichen und zudem supranationalen Register erscheint in mehrfacher Hinsicht ethisch geboten. Sie dient zunächst der Vermeidung überflüssiger Forschung. In forschungsethischer Hinsicht entspricht dies der Forderung, die Verschwendung von Ressourcen zu vermeiden; in medizinethischer Hinsicht der Forderung, Personen keiner Studie zu unterziehen, deren Ziele nicht wissenschaftlich legitim sind. Die nähere Begründung für diese Forderung ergibt sich aus dem Gebot, jede nicht durch möglichen Nutzen gerechtfertigte Schädigung oder Beeinträchtigung (inconvenience) zu vermeiden.

Die Registrierung entspricht jedoch auch der Autonomie der Person, und zwar nicht nur in Hinsicht auf die Einwilligung des Einzelnen, sondern auch in Hinsicht auf die allgemeine Partizipation z.B. von Patientengruppen oder -vertretungen am öffentlichen System der Gesundheitspflege. So schafft die Registrierung größere Information über die Forschung bei bestimmten Krankheitsbildern sowie, durch die Schaffung von Vergleichsmöglichkeiten, größere Transparenz in der Beurteilung eines Studiendesigns. Zudem ergibt sich auch die Möglichkeit, Risiken und Nutzen einer Studie durch den Vergleich selbstständig abwägen zu können und dadurch den Grad der Informiertheit bei der Einwilligung zu erhöhen.

### 3.1.2 Item 2: Studienleitung/-prüfende Person, Studien-/Prüfstelle

- ▲ Namen, Anschriften
- ▲ Qualifikation, Erfahrung

#### Definition

Nach der EG Richtlinie 2001/20/EG bezeichnet der Begriff „Prüfer“ (engl. investigator): „einen Arzt oder eine Person, die einen Beruf ausübt, der in den Mitgliedstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrundes und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist. Der Prüfer ist für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich.“ (Artikel 2, f)

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

##### ▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)

§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die Ethik-Kommission ... müssen 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. Angaben 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 Durchführungen von Forschungen am Menschen qualifiziert.“

§ 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 ...“

##### ▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)

§ 40 Abs. 1: „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 Leitung von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung wahrgenommen wird, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“

##### ▲ Medizinproduktegesetz (07.08.2002)

§ 20 (1) 4. „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn ... sie von einem entsprechend qualifizierten und spezialisierten Arzt ... oder einer sonstigen entsprechend qualifizierten und befugten Person geleitet wird, die mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Medizinprodukten nachweisen kann.“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ Guideline for Good Clinical Practice (ICH E 6 1996)**

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 qualifications 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)**

Das Studienprotokoll muss folgende Informationen enthalten: „Names, addresses, institutional affiliations, qualifications and experience of the principal investigator and other investigators“.

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen****▲ Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande, 2002)**

3.2.4.1 „By reference to the investigator's CVs and/or the local feasibility reports a medical ethics review committee has to decide whether the investigators and the organisational and infrastructural situation within the institution(s) involved are appropriate for the proposed research.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die Merkblätter der deutschen Ethik-Kommissionen verlangen bei der Antragstellung die Nennung von Name und Anschrift des Leiters oder der Leiterin der klinischen Prüfung (LKP) sowie einen Lebenslauf bzw. wissenschaftliches Curriculum vitae. Daneben werden in der Regel Art und Anzahl der Prüfstellen erfragt sowie weitere an der klinischen Prüfung Beteiligte.

**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****▲ World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

Art. 15: „Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.“

**Kommentar:**

Die Qualifikation des Prüfers/der Prüferin kann neben ihrer juristischen Verbindlichkeit auch aus ethischen Motiven eingefordert werden: Sie ergibt sich aus seiner Verantwortung für das Wohlergehen der Patienten. Dabei kann es gerade aus ethischer Perspektive notwendig sein, höhere Anforderungen zu stellen, als sie sich aus der formal-juristischen Bedingung ergeben: Die Forderung nach einer spezifischen Qualifikation für die jeweilige klinische Anwendung. Diese Möglichkeit gilt auch und besonders nach dem Wegfall des Arztvorbehalts in der Neufassung des Arzneimittelgesetzes.

**3.1.3 Item 3: Sponsor**

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

**Definition**

**Sponsor:** „Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung unternimmt“ (EU-Richtlinie 2001/20/EG).

**Sponsor:** „ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Studie bei Menschen übernimmt“ (§ 4 (24) Arzneimittelgesetzes, August 2004).

**Kommentar:**

Diese Definition ist nicht ausschließlich auf den „klassisch“ industriellen Sponsor bezogen, auch wenn insbesondere Arzneimittelstudien meist von der pharmazeutischen Industrie veranlasst und finanziert sind. Es wird vorgeschlagen, Studien, die von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen veranlasst und von öffentlichen Geldgebern oder Stiftungen gefördert werden, als „Investigator Sponsored Trial (IST) zu bezeichnen. Hier liegt die Sponsorenschaft mit ihren Pflichten nicht bei möglichen Förderern, sondern bei der Studienleitung bzw. der Institution der sie angehört.<sup>2</sup>

2 Reinken US. Die neue Rolle des Sponsors. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101 (3):C78–80

**Deutsche Gesetze/Verordnungen****▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission müssen ... beigefügt werden: 5. 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.“

§ 7 Abs. 3 „Der Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: ... (16) alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge ...“

In § 13 sind die Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors in 9 Absätzen spezifiziert.

**▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (1) „... Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 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.“

§ 42 (1) „... Der Sponsor hat der Ethik-Kommission alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt.“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6, 1996)**

Die Verantwortlichkeiten des Sponsors sind in Kapitel 5 in 23 Unterpunkten ausgeführt: u.a. „the sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems“ ... „He should define, establish and allocate all trial-related duties and functions.“

**▲ EU-Richtlinie 2001/20/EG**

Hier werden die in der GCP-Leitlinie aufgeführten Sponsor„pflichten“ in verschiedenen Artikeln aufgegriffen, z.B. in Artikel 16 (4): „Der Sponsor führt ausführlich Buch über alle unerwünschten Ereignisse, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen****▲ Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien (DFG/BMBF 11.11.2003)**

Für Studien, die keinen industriellen Sponsor haben, werden die Verantwortlichkeiten der an der Studie beteiligten Institutionen, Personen und Gremien verbindlich festgelegt, „um allen Beteiligten Verhaltenssicherheit zu geben.“

Die Bewilligung von Mitteln wird daran geknüpft, „dass die medizinische Einrichtung am Standort des Studienleiters die Verantwortung, Funktionen und Pflichten des Sponsors gemäß Kapitel 5 der GCP-Leitlinie voll inhaltlich wahrnimmt.“

**▲ SOPs for Research Ethics Committees in the United Kingdom (COREC 2004)**

„The Regulations (The Medicines for Human Use – Clinical Trials – Regulations 2004 – *Umsetzung der EU-Direktive 2001/20*) allow for two or more persons to take responsibility for the functions of the sponsor. Where this applies, they require that one of the sponsors should take responsibility for each of the following group of functions: (a) communications relating to substantial amendments, modified amendments and the conclusion of the trial, (b) communications relating to urgent safety measures, (3) pharmacovigilance reporting.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Mehrheitlich wird die Angabe von Namen und Adresse des Sponsors verlangt. Alternativ oder ergänzend zum Sponsorbegriff wird nach „Auftraggeber“ oder „Kostenträger“ der Studie gefragt.

**Erkenntnislogische Begründung**

In von der Industrie geförderten Studien kann es zum Auftreten eines Bias kommen, der sich bei größtmöglicher Transparenz hinsichtlich des Sponsors einer Studie besser abschätzen lässt.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die von den DfG/BMBF-Grundsätzen angesprochene „Verhaltenssicherheit“ betrifft nicht nur die juristisch vorgegebene Aufgabenverteilung. Mit dieser wird zugleich die Erfolgsaussicht und damit die Legitimität der Studie im Ganzen gewährleistet. Überdies betrifft sie Verantwortlichkeiten, die sich auf die Vermeidung bzw. die Dokumentation von Schaden beziehen und insofern auch für das Wohlergehen der Patienten relevant sind.

**3.1.4 Item 4: Studienfinanzierung**

- ▲ spezifiziert
- ▲ für Studiendurchführung ausreichend?

**Definition**

entfällt

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**  
§ 7 Abs. 3 „Der Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: ... 5. Angaben zur Finanzierung der Studie.“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

Artikel 13: „... the researcher should also submit the committee, for review, information regarding funding ...“

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

Appendix 1 (Items to be included in a protocol), Nr.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“

**▲ Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe, 25.01.2005)**

Appendix „Information to be given to the ethics committee: (1) the name of the principal researcher ... and funding arrangements.“

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

5.9 „Financing: The financial aspects of the trial should be documented in an agreement between the sponsor and the investigator/institution“.

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

keine identifiziert

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Auf der 22. Jahresversammlung des AK Medizinischer Ethik-Kommissionen (November 2004) wurde im Rahmen der Diskussion der GCP-Verordnung betont, dass „bei der Finanzierung von Studien sichergestellt sein muss, dass die bereitgestellten Beträge eine Finanzierung der Studie bis zu deren Abschluss (!) gewährleisten.“ (Protokoll)

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung**

In ethischer Perspektive wird die Studienfinanzierung vor allem in Hinsicht auf mögliche Interessenskonflikte relevant (s. Item 6). Insofern es jedoch um die Frage geht, inwieweit die Finanzierung für die regelgerechte Durchführung der Studie ausreicht, betrifft dieser Punkt auch die Erfolgsaussicht und damit die Legitimität der Studie im Ganzen.



### 3.1.5 Item 5: Studiendurchführung

- ▲ Uni- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren
- ▲ Identifizierung des Antragstellers

#### Definition

**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 2 b, Richtlinie 2001/20/EG)

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 Abs. 3: „Der Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: 18. Bei multizentrischen Studien, die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen, die eine Kopie des Antrags zu erhalten haben.“

§ 8 Abs. 5: „Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, bewertet die federführende Ethik-Kommission mit den beteiligten Ethik-Kommissionen.“
- ▲ **Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 42 Abs. 1, Satz 2: „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.“
- ▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 Abs. 7: „Mit der klinischen Prüfung darf ... erst begonnen werden, nachdem ... eine zustimmende Stellungnahme einer unabhängigen und interdisziplinär besetzten sowie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte registrierten Ethik-Kommission vorliegt. Bei multizentrischen Studien genügt ein Votum.“

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **EG Richtlinie 2001/20 (2001)**

„Artikel 7: Einzige Stellungnahme: „Für multizentrische klinische Prüfungen im Hoheitsgebiet eines einzigen Mitgliedstaats legen die Mitgliedstaaten ein Verfahren fest, wonach für den betreffenden Mitgliedstaat ungeachtet der Anzahl der Ethik-Kommissionen eine einzige Stellungnahme abgegeben wird. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die zugleich in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, wird für jeden der betroffenen Mitgliedstaaten jeweils eine einzige Stellungnahme einer Ethik-Kommission abgegeben.“

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

„For multicentre trials, the sponsor should ensure that: 5.23.3 The responsibilities of coordinating investigators and the other participating investigators are documented prior to the start of the trial.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen:**

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande 2002)**

„The Multicentre Research Review Directive requires an medical ethics review committee that is reviewing a multicentre research protocol to approach the participating institutions for advice regarding the local feasibility of the trial“ (2.2 Notes, requirements 4).

▲ **Operational Standard for Ethics Committees (Neuseeland 2002)**

In 16 Unterpunkten wird der „process for reviewing multi-centre research proposals“ ausgeführt. Der verantwortliche Studienleiter schickt Kopien des Antrags an die jeweiligen EKs aller beteiligten Studienzentren. „The primary committee is the committee in the area where the principal investigator is based. Secondary committees will consider the proposal and respond to the primary committee ... only significant issues should be addressed by the secondary committees. The primary committee will forward to each secondary committee a copy of the final approval ...“ (7.15)

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

In den Musteranträgen wird erfragt, ob es sich um eine Multicenterstudie handelt; falls ja, ist die Angabe des koordinierenden Studienzentrums sowie der anderen beteiligten Kliniken/Institute erwünscht sowie Name und Anschrift der verantwortlichen Projektleitung. Es ist anzugeben, ob bei einer anderen EK bereits ein Antrag zur selben Studie gestellt wurde. Falls ja, ist das Votum vorzulegen.

Der **AK 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 EKs erstellt werden. Die Komplexität der Multicenterstudien erfordere das Prinzip der Mehrfachbefassung.<sup>3</sup>

**Erkenntnislogische Begründung**

Im Falle einer multizentrischen Arzneimittelstudie haben die lokalen (beteiligten) Ethik-Kommissionen die Aufgabe innerhalb von 30 Tagen der federführenden Ethik-Kommission eine Stellungnahme zur Eignung des Prüfarztes/der Prüfstelle zukommen zu lassen. Diese Mitberatung sichert u.a. die Qualität der Studie. Wünschenswert ist es, dass sich im Falle von multizentrischen Studien auch die beteiligten Ethik-Kommissionen einen Eindruck vom Studienprotokoll verschaffen. Ein solches „Mehraugenprinzip“ ist qualitätssichernd und fördert zudem den Patienten-/Probandenschutz.

<sup>3</sup> Korzilius H. 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz: mehr oder weniger Ethik? Deutsches Ärzteblatt 2004, 101 (6), Seite A-309 / B-263 / C-255

**Ethisch-pragmatische Begründung**

GCP-Verordnung § 8, Abs. 5: „Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, bewertet die federführende Ethik-Kommission mit den beteiligten Ethik-Kommissionen.“

Kommentar:

Die verordnete Maßnahme, bei multizentrischen Studien auch die Stellungnahme der EKs der anderen Studienzentren zu berücksichtigen, ist auch aus ethischer Perspektive geboten. Im Hinblick auf das Wohlergehen der Patienten gilt es, die spezifische Qualifikation der einzelnen Prüfstellen und Prüfer vor Ort zu verifizieren (s. auch Item 2). Insofern ist es notwendig, der Prüfaufgabe der lokalen EKs eine angemessene Beachtung zuteil werden zu lassen, auch wenn diese in vereinfachter Weise erfolgen kann (s. oben).

**3.1.6 Item 6: Interessenkonflikte**

- ▲ Angegeben, unbedenklich?
- ▲ Umgang mit möglichen Interessenkonflikten

**Definition**

Der Begriff des Interessenkonflikts bezieht sich auf Sponsoren oder Prüfärzteschaft, insofern bei diesen finanzielle, wissenschaftliche oder berufliche Interessen vorliegen, die die objektive und regelgerechte Durchführung einer Studie beeinträchtigen und deren Ergebnisse oder Schlussfolgerungen verzerren können.

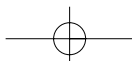
Kommentar:

Mögliche Interessenkonflikte beschränken sich nicht auf den Einfluss wissenschaftsexterner Auftraggeber, wie etwa die Privatwirtschaft, und werden auch nicht notwendig nur durch finanzielle Einflüsse bedingt. Vielmehr können sie auch durch die Bedingungen der Forschung selbst (etwa durch Karriereinteressen) herbeigeführt werden.<sup>4</sup> Daher muss von einer weiten Definition des Interessenkonflikts ausgegangen werden. Ein Sonderfall entsteht durch Konflikte auf Seiten der Mitglieder einer EK.

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**
  - § 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.“

<sup>4</sup> Sollitto S, Hoffman S, Mehlmann M, Lederman RJ, Youngner S J, Lederman MM: Intrinsic Conflicts of Interest in Clinical Research: A Need for Disclosure. Kennedy Institute of Ethics Journal 13/2 (2003), 83–91



**Internationale Regelwerke/Normen**▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 22: „... each potential subject must be adequately informed of any possible conflicts of interest ...“

▲ **Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS 2002)**

„... 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.“ (commentary on guideline 2)

▲ **European Forum for Good Clinical Practice (EF-GCP 1997)**

(3.C) „It is recommended that Ethic committees require the applicant to include a statement certifying that investigators and their families have no vested interest in the outcome of the study. In cases where there is a potential conflict of interest, applicants are to disclose the nature of the potential conflict and describe the steps taken to minimise a bias reporting of results“.

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**▲ **US Department of Health and Human Services (HHS 2003)**

„Financial interests are not prohibited and not all financial interests cause conflicts of interest or harm to human subjects ... The Department recommends that in particular Institutional Review Boards, institutions engaged in research, and investigators consider whether specific financial relationships create financial interests in research studies that may adversely affect the rights and welfare of subjects.“

(Es werden Überlegungen und Maßnahmen zum Umgang mit finanziellen Interessenskonflikten aufgelistet, z.B. separation of responsibilities for financial decisions and research decisions, having a non-biased third party obtain consent, using a data and safety monitoring committee.)

▲ **Tri-Council Policy Statement (Kanada 2003)**

(article 7.3) „Researchers and Research Ethic Boards shall examine the budgets of clinical trials to assure that ethical duties concerning conflict of interest are respected“.

▲ **Health Research Council (New Zealand 2002)**

(5.4) „An investigator should disclose any relevant matters that could give rise to a conflict of interest and, where appropriate in the circumstances, the conflict of interest must be avoided or managed. The disclosure and, where appropriate, management of any conflict of interest should be stated in information sheets provided to participants“.

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Unter [www.ek.med.tu-muenchen.de](http://www.ek.med.tu-muenchen.de) und dem Link Antragstellung/Formulare wird ein dreiseitiges Formblatt „Interessenskonflikt“ für Antragsteller/innen vom 03.03.2004 angeboten; gefragt wird nach Finanzierung, Drittmittel, finanzielle Interessenkonflikte, Durchführung der statistischen Auswertung und Einflussnahme des Sponsors auf Publikation der Ergebnisse.

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Offenlegung von Interessenkonflikten sowie die Einleitung von Maßnahmen zum Umgang mit ihnen sollen dabei helfen, „Biases“ zu vermeiden, und die Glaubwürdigkeit der Forschung erhöhen. Es wird diskutiert, ob von der Industrie gesponserte Studien die  $H_0$ -Hypothese häufiger als erwartet zugunsten des geprüften Arzneimittels zurückweisen<sup>5</sup>.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Aus ethischer Perspektive ergibt sich die Forderung, Interessenkonflikte entweder ganz zu vermeiden oder sie zumindest offen zu legen. Diese Forderung ergeht in dreifacher Hinsicht: In Bezug auf wissenschaftliche Integrität (1), auf das Prinzip der Schadensvermeidung (2) sowie, was die Offenlegung anbelangt, in Bezug auf die Autonomie des Patienten bei seiner Einwilligung (3).

**1) Wissenschaftliche Integrität**

- ▲ „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. ... Forschung im idealisierten Sinne ist Suche nach Wahrheit. Wahrheit ist unlauteren Methoden kategorial entgegengesetzt. Unredlichkeit ... stellt also die Forschung nicht nur in Frage, sie zerstört sie.“ DFG Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis. Denkschrift. Weinheim: Wiley-VCH, 1998.
- ▲ „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“. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (Juni 2002): Integrität in der Wissenschaft. Richtlinien der SAMW für wissenschaftliche Integrität in der medizinischen und biomedizinischen Forschung und für das Verfahren bei Fällen der Unlauterkeit, Präambel.

Kommentar:

Die Forderung nach Einhaltung der wissenschaftlichen Integrität resultiert zum einen aus der Zielsetzung der Wissenschaft selbst, insofern sie die Suche nach Wahrheit und die Überprüfbarkeit ihrer Verfahren impliziert. Die Praxis der Wissenschaft ist als solche normhaltig und kann daher auch zur Selbstregulierung aufgerufen werden.

Die wissenschaftliche Integrität betrifft zum anderen aber auch die Rolle der Wissenschaft innerhalb der Gesellschaft, gegenüber ihren öffentlichen und privaten Förderern, den Teilnehmern an Studien sowie der allgemeinen Öffentlichkeit der Medien und des politischen Lebens. Die Wissenschaft ist gegenüber diesen Instanzen zur Überprüfung ihrer Legitimität angehalten; sie kann ihren Anspruch auf Förderung sowie das Vertrauen

5 Djulbegovic B, Lacey D, Cantor A et al: The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000 365: 635–638  
 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003, 326: 1167–70  
 Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G, Beermann B: Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003, 326: 1171–1173  
 Remuzzi G, Schiapatti A, Boissel JP et al. Independent clinical research in Europe. *Lancet* 2004; 364: 1723–26

in ihre Verfahren und Ergebnisse nur dadurch aufrechterhalten, dass sie den von ihr selbst gesetzten Normen verpflichtet bleibt.<sup>6</sup> Dies gilt auch in Hinsicht auf den Anspruch der Forschungsfreiheit, die ihr den Schutz der freien Ausübung ihrer Tätigkeit garantiert.

## 2) Schadensvermeidung (non-maleficence)

▲ „The primary ethical concern is that any conflict of interest may compromise the well-being of research participants.“ (Health Research Council New Zealand, 2002)

### Kommentar:

Zum Prinzip der Schadensvermeidung (non-maleficence) s. Einleitung. Interessenskonflikte stellen vor allem deshalb ein ethisches Problem dar, weil Sponsoren oder Prüfärzteschaft durch sie veranlasst werden könnten, ein höheres Maß an Beeinträchtigungen oder Risiken für die Studienteilnehmer/innen hinzunehmen. Die EK hat daher zu prüfen, ob im Rahmen einer Studie Bedingungen gegeben sind, die zu einem Interessenkonflikt führen könnten. Sie erhebt die Forderung, die institutionellen, finanziellen und personellen Bedingungen der Studie offen zu legen.

## 3) Autonomie

▲ „Professionals are generally obligated to disclose a core set of information, including those facts or descriptions that patients or subjects usually consider material in deciding whether to refuse or consent to the proposed intervention or research.“<sup>7</sup>

### Kommentar:

Zum Prinzip der Autonomie im Sinn der informierten Zustimmung (informed consent) s. Item 20. Die Angaben im Rahmen der Patienteninformation dürfen nicht nur medizinische und wissenschaftliche Informationen enthalten, sondern müssen auch den institutionellen, finanziellen und ggfs. persönlichen Hintergrund einer Studie benennen. Es muss verständlich dargelegt werden, wer die Studie verantwortlich durchführt und mit welchen Mitteln bzw. zu welchem Zweck dies geschieht. Die Patienteninformation sollte alle Angaben enthalten, die für die Entscheidungsfindung relevant sein können. Andernfalls kann die Einwilligung nur zu Teilaspekten einer Studie gegeben werden und ist in Bezug auf die Studie im Ganzen nicht im eigentlichen Sinne autonom, das heißt, sie beruht dann nicht auf eigenen, selbst gewählten und vertretenen Gründen.

6 Blumenthal D: Academic-Industrial Relationships in the Life Sciences. New England Journal of Medicine 2003, 349/25: 2452–59

7 Beauchamp T, Childress J: Principles of Biomedical Ethics, New York/Oxford: Oxford University Press 51994, 81

### 3.1.7 Item 7: Studiengremien

- ▲ Trial Steering Committee
- ▲ Data and Safety Monitoring Board
- ▲ Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?

#### Definition

**Trial Steering Committee:** „... has primary responsibility for designing the study, maintaining the quality of study conduct, and writing the final study report. It is appointed by the sponsor and is comprised of investigators, possibly other experts not otherwise involved in the trial, and, usually, representatives of the sponsor.“

**Data and Safety Monitoring Board (DSMB):** „An independent data-monitoring committee that may be established by the sponsor to assess at intervals the progress of a clinical trial, the safety data, and the critical efficacy endpoints, and to recommend to the sponsor whether to continue, modify or stop a trial.“ (ICH E 6 Guideline for Good Clinical Practice, Glossary 1.25)

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

Keine identifiziert

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6, 1996)**  
„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.“ (5.5.2).
- ▲ **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.“

#### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

- ▲ **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien (DFG/BMBF 11.11.2003)**  
„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.“

▲ **FDA: Guidance on the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees (DMC) (2001)**

„All clinical trials require safety monitoring, but not all trials require monitoring by a formal committee external to the trial organizers and investigators. ... DMCs should be established for controlled trials with mortality or major morbidity as a primary or secondary endpoint.“ (2. Determining need for a DMC)

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Nur vereinzelt enthalten die Musteranträge eine Frage nach geplanten Studiengremien, z.B. „Ist es vorgesehen, zur Prüfung und Überwachung von unerwünschten Ereignissen und Zielkriterien ein Kontrollgremium einzurichten? Wie wird dieses arbeiten und wie setzt es sich zusammen?“ Für Multicenterstudien wird ein Data Safety Monitoring Board empfohlen.

**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. 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, geprüfte Substanzen etc. entschieden werden.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

▲ **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien (DFG/BMBF 11.11.2003)**

„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 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.“

Kommentar:

Die Forderung nach der Einrichtung eines unabhängigen Überwachungsgremiums entspricht zentralen ethischen Forderungen. Indem ein solches Gremium die regelgerechte Durchführung sowie das wissenschaftliche Ergebnis einer Studie überwacht, gewährleistet es die Erfolgsaussicht und damit die Legitimität der Studie im Ganzen. In Hinsicht auf die Überwachung der Patientensicherheit entspricht es dem Gebot der Schadensvermeidung. Allerdings können diese Maßnahmen die verantwortliche Aufsicht durch die Prüfer/innen und behandelnden Ärzte und Ärztinnen in ihrem direkten Umgang mit den



Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen nicht ersetzen. Eben so wenig ist es möglich, durch ein solches Gremium den missbräuchlichen Umgang mit Daten, etwa bei ihrer Erhebung, auszuschließen. Ein DSMB kann die grundsätzlichen Maßnahmen zur regelgerechten Durchführung einer Studie daher nur unterstützen. Dennoch lässt sich von der Einführung einer solchen, zusätzlichen und unabhängigen Instanz ein normierender Effekt erwarten, der nicht nur die Qualität der Studie befördert, sondern auch möglichen Interessenskonflikten vorzubeugen versteht (s. Item 6).<sup>8</sup>

### 3.1.8 Item 8: Rechtliche Bestimmungen

- ▲ Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen (u.a. AMG, GCP-Verordnung, MPG, RöV, StrlSchV, Transfusionsgesetz, Antikorruptionsgesetz)
- ▲ Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen (z.B. Gentechnikgesetz, Embryonenschutzgesetz, europäische Verordnungen und Richtlinien)
- ▲ Falls Anwendung von Arzneimittel (AM) oder Medizinprodukten: AM/MP in Deutschland zugelassen bzw. zertifiziert? Falls nein, Zulassung in einem anderen Land? Einsatz in zugelassener Indikation? Speziell für die Studie hergestellt? Von wem? Fachinformation oder Investigator's Brochure vorgelegt?

#### Definition

**Gesetz im formellen Sinn** (auch: *formelles Gesetz, Parlamentsgesetz*) ist jede Maßnahme, die in einem Verfahren zustande gekommen ist, dass von Verfassung 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 bekannt gemacht worden ist.

Eine **Verordnung** („Regulation“) 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 beraten und verabschiedet wurde.

Eine **EU-Richtlinie** („Directive“) richtet sich an die nationalen Gesetzgeber der einzelnen Mitgliedstaaten. Sie ist rechtlich bindend und ihr Inhalt muss in nationales Gesetz implementiert werden. Im Unterschied dazu stellen EU-Leitlinien („Guidelines“) unverbindliche Empfehlungen dar.

<sup>8</sup> Anregungen zu ethischen Implikationen von DSMB findet man in Slutsky AS & Lavery JV. Data Safety and Monitoring Boards. The New England Journal of Medicine 2004; 350: 1143–1147

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Bei der **Durchführung klinischer Prüfungen** mit Arzneimitteln sind neben den Vorgaben des **Arzneimittelgesetzes** (August 2004) die Inhalte der **GCP-Verordnung** (09.08.2004) zu berücksichtigen.

**Arzneimittel** dürfen in der Bundesrepublik Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, nachdem sie die zuständige Bundesoberbehörde gem. § 21 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (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. Neben diesem nationalen Zulassungsverfahren gibt es folgende europäische Verfahren: Das **zentrale Zulassungsverfahren**: Bei diesem Verfahren wird die Zulassung eines Arzneimittels nicht von einer nationalen Zulassungsbehörde, sondern von der Kommission in Brüssel erteilt. Der organisatorische Ablauf dieses Verfahrens wird von der EMEA in London durchgeführt. An der Prüfung der eingereichten Unterlagen sind die Wissenschaftler des BfArM ebenso wie die der anderen Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beteiligt. Das **dezentrale Zulassungsverfahren**: Bei diesem Zulassungsverfahren handelt es sich um ein gegenseitiges Anerkennungsverfahren. Die bereits in einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Union erteilte Zulassung muss innerhalb von 90 Tagen von den Zulassungsbehörden anderer Mitgliedsstaaten anerkannt werden, wenn nicht schwerwiegende Gründe entgegenstehen.

Bei der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes ist das **Medizinproduktegesetz** vom 07.08.2002 zu beachten.

**Medizinprodukte** dürfen nur dann in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit der CE-Kennzeichnung versehen sind. Die CE-Kennzeichnung darf angebracht werden, wenn die Produkte die grundlegenden Anforderungen erfüllen und das vorgeschriebene Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde. 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.

**Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierenden Strahlen StrlSchV – Strahlenschutzverordnung** vom 20. Juli 2001

§ 23 (1) Wer zum Zweck der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwendet, bedarf der Genehmigung. (2) Für die Erteilung der Genehmigung ist das Bundesamt für Strahlenschutz zuständig.

**Röntgenverordnung (RöV)** Neufassung vom 30.04.2003

§ 28a Genehmigung zur Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung: (1) Wer zum Zweck der medizinischen Forschung Röntgenstrahlung am Menschen anwendet, bedarf der Genehmigung. (2) Für die Erteilung der Genehmigung ist das Bundesamt für Strahlenschutz zuständig.

**(Muster)Berufsordnung für deutsche Ärztinnen und Ärzte** (vom 107. Deutschen Ärztetag 2004 in Bremen novelliert; Rechtswirkung entfaltet die Berufsordnung, wenn sie durch die Kammerversammlungen der Ärztekammern als Satzung beschlossen und von den Aufsichtsbehörden genehmigt wurde.)

§ 15 Forschung (1) Ärztinnen und Ärzte müssen sich 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. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe ... (2) Zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde grundsätzlich nur soweit offenbart werden, als dabei die Anonymität der Patientin oder des Patienten gesichert ist oder diese oder dieser ausdrücklich zustimmt.

#### **Strafgesetzbuch (StGB)**

§ 203 (1) „Wer unbefugt ein fremdes Geheimnis, namentlich ein zum persönlichen Lebensbereich gehörendes Geheimnis oder ein Betriebs- oder Geschäftsgeheimnis offenbart, das ihm als 1. Arzt ... anvertraut oder sonst bekannt geworden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft.“

#### **Bundesdatenschutzgesetz (Neufassung 14.01.2003)**

§ 1 (1) Zweck dieses Gesetzes ist es, den einzelnen davor zu schützen, dass er durch den Umgang mit seinen personenbezogenen Daten in seinem Persönlichkeitsrecht beeinträchtigt wird.

Weiterhin ist das jeweilige **Landesdatenschutzgesetz** zu beachten

Unter der Internetadresse [www.rechtliches.de](http://www.rechtliches.de) findet man Links zu den genannten und weiteren einschlägigen Gesetzes- und Verordnungstexten.

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

##### ▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 9: „Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements“.

#### **Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

entfällt

#### **Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

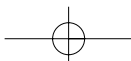
In der Regel verlangen alle Antrags-Checklisten im Rahmen der Studienbeschreibung Angaben darüber, dass die bestehenden gesetzlichen Bestimmungen/Verordnungen beachtet und eingehalten werden.

#### **Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

#### **Ethisch-pragmatische Begründung**

Es ist eine der fundamentalen Aufgaben der EK, die Einhaltung der bestehenden gesetzlichen Vorschriften zu überprüfen bzw. die Antragsteller/innen über diese zu informieren.



## 3.2 BLOCK B: Fragestellung und Studiendesign

### 3.2.1 Item 9: Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation

- ▲ Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert?
- ▲ Merkmale klar spezifiziert?

#### Definition

**Zielpopulation** (target population, Studienbasis): „The target population is the entire group a researcher is interested in; the group about which the researcher wishes to draw conclusions“ (VJ Easton & JH McCol 1997 Statistics Glossary. STEPS Glossary Web Version)

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung** (09.08.2004)  
§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die Ethik-Kommission ... müssen beigefügt werden: ... 9. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele.“

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **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: 11. The objectives of the trial or study, its hypotheses or research questions, its assumptions.“
- ▲ **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH E6 1996)  
„The contents of a trial protocol should generally include the following topics: ... 6.2.6 Description of the population to be studied ... 6.3 A detailed description of the objectives and the purpose of the trial.“

#### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

- ▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)  
Appendix IIIB2- Content of a research protocol: „The protocol must contain an introductory section explaining why the research is to be carried out. The scientific and social relevance of the project should be indicated. The objective should be the corollary of the introduction and must be precisely and clearly formulated. The protocol should also explain why the research needs to be conducted with the selected population.“
- ▲ **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (1999)  
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: „Wenn in einer Studie Hypothesen konfirmatorisch geprüft werden sollen, müssen diese vor Beginn der Studie formuliert werden.“

▲ **Gender Mainstreaming in Forschungsvorhaben** (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2004)

„Gender Mainstreaming in der Forschung bedeutet, Forschungsfragen systematisch geschlechtsdifferenziert zu betrachten. Von Beginn des Planungsstadiums an sind Fragestellungen, Erkenntnisinteresse und Daten geschlechtsbezogen zu prüfen.“ (S. 5)

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die meisten Ethik-Kommissionen verlangen in ihren Empfehlungen zur Antragsstellung Angaben zu Hintergrund und Zielsetzung der Studie. Einige fragen darüber hinaus nach Gründen für die Durchführung bzw. verlangen eine Benennung des „Anliegens“ der Studie. Zum Ankreuzen vorgeschlagen werden bspw. „Substanzprüfung; neue Indikationen; Diagnose- oder Indikationsprüfung; Erprobung/Entwicklung neuer Geräte; gentechnische Mittelproduktion/Therapie; Epidemiologie; Therapieoptimierung; neue Behandlungsverfahren; Vergleich mehrerer Verfahren; Gewebeanalyse; Med.-wiss. Daten.“ Selten werden explizit spezielle Fragestellungen/ Hypothesen erfragt.

**Erkenntnislogische Begründung**

Für die wissenschaftliche Qualität einer Studie ist es unerlässlich, dass unter Berücksichtigung eigener Vorarbeiten/Vorerfahrungen und nach sorgfältigem und ausreichendem Literaturstudium (vgl. Item 11) 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.

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 ermöglichen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

- ▲ „Eine ethisch gerechtfertigte klinische Studie beruht in erster Linie auf einer angemessenen wissenschaftlichen Fragestellung.“ (Gawlik et al 1998)<sup>9</sup>

Kommentar:

Eine notwendige Bedingung für die Genehmigung einer Studie ist die klare Formulierung des Studienvorhabens im Sinn der oben genannten Punkte. Es müssen die spezifischen Umstände und Daten des Vorhabens angegeben werden, ebenso wie die spezifischen Gründe, die die Durchführung der Studie, so wie sie geplant ist, erforderlich machen. Dass diese Bedingung notwendig, aber nicht hinreichend ist, heißt dabei, dass sie zunächst nur eine Mindestanforderung für Studien formuliert. Sie gilt unabhängig davon, ob die Studie dann in der Tat genehmigt werden kann oder nicht. Eine jede Studie muss über klare Zielsetzungen verfügen, doch nicht jede klare Zielsetzung ist an sich legitim.

Dieser Punkt steht außerdem in engem Zusammenhang mit den Ausführungen zu Item 1. Er betrifft nicht nur die Mindestanforderungen für die Durchführung einer Studie, sondern auch für ihre *Prüfbarkeit* durch die EK. Antragsteller/innen unterliegen der Pflicht, ihr Vorhaben in hinreichender Weise transparent zu machen. Eine unklare oder unspezifische Darlegung kann auch in diesem Fall zu seinen Ungunsten ausgelegt werden, da sie auf strukturelle Mängel in der Studienplanung schließen lässt. Aus diesem Grund darf der Antrag auch keinen Anlass zu Verständnisschwierigkeiten oder Fehleinschätzungen geben. Es ist nicht die Pflicht der EK, für die Vermeidung dieser Schwierigkeiten zu sorgen.

**3.2.2 Item 10: Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands**

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

**Definition**

**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 (Anlehnung an das Glossar des Deutschen Netzwerk EbM).

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert

<sup>9</sup> Gawlik CS, Abholz HH, Bukhard BB et al. Mindeststandards für den Arbeitsalltag. Deutsches Ärzteblatt 1998, 95 (19): A1155–A1160

**Internationale Regelwerke/Normen**▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

Artikel 11: „Medical research involving human subjects must be based on a thorough knowledge of the scientific literature ...“

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

„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.“

▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)**

§ 1.13: „Every research proposal must demonstrate that the research ... is based on a thorough study of current literature ...“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**▲ **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu „klinischen Studien“ (11.11.2003)**

Der Leitfaden verlangt Ausführungen zu Innovation und Relevanz der geplanten Studie. Der Neuigkeitsaspekt ist dabei durch eine Literaturanalyse zu belegen: „systematic reviews, own review of publications including method used, pilot studies, ongoing related trials“.

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Verlangt wird von den meisten EKs eine Darstellung des bisherigen Wissensstandes. Dabei wird z.B. folgender Hinweis gegeben: „Es soll hier eine präzise, auf das Thema bezogene Literaturübersicht in Form einer Interpretation und keine Auflistung von Literaturzitate gegeben werden.“

Die Neuheit der zu erwartenden Ergebnisse kann gezeigt werden, indem 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.

**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 obsoletere, repetitive Forschung vermieden werden.

**Ethisch-pragmatische Begründung**▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)**

§ 1.13: „Every research proposal must demonstrate that the research is justifiable in terms of its potential contribution to knowledge and is based on a thorough study of current literature ...“

**Kommentar:**

Auch dieser Punkt betrifft, wie das vorhergehende Item 9, eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Genehmigung einer Studie. Jede Studie muss die Notwendigkeit ihrer Durchführung begründen können, und dazu ist der Bezug auf den für sie relevanten Stand der Forschung erforderlich. Es gilt daher auch hier: Jede Studie muss eine Zielsetzung verfolgen, der ein berechtigtes wissenschaftliches Interesse zukommt, doch nicht jede solche Zielsetzung ist auch an sich legitim.

Die nähere Begründung der hier formulierten Forderung ergibt sich wie bei Item 1 („Studienregistrierung“). Die Vermeidung überflüssiger Studien ist in forschungsethischer Hinsicht geboten, weil es die Verschwendung verschiedenster Ressourcen zu vermeiden gilt; in medizinethischer Hinsicht, weil es nicht legitim ist, Patienten/Patientinnen oder Probanden/Probandinnen in eine Studie hineinzuziehen, die ihre eigenen Fragen nicht beantworten kann oder deren Fragen längst beantwortet sind.

**3.2.3 Item 11: Studienteilnehmer/innen (Stichprobe)**

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

**Definition**

**Zielpopulation:** s. Item 9

**Stichprobenbasis** (Studienpopulation): 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.

**Selektionsverzerrungen** (selection bias): systematische Verzerrung von Studienergebnissen und der aus ihnen abgeleiteten Schlüsse durch eine nicht-repräsentative Auswahl der Stichprobe aus der Grundgesamtheit.

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**▲ **GCP-Verordnung** (09.08.2004)

§ 7 Abs. 2: „Dem Antrag an die 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.“



### Internationale Regelwerke/Normen

#### ▲ International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS 2002)

Appendix 1 (Items to be included in a protocol), nr.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.“ nr. 16: „the process of recruitment, e.g., advertisements ...“

#### ▲ Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research (WHO 2000)

„The primary task of an Ethic Committee lies in the review of research proposals ... the following should be considered, as applicable: 6.2.2 Recruitment of research participants: the characteristics of the population from which the research participants will be draw (including gender, age, literacy, culture, economic status, and ethnicity); the means by which initial contact and recruitment is to be conducted; inclusion criteria for research participants; exclusion criteria for research participants.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande 2002)

Appendix IIIB2 Content of a research protocol, selection of subjects and conclusion of participation: „The research population should be clearly defined. From what source population will the subjects be drawn? The protocol must state the inclusion and exclusion criteria, as well as the grounds on which participation of subjects may be ended.“

#### ▲ Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (1999)

Empfehlung 3.2: „Die Studienbasis und das Auswahlverfahren der Studienteilnehmer sollen beschrieben und angemessen begründet werden. ... Sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien sollten a priori definiert und angemessen begründet werden. 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 (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2004)

„Es muss bei der Entwicklung und Formulierung 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.“ (Anlage 2, S. 2)

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Es wird z.B. auf den Artikel „Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien“ von Schäfer et al. 1999<sup>10</sup> verwiesen. Unter 3. heißt es dort: „Diese Angaben sollen so ausführlich sein, dass zweifelsfrei feststeht, wann und wo welche Patienten bzw. Personen um Teilnahme an der Studie gebeten werden, wie der weitere Ablauf und die Entscheidungskriterien für die definitive Aufnahme in die Studie aussehen und wann und wie die endgültige Aufnahme dokumentiert wird.“

**Erkenntnislogische Begründung**

Rückschlüsse von der Stichprobe auf die Verhältnisse in der Grundgesamtheit (Generalisierung der Ergebnisse) sind *uneingeschränkt* nur möglich, wenn die Stichprobe repräsentativ ist, was zum Beispiel durch eine Auswahl nach dem Zufallsprinzip gewährleistet werden kann. Ist die gewählte Studienpopulation nicht repräsentativ für die Zielpopulation, dann ist die externe Validität der Studie kritisch zu hinterfragen. Eine Selektionsverzerrung ist in einer Beobachtungsstudie von enormer Bedeutung. Aber auch in einer randomisierten Studie ist die Aussagefähigkeit der Ergebnisse für die klinische Praxis eingeschränkt, wenn sich die Studienpopulation zu sehr von der klinischen Realität entfernt. Die Auswirkungen eines möglichen Selektionsbias für die untersuchte Fragestellung sollten zum Zeitpunkt der Studienplanung bereits diskutiert werden.

Es ist darauf zu achten, dass nicht über extrem gewählte Ein- und Ausschlusskriterien „künstlich“ eine deutliche Wirksamkeit produziert wird, der keine klinische Relevanz mehr zugesprochen werden kann.

**Ethisch-pragmatische Begründung****a ) Allgemeine Bemerkungen**

„... jede Beeinträchtigung oder Belastung der Studienteilnehmer, die nicht aus wissenschaftlichen Gründen gerechtfertigt ist, zu unterlassen.“

Forschungsethisch betrifft dieser Punkt eine weitere notwendige Bedingung für die wissenschaftlich legitime Durchführung einer Studie. Medizinethisch ergibt sich die Forderung nach einer angemessenen Einbeziehung der Studienteilnehmer/innen aufgrund des Gebots, jede wissenschaftlich sinnlose Beeinträchtigung zu vermeiden.

Dieses Item bereitet die Prüfung bei anderen, spezifischeren Items vor: Bei Item 21 („Einwilligungsfähigkeit“) und Item 22 („vulnerable Gruppen“), indem es einer allgemeinen Charakterisierung der Studienteilnehmer/innen dient; bei Item 27 („Datenschutz“), indem es die Bedingungen der Rekrutierungsverfahren nennt.

10 Schäfer H, Berger J, Biebler KE et al. Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 1999, 30 (3): 141–154



### b) Fairness

#### ▲ IRB Guidebook, US Office for Human Research Protection

„IRBs are required to make a specific determination that the selection of subjects is equitable ((dt. gerecht, fair). ... The requirement for an equitable selection of subjects helps ensure that the burdens and benefits of research will be fairly distributed“

#### Kommentar:

Sieht man von den genannten, gesondert zu diskutierenden Punkten der vulnerablen Gruppen sowie der Nicht-Einwilligungsfähigen ab, so bleibt das allgemeine Problem der Fairness bei der Aufnahme in eine Studie. Dieses Problem stellt sich in zweifacher Hinsicht: In Hinsicht auf Gruppen, die *durch ihre Teilnahme* unfair behandelt werden, indem ihnen aufgrund bestimmter Eigenschaften eine Belastung oder ein Risiko auferlegt wird („burden“, „risk“) und in Hinsicht auf Gruppen, die *durch ihre Nicht-Teilnahme* unfair behandelt werden, weil ihnen ein möglicher Nutzen („benefit“) vorenthalten bleibt. Allerdings ist nicht jede Ungleichbehandlung notwendig als Verstoß gegen das Fairnessgebot zu verstehen, da sie sich entweder aus praktischen Bedingungen ergibt oder gegen das zu erwartende wissenschaftliche Ergebnis abgewogen werden kann. Für diese Abwägung kann jedoch keine allgemeine Regel angegeben werden.

### 3.2.4 Item 12: Fallzahl(-schätzung)

- ▲ Brutto/Netto, Stichprobenverluste
- ▲ Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert?
- ▲ Grundannahmen überzeugend?

#### **Definition**

**Fallzahl:** Anzahl der Studienteilnehmer/innen, die im Rahmen einer Studie rekrutiert werden müssen, um mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (der so genannten Power, z.B. 80 %) und unter Berücksichtigung einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit für eine Fehlentscheidung gegen die Nullhypothese (dem so genannten Fehler 1. Art  $\alpha$  üblicherweise 5 %) einen Unterschied von wenigstens  $\Delta$  zwischen zwei Studiengruppen absichern zu können.

**Stichprobenverluste:** Nicht alle Personen der für die Studie aus der Studienpopulation ausgewählten Personen (Stichprobe) sind bereit, an der Studie teilzunehmen. Neben diesen kommt es bei Langzeitstudien zu weiteren Verlusten, da die Teilnahmebereitschaft der initial erfolgreich rekrutierten Personen bei den Follow-up-Erhebungen nachlässt. Daneben können auch andere Gründe 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 Item 19).

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die Ethik-Kommission müssen die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden: .11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der zugrunde gelegten statistischen Überlegungen.“

**Internationale Regelwerke/Normen**▲ **Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6 1996)**

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 ... 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, difference to be detected).“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**▲ **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu „klinischen Studien“ (11.11.2003)**

„A protocol for an interventional trial should be written in accordance with the structure given below.“

3.9.2 „The number of subjects planned to be enrolled; reason for choice of sample size, including reflections on the level of significance, the power of the trial and clinical justification.“

▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)**

NS 12.2 „An Human Research Ethics Committee must consider all aspects of the design of a clinical trial and be satisfied that: the methodology provides a sample size adequate to demonstrate clinically and statistically significant effects.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die Musteranträge fragen in der Regel nach dem Untersuchungsplan, dem Stichprobenumfang und der Begründung für diese Anzahl, nach der Fallzahlberechnung und der geplanten statistischen Analyse.

**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 so genannter Fehler 1. Art 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  $\Delta$  oder einen größeren Unterschied entdecken zu können (die so genannte 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 Ziel führend sein wird. Häufige Fehler der Fallzahlplanung sind:

1. Es wird ein zu optimistischer oder erhoffter Unterschied zwischen den Gruppen berücksichtigt. Die Fallzahl erscheint machbar, aber die Studie hat ein großes Risiko, den dann später beobachteten kleineren Effekt nicht absichern zu können. Eine Studie sollte deshalb so „gepowered“ sein, dass sie tatsächlich für alle relevanten Unterschiede Ziel führend sein kann.
2. Da häufig keine beliebig großen Erhebungen durchgeführt werden können, wird gelegentlich die Fallzahl passend gemacht. Es werden unrealistisch große Effekte angenommen, so dass 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. Stets sollte der Begutachter bzw. die Begutachterin prüfen, ob die angegebenen Parameter zur Fallzahlschätzung seinem eigenen Kenntnisstand entsprechen bzw. ob Literaturstellen angegeben sind, die erkennen lassen, dass das Vorwissen in ausreichendem Umfang aufgearbeitet wurde. 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 sinnvollen Ergebnisse erbringt, ist illegitim (s. Einleitung). Allerdings muss eine geringe Teilnehmerzahl nicht notwendig zu einer Ablehnung führen. So kann eine Genehmigung erteilt werden, wenn es sich um die Erforschung seltener Krankheiten handelt sowie um Vorstudien in der Medikamentenentwicklung.<sup>11</sup>

**3.2.5 Item 13 : Studientyp/Studiendesign**

- ▲ Passend für Forschungsfrage?
- ▲ Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien)
- ▲ Kontroll-/Vergleichsgruppe
- ▲ Herkunft, Auswahl ihrer Teilnehmer/innen
- ▲ Art der Zuweisung
- ▲ Methode der Randomisierung
- ▲ bei Nichtrandomisierung: Diskussion möglicher Verzerrungsquellen, Kontrolle

**Definition**

**Studientyp/Studiendesign (research design):** Meint die Architektur einer Studie. Die Auswahl des Studiendesigns ist abhängig von der Fragestellung der Studie. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen experimentellen und nichtexperimentellen Studiendesigns

**Experimentelle Studien:** Diese Studien sind immer prospektiv angelegt und führen mindestens zwei Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe). Erfolgt die Zuweisung der Studienteilnehmer/innen auf die beiden Untersuchungsbedingungen nach dem Zufallsprinzip (in randomisierter Weise), so spricht man von einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT). Der RCT ist der Goldstandard zur Feststellung der Wirksamkeit von Interventionen. Studien, die ohne Randomisierung arbeiten, folgen einem quasi-experimentellen Design. Hierzu zählen Studien, die Behandlungskonzepte evaluieren sowie diagnostische Studien der Phase III und IV.

**Nichtexperimentelle Studien/Beobachtungsstudien (observational study):** Hierunter werden kontrollierte wie unkontrollierte Studien verstanden, in denen der Untersucher keine aktive Zuordnung der Studienteilnehmer/innen zu einer Expositionsbedingung oder zu einer Intervention vornimmt. Zu diesen nichtexperimentellen Studien zählen Querschnitterhebungen (prevalence survey), Kohortenstudien (prospektiv oder retrospektiv) sowie analytische Fall-Kontroll-Studien. Diagnostische Studien der Phase I und II sowie prognostische Studien (1-3+k) zählen zu den Beobachtungsstudien.

**Kontroll/Vergleichsgruppe:** Ihre Ergebnisse dienen als Referenzwerte zur Beschreibung der Wirksamkeit der untersuchten Intervention/Behandlung; es lassen sich verschiedene Arten von KG unterscheiden, z.B. KG ohne jede therapeutische Intervention, KG mit Standardtherapie, KG mit Placebothherapie oder externe KG wie historische Kontrolle.

<sup>11</sup> Vgl. Halpern S, Karlawish, J et al. The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. JAMA 2002, 288: 358-361



**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 dreiarmligen Studie mit zwei aktiven Therapien und Placebo das Verhältnis 2:2:1).

#### **Deutsche Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

- ▲ **Structure and Content of Clinical Study Report** (ICH Guideline E3 1995)  
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.“
- ▲ **Operational Guidelines for Ethics Committees** (WHO 2000)  
„The primary task of an Ethic Committee lies in the review of research proposals ... the following should be considered, as applicable: 6.2.1.1 the appropriateness of the study design in relation to the objectives of the study ...“
- ▲ **International Ethical Guidelines for Biomedical Research** (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 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) ...“

#### **Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

- ▲ **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (2004)  
Empfehlung 3.1 „Der Studientyp soll beschrieben und seine Wahl angemessen begründet werden.“

#### **Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Zur Einordnung der Studienart werden verschiedene Kategorien vorgegeben, z.B. im Falle von Arzneimittelstudie „a) diagnostische Prüfung, b) therapeutische Prüfung, c) Verträglichkeitsprüfung, d) epidemiologische Prüfung, e) sonstige Prüfung“ oder „medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung, nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen, Arzneimittelprüfung, Grundlagenforschung, epidemiologische Studie.“

Ebenso sind der gewählte Studientyp und das Studiendesign zu charakterisieren, z.B. als prospektive Kohortenstudie, randomisierte Therapiestudie, Fall-Kontroll-Studie, Querschnittsstudie. Zu beschreiben sind im einzelnen Zahl und Art der Vergleichsgruppe, bei randomisierter Zuteilung genaue Beschreibung des Randomisierungsverfahrens im zeitlichen Ablauf und Angaben zu den an der Durchführung der Randomisierung beteiligten Institutionen mit ihren Aufgaben.

#### **Erkenntnislogische Begründung**

Die wechselseitige Passung von Forschungsfrage und Studiendesign ist ein unverzichtbares Grunderfordernis jedes Forschungsvorhabens. Die Wirksamkeit einer Intervention ist grundsätzlich in kontrollierten Studien zu prüfen. Bei klinischen Studien ermöglicht es die Verwendung eines randomisierten Studiendesigns, Verzerrungen (z.B. die selektive Zuordnung von Studienteilnehmern/-teilnehmerinnen 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 Guideline 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 Guideline 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, da die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse stark eingeschränkt sein kann, 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; „concealment of allocation“).

#### **Ethisch-pragmatische Begründung**

Die wissenschaftliche Qualität einer Studie bestimmt sich im Übrigen auch durch den Grad der Evidenz, den sie erreichen kann. Dabei kann sich die Situation ergeben, dass eine Studie nur dann aussagekräftig ist, wenn sie von vornherein einen hohen Grad der Evidenz, etwa durch Randomisierung, zu erreichen versucht. In diesem Fall ist es auch ethisch geboten, die Studie unter solchen Zielvorgaben durchzuführen (s. Item 16).



### 3.2.6 Item 14: Zeitplan, Arbeitsplan

- ▲ Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum
- ▲ (Nach-)Beobachtung, Auswertungsperiode
- ▲ Gesamtdauer der Studie insgesamt, für jede teilnehmende Person
- ▲ Flussdiagramm, Meilensteine

#### Definition

Entfällt

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

Keine identifiziert

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6 1996)**  
„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.“

#### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

- ▲ **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu „klinischen Studien“ (11.11.2003)**  
4 „Duration: What is the planned duration of the whole trial? Specify recruitment, treatment, follow-up, and analysis periods.“
- ▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande, 2002)**  
Appendix IIIB2 Content of a research protocol – Organisation of the research: „How long is the research scheduled to continue?“ Treatment of subjects: „All of the following matters that are applicable should be addressed: – the duration of each treatment session and of all treatment sessions collectively (in hours) – the overall duration of the study from the date that consent is given to the date of the last check-up.“

#### Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)

Die meisten Antragsformulare verlangen eine Angabe zur Gesamtdauer der Studie, z.B. geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer der Studie.

**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 zu wenig Zeit veranschlagt.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Auch dieser Punkt betrifft die Frage, ob eine Studie wissenschaftlich sinnvoll durchzuführen ist. Es ergibt sich in medizinethischer Hinsicht die Frage, ob die Länge einer Studie zu einer übermäßigen Belastung für die Studienteilnehmer/innen führen kann (physisch oder psychologisch). Es ist in jedem Falle über die Belastungen zu informieren. Ist die Studie zu lang, kann das zu Belastungen der Teilnehmer/innen führen, ist die Studie zu kurz, wird sie möglicherweise undurchführbar.

Dieser Punkt ist bei der Frage der Abwägung von Risiko und Nutzen (s. Item 15) aufzugreifen.

**3.2.7 Item 15: Intervention**

- ▲ Nein/ja
  - Art, Applikationsweise, Dauer
  - Möglicher Nutzen – für wen, ausreichend spezifiziert?
  - Belastungen der Studienteilnehmer/innen, der Prüfer/innen
  - Risiken, Schwellen definiert?
  - Reversibilität, Vertretbarkeit
  - Qualitätssicherung
- ▲ Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung), mögliche Interaktion
- ▲ Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?

**Definition**

**Intervention:** „(i) a physical intervention (ii) any other intervention in so far it involves a risk to the psychological health of the person concerned.“ (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine 2004)

**Risiko:** „the probability of harm or injury (physical, psychological, social, or economic) occurring as a result of participation in a research study.“ (IRB Guidebook 3. Kap.)

**Minimales Risiko:** schwierig zu bestimmen, kann aber durch eine Liste von Beispielen konkretisiert werden. Nach § 41 (2) d 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“ (nach § 41 (2) d AMG Novelle).

**Nutzen (benefit):** bezeichnet alle relevanten positiven Effekte einer Studienteilnahme. Direkter Nutzen resultiert aus der geprüften Intervention, Begleitnutzen aus sonstigen Forschungsumständen (z.B. sorgfältige Betreuung). Nutzen kann für die Studienteilnehmer selbst (Selbstnutzen) und /oder für Kranke der gleichen Gruppe (Gruppennutzen) oder für die Heilkunde bzw. medizinische Wissenschaft eintreten; Nutzen ist keine dichotome Kategorie, sondern kann abgestuft werden. Wie Risiko ist Nutzen eine probabilistische Größe (Nutzenpotential). Nutzen kann qualifiziert und quantifiziert werden (v.a. Art, Ausmaß, Eintrittswahrscheinlichkeit, Nachhaltigkeit).

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

##### ▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)

§ 7 Abs. 2 „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission ... müssen beigefügt werden ... 8. Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe.“

§ 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.“

##### ▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)

§ 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 ist.“

##### ▲ Medizinprodukte-Gesetz (07.08.2002)

§ 20 (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 ... 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.“

### Internationale Regelwerke/Normen

#### ▲ Structure and Content of Clinical Study Report (ICH Guideline 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 comparator 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.“

#### ▲ Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe 25.01.2005)

Appendix: Information to be given to the ethics committee: „X. the nature, extent and duration of the interventions to be carried out on the research participants, and details of any burden imposed by the research project.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu „klinischen Studien“ (11.11.2003)

„3.6 Treatment of subjects: 3.6.1 A clear and complete description of the trial and reference methods, the standardisation strategies, and the follow-up period(s) (in case of drug trials, also indication of the mode(s) of administration, packaging and labelling of the investigational product(s) in accordance with Good Manufacturing Practice; 3.6.2 Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial;“

#### ▲ Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien (daepi 2000)<sup>12</sup>

„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 Risikoein-

<sup>12</sup> Raspe H. 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 Medizinethik, Band 13, Schattauer Verlag Stuttgart 2000, 181–195



schätzung sowohl auf die unmittelbaren Risiken der Erhebung selbst als auch auf nachteilige Folgen der Befunderhebung beziehen muss.“

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

Appendix IIIB2 Content of a research protocol – Treatment of subjects: ... „The nature of the intervention(s) (type, dosage, administration method, etc); Pain; Things subjects should and should not; Diet; Physical discomfort associated with participation; Psychological discomfort associated with participation; Physical examination to be performed; Psychological/psychiatric investigations to be performed; Clinical tests to be performed; Invasive procedures to be performed.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Einheitlich wird eine „Risiko-Nutzen-Abwägung“ eingefordert, unterschiedlich ausdifferenziert sind die Hinweise zu diesem Punkt, u.a. wird folgende Gliederung vorgeschlagen: „1. In diesem Versuch bestehen folgende Risiken für den Patienten bzw. Probanden 2. In diesem Versuch besteht folgender Nutzen für den Patienten bzw. Probanden 3. zu erwartender Nutzen für die medizinische Wissenschaft 4. Warum überwiegt der klinische Nutzen die Risiken für den Patienten?“

Es wird darauf hingewiesen, dass es für die Ethik-Kommission sehr wesentlich ist, dass sie der Projektbeschreibung direkt entnehmen kann, was tatsächlich und im Einzelnen mit dem Studienteilnehmer bzw. der -teilnehmerin geschieht. Im Falle von Patienten und Patientinnen ist es deshalb unerlässlich, auch diejenigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren deutlich zu machen, die ohne das Projekt an ihnen durchgeführt werden. Am besten gibt die Projektleitung an, was über die „normalen“ bzw. routinemäßigen Verfahren und Maßnahmen hinaus durch das Projekt hinzukommt oder sich ändert.“

**Erkenntnislogische Begründung**

Im Falle von Begleittherapien muss bedacht werden, wie man den Einfluss der zu untersuchenden Intervention auf die beobachteten Veränderungen auswertungsstatistisch sichern kann.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

**1. Risiko-Nutzen-Abwägung**

Die Forderung, das Risiko einer Studie gegen ihren Nutzen abzuwägen, trägt dem Umstand Rechnung, dass die meisten Studien gewisse Risiken und Belastungen mit sich führen, ein Nutzen aber nicht immer möglich bzw. gewährleistet ist. Risiken und Belastungen sind nur dann legitim, wenn sie durch einen absehbaren Nutzen aufgewogen werden können. Angesichts dieser Abwägung kann von einer engeren und einer weiteren Auslegung des Gebots der Schadensvermeidung gesprochen werden. Die engere Auslegung verbietet jeglichen künstlich herbeigeführten Schaden (no risk, no burden). Die weitere Auslegung nimmt minimale oder unter Umständen auch geringe Risiken und Belastungen in Kauf in Abhängigkeit von der Grundkrankheit, der zu prüfender Interven-

tion sowie der informierten Zustimmung der Patienten oder Probanden. In jedem Fall sind Risiken und Belastungen zu minimieren.

Die letztgenannte Auslegung trifft auf den Fall von klinischen Studien zu. Mit ihr ist zugleich gesagt, dass der „Nutzen“, den eine Studie erbringen soll, keine klinisch irrelevante Verbesserung bedeuten darf. Vielmehr muss er eine wirkliche Verbesserung klinischer Befunde und Beschwerden in Aussicht stellen und insofern Schaden vermeiden helfen, als es eine effektive Beeinträchtigung von Patienten wäre, wenn eine solche Verbesserung wissentlich unterbliebe. Dabei sind immer auch die Präferenzen der Patienten zu reflektieren.

Da die Bewertung von Risiko und Nutzen jeweils spezifische methodische Probleme aufwirft, soll sie im Anschluss gesondert behandelt werden.

## 2. Bewertung von Risiko

▲ „The risks to which research subjects may be exposed have been classified as physical, psychological, social, and economic.“<sup>13</sup>

### Kommentar:

Der Begriff des Risikos bezieht sich nicht nur auf medizinische Beeinträchtigungen, sondern umfasst auch soziale und psychologische Konsequenzen für einen Studienteilnehmer bzw. eine -teilnehmerin. Gegenüber der objektiven Betrachtung medizinischer Befunde ist daher auch ihre subjektive Befindlichkeit einzubeziehen. Antragsteller/innen haben darauf zu reflektieren, unter welchen subjektiven Bedingungen die Verfahrensweisen ihrer Studie aufgenommen werden könnten. Gegebenenfalls sind personelle oder institutionelle Vorkehrungen zu treffen, um auftretende psychologische Belastungen zu erkennen, bzw. um auf sie zu reagieren (vgl. Item 25, „Psychosoziale Unterstützung der Studienteilnehmer/innen“). Die subjektiven Faktoren in der Risikoeinschätzung führen auch dazu, dass sie nicht allein im Sinn einer statistisch-objektiven Bewertung vorgenommen werden kann. Statistische Werte können angesichts verschiedener Gefahrentoleranz bei den einzelnen Personen eine durchaus unterschiedliche Bedeutung haben. Dieser Punkt wird auch bei der Patientenaufklärung relevant (s. Item 20). Rein statistische Angaben sind in subjektiver Hinsicht („Wie viel Gefahr will ich ertragen?“) nicht aussagekräftig und werden daher möglicherweise über- oder unterinterpretiert.

Zuletzt stellt die Bewertung von Studienrisiken auch ein Problem der Fairness dar. Ethisch betrachtet ist es nicht indifferent, welche Institution oder Person wem ein Risiko zumutet und aus welchen Gründen dies geschieht. Es ist unethisch, bestimmten Patientengruppen, allein aufgrund einer verminderten Lebensqualität oder einer ungünstigen medizinischen Prognose, ein höheres Risiko als anderen zuzumuten. Eben so wenig dürfen Risikoschwellen automatisch aufgrund anderer Parameter herabgesetzt werden (etwa in dem Sinn, dass ein therapeutisch wichtiges Mittel ein seiner Erprobung zwangsläufig eine höhere Gefährdung der Patienten/Patientinnen einzugehen erlaubt).

## 3. Bewertung von Nutzen

Bei der Bewertung des Nutzenpotentials eines Forschungsvorhabens ist zuerst der mögliche Benefiziar zu klären (Studienteilnehmer/in, Gruppe gleich Kranker, Gruppe anderer

13 Levine RJ. Ethics and Regulation of Clinical Research, 2d ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1986, Chapter 3 Balance of Harms and Benefits

Kranker, Heilkunde oder Wissenschaft). Entsprechend sind selbst-, gruppen- und fremdnützige Vorhaben zu unterscheiden. Besondere Aufmerksamkeit verdienen rein fremdnützige Projekte und solche, in denen alle oder ein Teil der Teilnehmer für sich selbst keinerlei Nutzen erwarten können. Dies ist der Fall z.B. in diagnostischen Validierungsstudien und in Studien mit einer Placebokontrolle. Hier liegt in der Regel ein Gruppennutzen vor; d.h. nach Abschluss der Studie können die Ergebnisse auf die Betroffenen und weitere Kranken der gleichen Gruppe übertragen werden. Danach ist das Nutzenpotenzial aus klinischer Perspektive zu qualifizieren und zu quantifizieren. Zunehmend bedeutend werden Fragen der Kosteneffektivität bzw. Effizienz von Interventionen. In keinem Falle ist es erlaubt, undifferenziert von „Nutzen“ zu sprechen und ihn undifferenzierter zu behandeln als die möglichen Risiken und Belastungen. Eine gezielte Aufklärung der Betroffenen ist anders nicht möglich.

### 3.2.8 Item 16: Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz

- ▲ Keine Intervention? Placebo? Standard?
- ▲ Chancen, Risiken, Belastungen?
- ▲ Klinisch angemessen?
- ▲ Equipoise Bedingung erfüllt?
- ▲ Überlegenheitsstudie, Äquivalenzstudie, Nicht-Unterlegenheitsstudie?

#### Definitionen

**Kontrollgruppe:** In experimentellen Studien handelt es sich um eine Gruppe von Personen, die nicht die interessierende Behandlung bzw. Intervention, sondern stattdessen keine, ein Placebo oder eine Behandlungsalternative bzw. Behandlungsstandard erhalten. „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 Topic E10 2001). Anders in Beobachtungsstudien: In einer Fall-Kontroll-Studie wird die Kontrollgruppe bspw. von Personen gebildet, die nicht erkrankt sind (Nicht-Fälle), in Prognosestudien von nicht-exponierten Personen. „Generally, the control (comparison) groups that are recognised are placebo concurrent control, no treatment concurrent control, active treatment concurrent control, dose comparison concurrent control, and historical control.“ (ICH E3 9.2 Discussion of study design)

**Vergleichssubstanz/Comparator:** „An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.“ (ICH E6 Glossar)

**Placebo:** eine pharmakologische, physikalische oder psychologische Intervention ohne spezifische Wirksamkeit<sup>14</sup>

**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 Glossar)

<sup>14</sup> Hróbjartsson A, Goetsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Eng J med 2001, 344: 1594–1602

**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.“)

**Nicht-Unterlegenheitsstudie (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 Glossar). Eine Prüfung auf Gleichheit der Wirksamkeit bzw. Nicht-Unterlegenheit ist nur aussagekräftig, wenn die Wirksamkeit der Standardintervention unter den aktuellen Prüfbedingungen wissenschaftlich nachgewiesen ist.

#### **Nationale Gesetze/Verordnungen**

Keine identifiziert

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

##### ▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 29: „the benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where a proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists.

§ 29, Note of Clarification: – „However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances: Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or – where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.““

##### Kommentar:

Die Debatte um die wissenschaftliche wie ethische Rechtfertigung des Einsatzes von Placebos in Arzneimittelstudien, die sich im Paragraph 29 und der zugehörigen Fußnote abzeichnet, hält an.<sup>15</sup>

##### ▲ **Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research (CDBI 30.06.2004)**

§ 23 Abs. 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“.

15 Doppelfeld E (2003) Helsinki – noch kein gutes Ende. Deutsches Ärzteblatt, 100, 45, C2277–78



**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

- ▲ **Institutional Review Board Guidebook** (USA 1993)  
„The control treatment must be the best standard therapy currently available for the condition being treated ...“
- ▲ **Central Office for Research Ethics Committees** (COREC, England, 2001)  
9.13 c „the Research Ethics Committee should be adequately reassured about ... the justification for use of control arms in trials (whether placebo or active comparator) ...“
- ▲ **Tri-Council Policy Statement** (Kanada, 2003)  
Article 7.4 „The use of placebo controls in clinical trials is generally unacceptable when standard therapies or interventions are available for a particular population.“

**Empfehlungen von Ethik-Kommissionen**

Es wird von manchen EKs darauf aufmerksam gemacht, dass zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie der Vergleich mit einer Kontrollgruppe erforderlich ist, die entweder ein Placebo erhalten oder mit einer Therapie mit anerkannter Wirksamkeit behandelt werden. Wird ein Placebo gewählt, wird um eine kurze Stellungnahme gebeten, warum eine Standardtherapie/-diagnostik zum Vergleich nicht herangezogen wird.

**Erkenntnislogische Begründung**

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 Nachteilen verbunden sind. Eine übersichtliche Darstellung findet man in der ICH Leitlinie E10 „Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials“ (2000).

Im Falle von aktiv kontrollierten Studien ist zu überprüfen, ob der Standard auch so eingesetzt wird, wie dies dem Wirksamkeitsnachweis für diesen Standard entspricht. Im Falle einer Unterdosierung würde es z.B. leichter fallen, besser als Standard zu sein.

Im Falle einer Co-Medikation ist zu prüfen, ob sie auch dem gegenwärtigen Behandlungsstandard entspricht, um zu verhindern, dass die neue Therapie möglicherweise von einem schlechten Co-Medikationssetting profitiert.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

In ethischer Perspektive ist die Einführung von Kontrollbedingungen in vierfacher Hinsicht zu thematisieren: Bei der Bestimmung ihrer Ausgangsbedingungen (1, Stichworte: „equipoise/uncertainty“ sowie bei den Fragen nach der Zuweisung der Studienteilnehmer zu verschiedenen Gruppen und nach der Behandlung, bzw. Einstufung der Gruppen im einzelnen (2 u. 3, Stichwort: „fairness“). Diese Fragen können an sich jeweils in forschungs- und in medizinethischer Hinsicht erörtert werden. Zum Abschluss (4) ist auf die Frage des Placebos einzugehen.

### 1) Equipoise/Uncertainty

▲ „Equipoise is an ethically necessary condition in all cases of clinical research.“<sup>16</sup>

#### Kommentar:

Equipoise (dt. Gleichgewicht) gilt als Bedingung für die Durchführung kontrollierter klinischer Studien im Allgemeinen sowie für die Durchführung randomisierter und placebo-kontrollierter Studien im besonderen. Vorausgesetzt wird „a state of genuine uncertainty on the part of the clinical investigator regarding the comparative therapeutic merits of each arm in a trial.“<sup>17</sup>

*Forschungsethisch* heißt dies: Dass Kontrollgruppen in Studien einbezogen werden, ist nur dann gerechtfertigt, wenn eine relevante Erkenntnislücke besteht und eine Kontrollgruppe aus erkenntnislogischen Gründen als unbedingt erforderlich betrachtet werden muss. Forschung ohne Aussicht auf wissenschaftlich relevante Ergebnisse ist illegitim, nicht nur für eine Studie im Ganzen (s. hierzu Vorwort), sondern auch für ihre einzelnen Teile.

*Medizinethisch* ist das Prinzip der Equipoise vor allem dann relevant, wenn die Studie im Rahmen einer Patientenbehandlung erfolgt. Da jeder Patient und jede Patientin 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.

▲ „A randomized controlled design may be justified where there is a current or likely dispute among expert members of the clinical community as to which of two or more therapies is superior in all relevant respects.“<sup>18</sup>

#### Kommentar:

Equipoise wird in der Regel so verstanden (bzw. bedeutet), dass der Ungewissheitszustand nicht mit absoluter Geltung, also bei jedem einzelnen Forscher und jeder einzelnen Forscherin, bestehen muss. Vielmehr kann derjenige, der eine Studie durchführt, subjektiv gute Gründe für Annahme der Höherwertigkeit einer Behandlung haben. Zur Aufrechterhaltung der Equipoise als Ungewissheit genügt das Bestehen eines begründeten, sich ausbalancierenden Dissenses in der Forschergemeinschaft, bezogen auf die klinische Anwendbarkeit eines Verfahrens oder Mittels, etwa in Hinsicht auf graduierbare Faktoren wie Nebenwirkungen oder Praktikabilität.

▲ „A patient can be entered if and only if the responsible clinician is substantially uncertain which of the trial treatments would be most appropriate for that particular patient. A patient should not be entered if the responsible clinician or the patient are for any medical or non-medical reasons reasonably certain that one of the treatments that might be allocated would be inappropriate for this particular individual (in comparison with either no treatment or some other treatment that could be offered to the patient in or outside the trial).“<sup>19</sup>

#### Kommentar:

Dieses „uncertainty principle“ formuliert eine strengere Auffassung als die clinical equipoise. Es ist jedoch im Einzelfall wenig praktikabel, da es streng genommen schon bei

16 Freedman B: Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *New England Journal of Medicine* 1987a, 317 (3): 141-145 sowie Freedman B. Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explication. *IRB: Review of Human Subjects Research* 1987b, 9: 7-10

17 Freedmann 1987b s. Anmerkung 16.

18 Levine C et al. Building a new consensus: ethical principles and policies for clinical research on HIV/AIDS. *IRB Review of Human Subjects Research* 1991, 13: 1-17

19 Peto R & Baigent C. Trials: the next 50 years. *BMJ* 1998, 317:1170-71

geringen Abweichungen die Unterbrechung oder Unterlassung eines Versuchs nach sich zieht. Überdies ist die Ungewissheit als subjektives Kriterium auf der Seite des Arztes/der Ärztin oder des Forschers/der Forscherin im Einzelfall schwer feststellbar und könnte so die Möglichkeit willkürlicher oder wenigstens einseitiger Entscheidungen eröffnen. Es ist daher stets der Wissensstand der clinical community zu berücksichtigen, wie dies in der clinical equipoise geschieht.

## 2) Fairness bei der Einrichtung und Behandlung von Kontrollgruppen

### Kommentar:

Fairness im allgemeinen Sinn der Gleichbehandlung verschiedener Gruppen in einer Studie hat zunächst das Ziel, eine objektive und unverfälschte Beurteilung der Prüfergebnisse zu ermöglichen (unbiased comparison). Sie betrifft die Zuweisung der Probanden zu den einzelnen Gruppen, die Durchführung der Intervention und Kotherapie, die Verfahren zur Ergebniskontrolle (assessment of outcomes) und die Kriterien für den Vergleich der Gruppenergebnisse.

Die Fairness bei der Zuweisung der Probanden und Probandinnen zu den einzelnen Gruppen wird zuerst durch das Verfahren der Randomisierung gewährleistet. Die Zuweisung sollte nicht aufgrund bestimmter Eigenschaften und Präferenzen geschehen, sondern nach einem „unbeteiligten“ Zufallsprinzip (wobei sowohl die Präferenzen der Studienteilnehmer als auch die der Studienteilnehmer/innen auszuschließen sind).<sup>20</sup>

*Forschungsethisch* ergibt sich diese Forderung, weil durch sie die Beeinflussung oder Vorherbestimmung von Studienresultaten verhindert werden kann. Das Gebot der Fairness berührt auf diese Weise die Forderung der wissenschaftlichen Integrität (s. Item 6). Es ist jedoch im spezifischen Sinn auch gegenüber den Studienteilnehmern unfair, sie nicht insgesamt in Hinsicht auf ein objektives wissenschaftliches Resultat, sondern unter der Zuhilfenahme von Ergebnismanipulationen in eine Studie einzubinden. Der Zweck der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe läge dann nicht in den wissenschaftlichen Resultaten, sondern im persönlichen Interesse des Forschers und der Forscherin an denselben. Ein Teil der Studienteilnehmer/innen wird so zu einer Handlung herangezogen, die diese nicht zugleich zu ihrem eigenen Zweck machen könnten. Positiv gewendet heißt dies, dass in den verschiedenen Gruppen einer Studie eine Form der Gleichbehandlung hinsichtlich der Anwendung eines objektiven wissenschaftlichen Maßstabs herrschen sollte.

*Medizinethisch* sind durch die Randomisierung mögliche Formen der Diskriminierung zu vermeiden, etwa wenn bestimmten Gruppen die Möglichkeit größerer Beeinträchtigungen zugemutet werden würde.

Bei der Durchführung der Intervention sowie einer eventuellen Kotherapie sind Bedingungen herzustellen, die die Gleichheit der Applikation gewährleisten. Ebenso ist bei der Ergebniskontrolle (assessment of outcomes) und beim Vergleich der Prüfergebnisse in den verschiedenen Gruppen auf die strikte Gleichheit der angewendeten Verfahrensweisen und Kriterien zu achten. Fairness im Sinn der Gleichbehandlung schafft auf diese Weise Vergleichbarkeit in den Ergebnissen, wodurch die Einrichtung einer Kontrollgruppe überhaupt erst zu relevanten und aussagekräftigen Resultaten führt. In *forschungsethischer* Hinsicht hat dies, neben den bei der Randomisierung angeführten Gründen, auch den Zweck, die Relevanz und Legitimität der Studie im Ganzen zu sichern.

<sup>20</sup> Sackett D, Oxman A. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003, 327:1442–1445

### 3) Fairness bei der Einstufung von Kontrollgruppen

#### Kommentar:

Fairness im Sinn der Gleichbehandlung verschiedener Individuen oder Gruppen betrifft auch die Einstufung der Kontrollgruppen im Einzelnen. 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 wissentlich etwa Über- oder Unterdosierungen vornehmen, um deren Effekte gegen die Ergebnisse in einer anderen Gruppe abzusetzen, verletzen einen solchen Standard. Dosierungs- oder Applikationsvariationen sind innerhalb des Spektrums üblicher klinischer Praxis vorzunehmen. Teilnehmer/innen haben den Anspruch, 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 (was zuletzt auf das Prinzip der Schadensvermeidung zurückzuführen ist). Es ist daher auch die prinzipielle Gleichbehandlung aller Gruppen nach dem gebräuchlichen klinischen Standard verlangt. Von einer Behandlung darf nicht erwiesen oder zu erwarten sein, dass sie diesen Standard verfehlt. Allerdings ergibt sich daraus nicht die Forderung, dass alle Teilnehmer/innen in exakt derselben Weise behandelt werden müssen. Wenn es nach den anfangs genannten Kriterien legitim ist, Placebogruppen einzurichten, so verstoßen diese nicht gegen den formalen Standard der Gleichbehandlung durch das medizinisch Erforderliche.

#### 4) Placebo

Für die Gabe von Placebos sprechen generell folgende Gründe: *Studententechnisch* ist es notwendig, die erzielten Ergebnisse durch Vergleichsparameter zu kontrollieren; *medizinethisch* ist es geboten, den klinischen Nutzen von Therapien oder Arzneimitteln ausreichend zu prüfen, bevor diese zu Anwendung kommen; und *forschungsethisches* ist gefordert, die zur Verfügung stehenden Ressourcen für die Forschung optimal und im Hinblick auf gesicherte Ergebnisse zu nutzen.

Unabhängig von diesen allgemeinen Gründen wird jedoch diskutiert, in welchen speziellen Fällen die Gabe von Placebos legitim ist oder nicht. Hierbei ist es entscheidend festzustellen, ob das Placebo eine bestehende Standardtherapie ersetzen soll oder nicht. Ein Placebo ist dann unproblematisch, wenn eine entsprechende Standardtherapie, die an seine Stelle treten könnte, überhaupt nicht besteht, unsicher ist oder in bestimmten Fällen wirkungslos bleibt. In diesen Fällen ist ein Zustand der *clinical equipoise* gegeben.

Problematisch sind dagegen diejenigen Fälle, in denen das Placebo eine mögliche Standardintervention ersetzt und damit dem Gebot der Schadensvermeidung zuwiderläuft. Dennoch kann seine Gabe auch in diesen Fällen vertreten werden. Dafür sind zunächst notwendige Bedingungen zu nennen: Das Placebo muss studententechnisch zur präzisen Wirkungsbestimmung notwendig sein, sein Einsatz muss zweckmäßig geplant sein und die gewünschten Ergebnisse zeitigen können, der zu erwartende Schaden muss reversibel sein und darf ein geringes Maß nicht überschreiten und die Probanden müssen zugestimmt haben, zu einer solchen Gruppe gehören zu können. Sind diese notwendigen Bedingungen erfüllt, so ist nach dem hinreichenden Grund für die Gabe des Placebo zu fragen: Der zu erwartende klinische Nutzen oder der wissenschaftliche Erkenntniswert einer Studie muss als so hoch eingeschätzt werden, dass dies die Zumutung von Schaden oder Beeinträchtigungen überwiegt.

**Resümee:**

Die Gabe von Placebo ist 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 Nicht-Einwilligungsfähigen.

**3.2.9 Item 17: Verblindung/Entblindung**

- ▲ Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen?
- ▲ Bei diagnostischen Studien: unabhängige verblindete Testungen?

**Definition**

**Verblindung:** „ist das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparates in Übereinstimmung mit den Angaben des Prüfplans.“ (GCP-Verordnung)  
Bei einfacher Verblindung weiß in der Regel der Patient/die Patientin nicht, welche Behandlung er/sie erhält, bei doppelter Verblindung weder Arzt/Ärztin noch Patient/Patientin. Eine Mehrfachverblindung bezieht weitere Personenkreise mit ein, z.B. das Personal oder die Auswerter.

**Entblindung:** „ist die Offenlegung der Identität des verblindeten Prüfpräparates“ (GCP-Verordnung)

**Diagnostische Studien:** Ziel ist die Prüfung und Bewertung von diagnostischen Maßnahmen; es werden 4 Phasen diagnostischer Studien unterschieden: Die Validierung der Messeigenschaften, z.B. Richtigkeit und Präzision, macht Aussagen zur Güte der Methode möglich (Phase I). In Phase-II-Studien gehen Patienten/Patientinnen ein, für die die Diagnose bereits feststeht. Die Untersuchung der Messwerte auf Verteilungsunterschiede zwischen Gesunden und Kranken erlaubt Aussagen über das Potential des Tests. In einer kontrollierten diagnostischen Studie (Phase III) wird der Test in der spezifischen klinischen Anwendungssituation beurteilt. Phase IV-Studien untersuchen den therapeutischen Nutzen eines Tests und folgen einem experimentellen Studiendesign.

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 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 so weit offen gelegt wird, wie dies erforderlich ist.“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 1996)**

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 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 (ENTR/CT3, EU 2004)**

„6.3.1.8 Managing adverse reactions/events in blinded trials: ... when a serious adverse event may be a serious adverse reaction unexpected or otherwise judged reportable on an expedited basis, it is recommended that the blind be broken only for that specific patient by the sponsor even if the investigator has not broken the blind. It is also recommended that, when possible and appropriate, the blind be maintained for those persons, such as biometrics personnel, responsible for data-analysis and interpretation of results at the study's conclusion. The unblinding of single cases by investigators in the course of a clinical trial should only be performed if relevant for the safety of the trial subject.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen****▲ Institutional Review Board Guidebook (USA 1993)**

J. Assignment of subjects to experimental and control groups: „... Whenever the investigator remains unaware of the treatment that subjects are receiving, it is important that someone be able to find out, in case it becomes necessary to protect the health and well-being of a subject. Therefore investigators usually arrange for an independent person to have access to a code indicating the identity of subjects assigned to each treatment. This arrangement permits treatment to be provided, as necessary, to a particular subject without breaking the „masked“ aspect of the experimental design. The protocol should describe how these arrangements will be made.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die meisten EKs fragen nach der Art der Verblindung; in der Regel wird zwischen offener, einfach- oder doppelblinder Studie unterschieden. Eine Beschreibung des Verfahrens der Entblindung sollte gegeben werden.

**Erkenntnislogische Begründung**

Verblindung ist eine Vorsichtsmaßnahme zur Verhinderung von systematischen Verzerrungen, die sich bei offener, d.h. unverblindeter Durchführung von Studien leicht ergeben können. Unverblindete Studien führen häufig zu ausgeprägteren Therapieeffekte als verblindete Studien.<sup>21</sup> „Blinding is intended to ensure that subjective assessments and decisions are not affected by knowledge of treatment assignment.“ Bspw. könnte das Wissen oder die Erwartung von bestimmten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments auf Seiten des Patienten/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 eines verblindeten Beobachters eine Alternative zur völligen offenen Durchführung der Studie darstellen.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Verblindung eines Präparats darf keine zusätzlichen Risiken für die Studienteilnehmer/innen erbringen. Die Etablierung einer Entblindungsroutine ist daher zu fordern. Zusätzliche Risiken sind hierbei Risiken, die über die zu erwartende Wirkungsvarianz hinausgehen, welche sich bei der Einrichtung von Kontrollgruppen oder bei der Gabe von Placebo (s. Item 16) ergeben kann. Sollte die Verblindung ein solches Risiko mit sich bringen und dennoch als studientechnisch notwendig angesehen werden, so muss sie durch einen klar bestimmbareren Nutzen aufgewogen werden können (s. Item 15). Die Genehmigung unterliegt dann in besonderem Maß der Einzelfallprüfung durch die EK.

**3.2.10 Item 18: Ausgangs- und Ergebnisparameter (Outcomes)**

- ▲ Primäre/sekundäre Endpunkte/Zielgrößen spezifiziert, angemessen
- ▲ Klinische Relevanz
- ▲ Erhebungsverfahren: Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität
- ▲ Vergleichbarkeit mit anderen Studien
- ▲ Nennung aller eingesetzten Tests (klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere), Messzeitpunkte

**Definition**

**Outcomes/Ergebnisparameter** bezeichnen im klinischen Kontext jegliche Zielgrößen, Endpunkte oder Ergebnisse von Behandlungen oder Krankheiten z.B. Morbidität, Mortalität, Lebensqualität. Es werden verschiedene Ergebnisparameter unterschieden: Als **primäres Outcome** wird die für die Fragestellung der Studie bedeutendste Messgröße

<sup>21</sup> Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995, 273: 408–412



bezeichnet. Weitere Ergebnisparameter von nachgeordnetem Interesse werden sekundäre Outcomes genannt. Unter **Surrogat-Endpunkte (intermediäre Endpunkte)** werden Parameter verstanden, die selbst nicht unbedingt klinisch relevant sind, aber die die Eigenschaft haben, dass sie mit dem klinisch relevanten Endpunkt, der nicht oder nur schwer erfassbar ist, hochkorreliert sind.

**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 des Probanden/Patienten zwischen einzelnen Erhebungszeitpunkten abbilden kann.

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

Keine identifiziert

#### Internationale Regelwerke/Normen

##### ▲ 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: 20. Clinical and laboratory tests and other tests that are to be carried out; its assumptions.“

##### ▲ General considerations for clinical trials (ICH-E8 1997)

3.2.2.4 „Response Variables: ...Endpoints and the plans for their analysis should be prospectively specified in the protocol.“

#### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

##### ▲ Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (2004)

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 Antragsstellung zu „klinischen Studien“ (11.11.2003)

4.5 Outcomes measures: What are the proposed outcomes measures (primary and secondary outcomes)?



**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

In den Musteranträgen werden Angaben zu den Zielgrößen und deren Bestimmungsweisen bzw. eine Definition aller Merkmale/Messgrößen verlangt. Zu den wichtigsten Größen bzw. Merkmalen, insbesondere zu den Hauptzielgrößen, sollen qualifizierende Merkmale (z.B. Sensitivität, Reliabilität, Validität und andere) der eingesetzten Mess- und Erhebungsinstrumente angegeben und mit Literaturangaben belegt werden, falls es sich nicht um etablierte Größen handelt.

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Fragestellung der Studie grenzt bereits die als Outcomes in Frage 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. Item 12) durchzuführen.

Um Studienergebnisse mit anderen vergleichen zu können und Metaanalysen zu ermöglichen, sollten Outcomes gewählt werden, die von der Forschungsgemeinschaft des Themengebietes als „Core Set“ akzeptiert sind. Dies ist auch eine Voraussetzung dafür, dass eine Relevanzdiskussion sowie ggf. 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.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die wissenschaftliche Aussagekraft einer Studie ist ein entscheidender Faktor in der Bewertung ihrer Legitimität. In forschungsethischer Hinsicht ergibt sich die Forderung, jede Verschwendung von Ressourcen zu vermeiden. Es ist zu diskutieren, inwieweit Patienten und Patientinnen bei der Identifikation und Auswahl der Studien-Outcomes beteiligt werden sollten, um zu gewährleisten, dass patientenrelevante Ergebnisparameter untersucht werden.

In medizinethischer Hinsicht ist es geboten, niemand den Belastungen einer Studie zu unterziehen, die keine wissenschaftlich verwertbaren Ergebnisse erbringen wird.

### 3.2.11 Item 19: Vorzeitiger Studienabbruch

- ▲ Kriterien festgelegt und angemessen, für Beendigung einzelner Teilnehmer/innen, Beendigung der gesamten Studie
- ▲ Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch, Weiterbehandlung

#### Definition

entfällt

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**
  - § 7 (2) „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission müssen beigefügt werden: ... 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung.“
  - § 7 (3) „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: ... 17. Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung.“

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **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 for Ethics Committees (WHO 2000)**
  - „The following should be considered, as applicable: 6.2.1 Scientific Design and Conduct of the Study 6.2.1.4 criteria for prematurely withdrawing research participants; 6.2.1.5 criteria for suspending or terminating the research as a whole.“
- ▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2001)**
  - National Statement 12.10: „It may be unethical for a researcher to continue a trial if: (a) there are or have been substantial deviations from the trial protocol; (b) side effects of unexpected type, severity or frequency are encountered; or (c) as the trial progresses, one of several treatments or procedures being compared proves to be so much better, or worse, than other(s) that continuation of the trial would disadvantage some of the participants.“

#### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

- ▲ **Governance arrangements for NHS Research Ethics Committees (England 2001)**
  - 9. „The process of ethical review of a research protocol: Requirements for a favourable opinion 9.13 (d) criteria for prematurely withdrawing research participants (e) criteria for suspending or terminating the research as a whole.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

nicht identifiziert

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Notwendigkeit eines Studienabbruchs**

- ▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2001) National Statement 12.10:**  
„It may be unethical for a researcher to continue a trial if: (a) there are or have been substantial deviations from the trial protocol; (b) side effects of unexpected type, severity or frequency are encountered; or (c) as the trial progresses, one of several treatments or procedures being compared proves to be so much better, or worse, than other(s) that continuation of the trial would disadvantage some of the participants.“

Kommentar:

Die Kriterien für den Abbruch einer Studie sind alle Situationen, die zu unannehmbaren Belastungen für die Patienten und Patientinnen führen. Unannehmbar ist im Sinn des erstgenannten Punktes dabei schon eine „substantielle Abweichung“ vom ursprünglichen Studienvorhaben, da sie faktisch zur Durchführung einer anderen Studie führt und daher ein neues Rekrutierungs- und Zustimmungsverfahren notwendig macht. Sie verstößt also gegen das Prinzip der Autonomie. Unannehmbar sind auch alle Nebenwirkungen, die zu einer starken und/oder dauerhaften Schädigung der Gesundheit der Patienten und Patientinnen führen könnten. Schließlich sind auch alle Studien unannehmbar, in deren Verlauf sich die deutliche Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber den in anderen Gruppen eingesetzten zeigt. In diesem Fall verstößt es gegen das Gebot der Fairness, wenn ein solches Verfahren den Teilnehmern und Teilnehmerinnen aus anderen Gruppen vorenthalten wird. Zuletzt können auch persönliche und organisatorische Bedingungen auf der Seite der Durchführenden zu einem Abbruch führen, wenn durch sie der wissenschaftliche Erfolg sowie die erforderliche Rekrutierung und Betreuung der Patienten und Patientinnen nicht mehr gewährleistet sind.

**2. Illegitimität eines Studienabbruchs**

- ▲ „In einem Editorial zur CONVINCe Studie bezeichnen Psaty und Rennie den Abbruch einer Studie aus kommerziellen Gründen als ‚broken impact with researchers and patients‘.“<sup>22</sup>

Kommentar:

Ein Abbruch aus Gründen, die allein der Sponsor zu verantworten (z.B. Insolvenz des Unternehmens) kann als unethisch bewertet werden. Dies gilt nicht nur in Hinsicht auf die Patienten und Patientinnen, die ihre Einwilligung gegeben haben, sondern auch in Hinsicht auf die prüfenden Ärzte und Ärztinnen. Die EK prüft daher die organisatorische und finanzielle Realisierbarkeit einer Studie (s. auch Item 3 und 4).

22 Meyer, FP. Klinische Studien: Gedanken zum vorzeitigen Abbruch. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101, Ausgabe 5, A-230 / B-199 / C-191

### 3. Definition von Abbruchkriterien durch den Antragsteller/die Antragstellerin

Unabhängig von der Frage, ob es realistischerweise erwartet werden kann, dass eine Studie abgebrochen werden muss, ist es wichtig, die Kriterien für diesen Abbruch im Studienantrag festzulegen. Durch diese Festlegung ist es möglich, die spezifischen, mit einer Studie verbundenen Risiken einzuschätzen und zu dokumentieren. Die Definition der Abbruchkriterien schließt an die Forderung an, eine Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes zu geben, etwa durch den Verweis auf bekannte Nebenwirkungen (s. Item 11), und bildet einen unverzichtbaren Bestandteil des Studiendesigns.

Des Weiteren sind diese Informationen auch für potenzielle Studienteilnehmer/innen von Interesse.

### 4. Betreuung nach dem Abbruch einer Studie/Weiterbehandlung

Insofern eine Studie an eine bestehende Therapie anknüpft oder eine solche nach sich zieht, ist es erforderlich, bereits bei ihrer Planung die personellen und institutionellen Bedingungen zu klären, unter denen eine solche Anknüpfung oder Weiterführung geschieht. Die Studie muss im Einklang mit dem allgemeinen therapeutischen Interesse Patientenwohl stehen. Nur eine Nachbeobachtung ermöglicht es, verzögert auftretende Nebenwirkungen der Behandlung zu registrieren.

## 3.3 BLOCK C: Studienteilnehmer/innen (Schutz/Sicherheit)

### 3.3.1 Item 20: Patienten-/Probanden-Information und -Einwilligungserklärung

- ▲ Art und Form der Einwilligung
- ▲ Beschreibung des Prozesses zur Erlangung der Einwilligung (wer klärt wen wie auf?)
- ▲ Vollständigkeit (rechtlich, inhaltlich)
- ▲ Richtigkeit, Umfang, Laienverständlichkeit
- ▲ Ausgewogenheit, Zurückhaltung
- ▲ Rechte/Pflichten aller Beteiligten angesprochen

#### Definition

**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.“ (GCP-Verordnung 2004)

**Zustimmung (assent):** Ausdruck der Bereitschaft an einer Studie teilzunehmen, besitzt nicht den Grad einer rechtskräftigen Einwilligung

**Deutsche Gesetze/Verordnungen****▲ GCP-Verordnung (12.08.2004)**

§ 7 (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.“

**▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (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.“

(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 ... (es folgen Erläuterungen zur Einsicht, Weitergabe, Aufbewahrung von Daten, vgl. hierzu Item 29 bis 31)

§ 40 (1) „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf ... nur durchgeführt werden, wenn und solange 3. die betroffene Person b) nach Absatz 2 Satz 1 aufgeklärt worden ist und schriftlich eingewilligt hat.“

**▲ Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 (1) „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 2. die Person ... ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nach dem sie ... 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 Auftragsgebers oder der zuständigen Behörde einverstanden ist.“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 20 „The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.“

§ 22 „In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliation of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.“

▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Council of Europe 25.01.2005)

Article 13 (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:“ es folgt eine Aufzählung von 8 in der Aufklärung anzusprechenden Einzelpunkten, z.B. „of the source of funding of the research project“.

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

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.“

4.8.10 „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“: es folgt eine detaillierte Auflistung von 20 Einzelpunkten, inkl. „e) the subject's responsibilities“.

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Ethical Conduct for Research Involving Humans** (Kanada 2003)

Article 2.1 (d) „In studies including randomization and blinding in clinical trials, neither the research subjects nor those responsible for their care know which treatment the subjects are receiving before the project commences. Such research is not regarded as a waiver or alteration of the requirements for consent, if subjects are informed of the probability of being randomly assigned to one arm of the study or another.“

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

3.2.3 Ethical considerations (2) „The medical ethics review committee (METC) should assess whether the written information to be made available to subjects is adequate and, taking the characteristics of the research population into account, readily comprehensible.“ (3) „The METC should ascertain whether the proposed arrangements for obtaining subjects' consent are consistent with the legal requirements.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Die meisten EKs bieten den Antragstellern Hilfestellung bei der Erstellung von Materialien zur Patienten-/Probanden-Aufklärung und -Einverständniserklärung an. So werden die Inhalte der Patienteninformation aufgelistet und/oder Textbausteine bzw. Mustervorlagen zur Verfügung gestellt.

Der AK Ethik-Kommissionen stellt eine Checkliste für die Probandeninformation zur Erlangung der Einwilligung in die wissenschaftliche Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben und der damit zusammenhängenden personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken zur Verfügung.

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Vorbemerkung**

Deutschland besitzt eine Tradition in der rechtlichen Verankerung der Zustimmungsregelung. Die 1931 erlassenen „Reichsrichtlinien zur Forschung am Menschen“ machten Forschungen von der Zustimmung der Studienteilnehmer/innen abhängig und verlangten eine sorgfältige Risikoabwägung des potenziellen Nutzens gegen Schaden (Reichsrundschreiben des Reichsministers des Inneren, 28. Februar 1931, Reichsgesundheitsblatt 6(55):174f). Diese Richtlinien gehen zurück auf einen Erlass der preußischen Regierung vom Dezember 1900 (Zentralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preußen 1901, 188f). Schon 1900 gab es besonders strenge Bestimmungen zum Schutz von minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Patienten und Patientinnen. Für alle Forschungen war jeweils die Klinikleitung verantwortlich.

**2. Die Definition der informierten Einwilligung**

- ▲ Tom L. Beauchamp/James F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, Fünfte Auflage, Oxford 2001, p. 79.

„Legal, regulatory, philosophical, medical, and psychological literatures tend to favor the following elements as the components of informed consent: (1) competence, (2) disclosure, (3) understanding, (4) voluntariness, and (5) consent. ... One gives an informed consent to an intervention if (and perhaps only if) one is competent to act, receives a thorough disclosure, comprehends the disclosure, acts voluntarily, and consents to the intervention.“

Kommentar:

Der Kerngedanke in der Konzeption der informierten Zustimmung ist, in ethischer Hinsicht, der Respekt vor der Entscheidungsfreiheit und Selbstbestimmung (Autonomie) von Personen. In juridischer Hinsicht ergibt sich daraus das Gebot, die Ausübung der Freiheitsrechte von Personen verfahrensmäßig zu garantieren. Allerdings umfasst die Konzeption nicht nur den Akt der Zustimmung bzw. Verweigerung. Es ergeht zugleich ein Anspruch an die Studienleitung, die Autonomie der Teilnehmer/innen zu fördern durch vollständige Offenlegung („disclosure“) sowie durch eine Erläuterung des Studienprojekts, die von den Betroffenen ohne medizinische Vorkenntnisse verstanden werden kann („understanding“). Die Konzeption der informierten Zustimmung beinhaltet also nicht nur die Rechte der Studienteilnehmer/innen, sondern auch die Pflichten der Studienleitung. Die „Offenlegung“ des Studienvorhabens hat dabei den zusätzlichen normativen Aspekt, jede Täuschung über die für Teilnehmer/innen relevanten Bedingungen der Studie zu vermeiden. Die Teilnehmer/innen sind nicht überhaupt über das Vorhaben zu informieren, sondern müssen alle Informationen erhalten, die für eine ethische Abwägung ihrer Teilnahme relevant sind, etwa im Hinblick auf mögliche Interessenskonflikte (s. Item 6).

Schließlich muss die Aufklärung verfahrensmäßig vom Akt der Einwilligung unterschieden werden, da nur so die Freiwilligkeit („voluntariness“) der Entscheidung gewährleistet ist. Dies geschieht durch die Verwendung zweier getrennter Formblätter sowie durch einen zeitlichen Abstand zwischen Aufklärung und Entscheidung. Den Studienteilneh-

mern und -teilnehmerinnen muss bewusst sein, dass sie in der Tat eine Entscheidung treffen können und keineswegs nur eine Unterschrift zur Bestätigung eines Informationsgesprächs leisten sollen. Aus diesem Grund muss auch deutlich vermerkt werden, dass die Teilnahme jederzeit widerrufen werden kann und in ihrer Geltung an die autonome Entscheidung der teilnehmenden Person gebunden bleibt.

### 3. Probleme im Verständnis der informierten Einwilligung

„Throughout the early history of concern about research subjects, consent requirements appeared primarily as a way to minimize the potential for harm. ... However, since the mid-1970's, the primary justification advanced for requirements of informed consent has been to protect autonomous choice. ... Historically, we can claim little beyond the fact that a general, inchoate societal demand has emerged for the protection of patient's and subject's rights, particularly their autonomy rights.“<sup>23</sup>

„Ich denke nicht, dass die informierte Einwilligung einer 21.-Jahrhundert-Variante von Autonomie des Patienten dient. ... Wenn man krank ist, denkt man nicht so sehr an seine Autonomie ... Die Pflicht derjenigen, die ihn [den Kranken] behandeln, ist doch, den Patienten, der schwach und verletzlich ist, weder zu zwingen noch zu täuschen. Für diese beiden Ziele ist die informierte Einwilligung ziemlich nützlich; mehr ist es aber nicht. ... Es ist sehr wichtig, dass man sich immer bewusst ist, dass die informierte Zustimmung zwar eine nötige, aber keineswegs eine hinreichende Legitimation eines Eingriffs darstellt.“<sup>24</sup>

#### Kommentar:

Das Konzept der informierten Zustimmung kann in verschiedenen, sich zum Teil widersprechenden Hinsichten erläutert werden. Auf der einen Seite liegt ihr, wie gesehen, ein starker normativer Gehalt zugrunde, der sowohl die Rechte der Patienten und Patientinnen als auch die Pflichten der Studienleitung bestimmt. Auf der anderen Seite ergeben sich jedoch zahlreiche praktische Probleme, die diesen normativen Gehalt als eine kontrafaktische, d.h. idealtypische Annahme erscheinen lassen. So lässt sich fragen, ob ein zureichendes Verständnis des Patienten/der Patientin angesichts der Komplexität medizinischer Sachverhalte überhaupt möglich ist und ob die therapeutische Ausnahmesituation, in der er/sie sich befindet, eine objektive und rein freiwillige Entscheidung, etwa einem behandelnden Arzt/einer Ärztin gegenüber, als denkbar erscheinen lässt. Aus dieser Perspektive muss in der Tat der Schluss gezogen werden, dass es sich bei der Konzeption der informierten Zustimmung nur um eine notwendige, keineswegs jedoch um eine hinreichende Bedingung für die ethische Legitimität einer Studie handelt. Die Fürsorgepflicht des behandelnden Arztes/der Ärztin bleibt in jedem Fall bestehen.

Dennoch darf dieser Zwiespalt zwischen den idealtypischen Unterstellungen und der medizinischen Praxis keineswegs zur Skepsis gegenüber der Gesamtkonzeption führen. Die informierte Zustimmung ist in jedem Fall von faktischer Bedeutung, da sie eine Rechtsinstitution im Umgang mit Patienten und Patientinnen darstellt. Unabhängig von allen ethischen Grundlagenfragen ist daher ihr pragmatischer Nutzen unübersehbar: Sie führt zur Einbeziehung der Patienten und Patientinnen als aktiv Mitwirkende, zur Schaffung transparenter Verfahrensweisen und zur Überbrückung der Kluft zwischen Spezialis-

<sup>23</sup> Beauchamp TL & Childress JF. Principles of Biomedical Ethics, Fünfte Auflage, Oxford 2001, p. 77

<sup>24</sup> Nationaler Ethikrat, Forum Bioethik, 17.12.2003, Wortprotokoll. Onora O'Neill, Behind the Ritual of Informed Consent



ten und betroffenen Bürgern und Bürgerinnen. Auf diese Weise entspricht sie den unveräußerbaren Bürgerrechten, die den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen als Mitgliedern eines demokratischen Rechtsstaates zuzuschreiben sind.

Aus diesem Grund ist es auch ein integraler Bestandteil des Genehmigungsverfahrens einer Studie, die zu verwendende Patienteninformation durch die EK prüfen zu lassen. Es ist zu belegen, dass Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen in angemessener Weise informiert werden.

### 3.3.2 Item 21: Einwilligungsfähigkeit

- ▲ Prüfung der Einwilligungsfähigkeit: Verfahren
- ▲ rechtliche Kriterien zum Einschluss Nichteinwilligungsfähiger erfüllt (vgl. AMG, MPG, Betreuungsgesetz)
- ▲ Begründung für die Einbeziehung von gesunden bzw. kranken Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen

#### Definition

**Einwilligungsfähigkeit:** ist ein rechtlicher Begriff, der die Fähigkeit eines Betroffenen beschreibt, in die Verletzung eines ihm zuzurechnenden Rechtsguts einzuwilligen. Nach der Rechtssprechung des Bundesgerichtshofs erfüllt der ärztliche Heileingriff in aller Regel den Tatbestand einer Körperverletzung. Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin ist dennoch nicht strafbar, wenn er durch die Patienteneinwilligung gerechtfertigt ist. Einwilligungsfähig ist aber nur, wer Art, Bedeutung und Tragweite (Risiken) der ärztlichen Maßnahme erfassen kann. Dabei kommt es nicht im eigentlichen Sinne auf die Geschäftsfähigkeit des Patienten/der Patientin an, sondern auf seine/ihre Fähigkeit, die Komplexität des Eingriffs konkret zu erfassen. Diese Fähigkeit kann je nach der Art des Eingriffs und der Verfassung des Patienten/der Patientin auch bei dem/der Geschäftsunfähigen gegeben sein oder bei dem/der Geschäftsfähigen fehlen.

Das BGB unterscheidet 3 Stufen der Geschäftsfähigkeit: Volle Geschäftsfähigkeit, beschränkte Geschäftsfähigkeit und Geschäftsunfähigkeit.

**Geschäftsunfähig** sind Minderjährige unter 7 Jahren sowie Personen, die sich in einem Zustand krankhafter Störung der Geistestätigkeit befinden, der die freie Willensbestimmung ausschließt und seiner Natur nach nicht nur vorübergehend ist. Willenserklärungen geschäftsunfähiger Personen sind nichtig, also rechtlich unwirksam. Die Regelung findet sich in § 104 BGB.

**Beschränkt geschäftsfähig** sind Personen zwischen 7 und 18 Jahren. Sie benötigen für Rechtsgeschäfte die Zustimmung der gesetzlichen Vertretung (Eltern oder Vormund). Ist für eine betreute Person ein Einwilligungsvorbehalt (§ 1903 BGB) angeordnet, so gelten für diesen Fall auch die Bestimmungen über die beschränkte Geschäftsfähigkeit (§§ 108–113 BGB).

**Einwilligungsvorbehalt:** Die betreute Person braucht zur Rechtswirksamkeit einer Willenserklärung, die in den Aufgabenkreis des Betreuers fällt, dessen Einwilligung. Dies entspricht der beschränkten Geschäftsfähigkeit (§§ 108–113 BGB), auf die der § 1903 BGB verweist.

Nach dem neuen Betreuungsrecht vom 01.01.1992 hat die Betreuerbestellung keinen Einfluss auf die Geschäftsfähigkeit der betreuten Person mehr.

**Deutsche Gesetze/Verordnungen****▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 (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.“

**▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (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 (4) Klinische Prüfung bei Minderjährigen:

„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. 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 (2) Klinische Prüfung bei einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet

1. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittel 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 Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein, (c) ... sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet und (d) ... darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.

§ 41 (3) 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.

1. „... Arzneimittel angezeigt, 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 mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein ... 2. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben, nachdem er entsprechend ... aufgeklärt worden ist. 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. 4. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden.“

▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 (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 (4) „Klinische Prüfung bei Minderjährigen: 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 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 ... 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 zu 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.“

**Internationale Regelwerke/Normen**

▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 24 „For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law ...“

§ 25 „When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.“

▲ **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.“

Guideline 15 – Research involving individuals who by reason of mental or behavioural disorders are not capable of giving adequately informed consent: „Before undertaking research ... the investigator must ensure that: such persons will not be subjects of research that might equally well be carried out on persons whose capacity to give adequately informed consent is not impaired; the purpose of the research is to obtain knowledge relevant to the particular health needs of persons with mental or behavioural disorders; the consent of each subject has been obtained to the extent of that person’s capabilities, and a prospective subject’s refusal to participate in research is always respected, unless, in exceptional circumstances, there is no reasonable medical alternative and local law permits overriding the objection; and in cases where prospective subjects lack capacity to consent, permission is obtained from a responsible family member or a legally authorized representative in accordance with applicable law.“

▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Council of Europe, 25.01.2005)

Article 14 (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.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children** (Großbritannien 2000)

„These guidelines based on six principles: (3) Research should only be done on children if comparable research on adults could not answer the same question (4) a research procedure which is not intended directly to benefit the child subject is not necessarily either unethical or illegal (6) Legally valid consent should be obtained from the child, parent or guardian as appropriate. When parental consent is obtained, the agreement of school age children who take part in research should also be requested by researchers.“

▲ **Ethical Conduct for Research Involving Humans** (Kanada 2003)

Section 2, E. Competence refers to the ability of prospective subjects to give informed consent in accord with their own fundamental values. It involves the ability to understand the information presented, to appreciate the potential consequences of a decision, and to provide free and informed consent. Competence to participate in research is not an all-or-nothing condition. ... The law on competence varies between jurisdictions. Researchers must comply with all applicable legislative requirements.“



▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

3.2.4.4 (a) Consent of a suitably qualified third party on behalf of minors and incapacitated adults: „... for a minor less than 12 years old, the written consent of the custodial parent(s) or legal curator is required; for a minor 12 years old and older written consent of both the minor and the custodial parent(s) or legal guardian is required; for a minor 12 years old and older not capable of reasonably assessing his/her interests in the matter, the written consent of the parent(s) or legal curator is required; for a legally incompetent adult, it is necessary to obtain written consent from the legal representative ...“: Appendix IIIB10 stellt „Guidelines on the assessment of legal competence“ vor.

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Bei Studien an Minderjährigen oder sonst nicht geschäftsfähigen Personen wird bspw. gefragt: „Warum kann die Studie nicht an Erwachsenen/voll Geschäftsfähigen durchgeführt werden? Sind Aufklärung und Einwilligung der gesetzlichen Vertreter gewährleistet? Sind zusätzliche Aufklärung und Einwilligung der Minderjährigen/nicht voll geschäftsfähigen Versuchsteilnehmer gewährleistet, die selbst in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite des Versuchs einzusehen und ihren Willen danach zu bestimmen?“

▲ **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung** (1997)<sup>25</sup>

„Personen, die ihren Willen noch nicht oder nicht mehr selbst äußern können, bedürfen eines besonderen Schutzes durch den Arzt und die Gesellschaft.“ Die Stellungnahme bietet eine ausführliche Diskussion der ethischen wie rechtlichen Probleme.

▲ **Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Forschung mit Minderjährigen** (2004)<sup>26</sup>

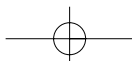
Ausführliche Diskussion des ethischen Rahmens der medizinischen Forschung mit Minderjährigen sowie der rechtlichen Situation in Deutschland. Es werden 10 Empfehlungen formuliert.

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

25 Stellungnahme der „Zentralen Ethik-Kommission“ bei der Bundesärztekammer zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung. Deutsches Ärzteblatt 1997, 94 (15): A-1011/B-841/C-786

26 Stellungnahme der „Zentralen Ethik-Kommission“ bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. Deutsches Ärzteblatt 2004, Ausgabe Juli, S. 329 ff



## **Ethisch-pragmatische Begründung**

### **1. Allgemeine ethische Bewertung**

Unabhängig von der Frage, ob man auch Nicht-Einwilligungsfähige in eine Studie einschließen soll oder nicht, ergibt sich das Problem, dass bereits die Feststellung der Nicht-Einwilligungsfähigkeit auf ethisch relevanten Annahmen basieren kann. So stellt sich etwa die Frage, ab welchem Grad man die möglichen Äußerungen einer Person als Ausdruck ihrer Autonomie anerkennen und berücksichtigen will. Es ist sowohl möglich, dass man einer Person eine zu große Einwilligungsfähigkeit zuschreibt (und daraus etwa Rückschlüsse auf seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zieht), als auch, dass man ihr eine zu geringe Fähigkeit zuerkennt (und daher ihre mögliche Ablehnung der Studie nicht als relevant erachten will). Dieser Punkt steht mit der unter 2. zitierten Forderung des AMG in Verbindung, auch jede „sonstige Weise“, in der eine Ablehnung der Teilnahme „zum Ausdruck gebracht“ wird, zu beachten. Aus ethischer Perspektive kann diese Forderung von der Einschränkung auf den Umgang mit Minderjährigen entbunden und auf alle Fälle der Nicht-Einwilligungsfähigkeit bezogen werden. Für die Begutachtung der Studie ergibt sich daraus die Forderung, dass detailliert beschrieben werden muss, unter welchen Bedingungen und nach welchen Kriterien die Prüfung der Einwilligungsfähigkeit im Einzelfall erfolgt.

#### **▲ Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, Stellungnahme: Forschung mit Minderjährigen**

„Forschungsvorhaben, die nicht dem Nutzen des minderjährigen Patienten oder Probanden dienen, sind nicht grundsätzlich unethisch. Dafür gelten jedoch besonders strenge Schutzkriterien (Nutzen/Risikoabwägung innerhalb bestimmter Grenzen).“

#### Kommentar:

Die Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen macht, also auch im Umgang mit adulten Patienten, den Fall einer verschärften Einzelfallprüfung erforderlich. Eine solche Forschung legitimiert sich rechtlich durch die Notwendigkeit, gerade an dieser Personen-Gruppe zu forschen sowie durch die realistische Annahme eines mit ihr verbundenen Nutzens (differenziert nach Eigen-, Gruppen- oder Fremdnutzen, s. hierzu Item 15). Diese Notwendigkeit sowie dieser Nutzen verlangen einen besonderen Nachweis, welcher der EK in entsprechender Form dokumentiert werden muss. Die von der Zentralen Ethikkommission genannten „Grenzen“ beziehen sich darauf, dass die Risikoabwägung in der Regel nur von minimalen Risiken (Definition s. Item 15) ausgehen sollte. Niedrige Risiken können im Einzelfall angebracht sein.

### **2. Psychologische Sensibilisierung**

#### **▲ AMG, § 40 (4)**

„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.“

#### Kommentar:

Der Umgang mit Minderjährigen, aber auch mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, die zumindest teilweise bei Bewusstsein sind, stellt erhöhte Anforderungen an die psychologische Sensibilität des Prüfpersonals. Es ist daher erforderlich, schon im Antrag eine Einschätzung des psychologischen Gesamtbefindens der Patienten und Patientinnen abzugeben bzw. eine Einschätzung der zu erwartenden Reaktionen auf eine Intervention.

### 3. Das Kriterium der Nicht-Einwilligungsfähigkeit

- ▲ Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, Stellungnahme: Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der Forschung

„Die Nicht-Einwilligungsfähigkeit ist weder eine allgemeine noch eine dauerhafte persönliche Eigenschaft. Sie kann vielmehr nur in Bezug auf einen konkreten Sachverhalt festgestellt werden.“

#### Kommentar:

Das Verfahren zur Prüfung der Nicht-Einwilligungsfähigkeit muss im Antrag detailliert dargestellt werden. Nicht nur lässt sich kein allgemeines Kriterium für das Fehlen der Einwilligungsfähigkeit nennen, in das Prüfverfahren fließen auch unweigerlich handlungsrelevante Annahmen ein (etwa wenn man fragt, wie man mit einem Patienten/einer Patientin „umgehen kann“ usw.). Die Prüfung ist daher in ethischer Hinsicht nicht neutral und muss unter der Anwendung expliziter Kriterien geschehen.

### 3.3.3 Item 22: Studienteilnehmer/innen in spezifischen Situationen

- ▲ Besondere Vulnerabilität (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis)
- ▲ Begründung für Einschluss

#### **Definition**

**Vulnerable Person:** „Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention.

Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.“ (nach ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice)

**Specific situations:** das Additional protocol to the Convention on Human Rights (30.06.2004) benennt im 6. Kapitel die folgenden spezifischen Situationen: pregnancy or breastfeeding, emergency clinical situations, deprivation of liberty.

#### **Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- ▲ **GCP-Verordnung** (09.08.2004)

§ 7 (3) „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen ... 4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen.“

- ▲ **Arzneimittelgesetz** (August 2004)

§ 40 (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.“



▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 (1) „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn 3. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist.“

**Internationale Regelwerke/Normen**

▲ **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.“

▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 23 „When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.“

▲ **Additional protocol to the Convention on Human (Rights Steering Committee on Bioethics, 30.06.2004)**

Article 12 „The ethics committee must be satisfied that no undue influence ... will be exerted on persons to participate in research. In this respect, particular attention must be given to vulnerable or dependent persons.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Ethical Conduct for Research Involving Humans (Kanada 2003)**

Article 2.2 „Free and informed consent must be voluntarily given, without manipulation, undue influence or coercion.“ ... „Voluntariness is especially relevant in research involving restricted or dependent subjects ... The influence of power relationships on voluntary choice should be judged according to the particular context of prospective subjects. For example the voluntariness of prisoners, members of organizations with authoritarian structures (military, police, some religious groups or street gangs), or of employees or students may be restricted because their institutional context implies undue pressure.“

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande 2002)**

3.2.4.6 „Section 5 of the Medical research Involving Human Subjects Act (WMO) prohibits research involving subjects whose ability to decide freely whether to participate in the research may reasonably be assumed to be significantly compromised by their legal or practical relationship with the party directing or performing the research or with the party recruiting subjects unless it is ‚group related‘ (= can not be conducted without the participation of subjects belonging to the group in question) and/or ‚therapeutic‘ (= research can be of direct benefit to the subject).“



**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Zur Forschung mit Minderjährigen liegt eine Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission vor, die den ethischen wie rechtlichen Rahmen der medizinischen Forschung mit Minderjährigen detailliert diskutiert (s. Item 21, Deutsche Ethik-Kommissionen).

**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 kann helfen das Auftreten von Biases zu reduzieren (vgl. ethisch-pragmatische Begründung 3. Objektivität im Umgang mit vulnerablen Gruppen).

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Zulässigkeit der Forschung an Patienten in bestimmten Situationen****▲ Forschung mit Minderjährigen. Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission (28.04.2004)**

„Forschungen mit Minderjährigen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann.“

Kommentar:

Die Forschung mit vulnerablen Gruppen ist nicht per se unethisch. Vielmehr ist sie dann legitim, wenn gezeigt werden kann, dass die von ihr erwarteten Erkenntnisse nur unter Einbeziehung einer solchen Gruppe erlangt werden können. Was nach der zitierten Stellungnahme für den Umgang mit Minderjährigen gilt, kann daher auch auf andere Gruppen ausgedehnt werden. In jedem Sinn stellt die Forschung an vulnerablen Gruppen jedoch den Fall einer verschärften Einzelfallprüfung dar und bedarf einer besonderen Legitimierung.

**2. Feststellung von Vulnerabilität**

Unabhängig von der besonderen Anforderung an den Nachweis der Notwendigkeit für eine Studie mit Personen in spezifischen Situationen ergibt sich das Problem der Feststellung von Vulnerabilität. Da es sich bei dieser Eigenschaft um eine situationsabhängige Größe handelt, lässt sich kein allgemeines Kriterium für sie anführen. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass eine bestimmte Gruppe von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen nachträglich als vulnerabel einzustufen ist. Der Studienantrag muss daher genau angeben

- ▲ ob die vorgesehenen Studienteilnehmer/innen eine vulnerable Gruppe bilden könnten
- ▲ worin ihre mögliche Vulnerabilität besteht
- ▲ welchen Einfluss die Vulnerabilität auf die Entscheidung zur Teilnahme an einer Studie haben könnte

Vor allem aus dem letztgenannten Punkt wird deutlich, dass die Einstufung von Vulnerabilität ihrerseits ein ethisches Problem bedeutet, da sie selbst auf ethisch relevanten Annahmen, etwa hinsichtlich der Schutzbedürftigkeit von Personen, beruht (s. auch Item 21). Sie muss daher im Antrag in detaillierter und ausführlicher Weise vorgenommen und begründet werden.

### 3. Zustimmungsverfahren bei vulnerablen Gruppen

#### ▲ World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)

§ 23 „When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.“

#### Kommentar:

Die Zustimmung einer vulnerablen Person sollte durch einen unbeteiligten Arzt bzw. eine unbeteiligte Ärztin eingeholt werden, dem/der gegenüber die Person sich frei fühlen kann. Der 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 Item 20). Das ohnehin asymmetrische Verhältnis zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin verstärkt sich im Fall von vulnerablen Gruppen. Antragsteller können sich daher nicht darauf berufen, dass sie den Probanden/die Probandin um Zustimmung ersucht haben, da sie auf diese Weise nicht gewährleisten können, deren Autonomie in genügender Weise Rechnung getragen zu haben.

Allerdings gilt das Gebot, einen unbeteiligten Arzt bzw. eine Ärztin hinzuziehen, nicht in jeder Hinsicht, da sich bei bestimmten Krankheiten, etwa bei psychischen Krankheitsbildern, ein besonderes Vertrauensverhältnis zwischen dem behandelnden Arzt/der Ärztin und Patienten/Patientin herausbilden kann. In diesem Fall hat die Durchführung der Studie in enger Anbindung an die bestehende Arzt-Patient-Beziehung zu erfolgen.

### 4. Objektivität im Umgang mit vulnerablen Gruppen

Unabhängig von der Frage, wie die Zustimmung des Probanden/der Probandin erfragt werden soll, ergibt sich durch den Umgang mit vulnerablen Gruppen eine Gefährdung für die Durchführung der Studie im Ganzen. Die Tatsache, dass eine Gruppe abhängiger Personen nicht in derselben Weise auf ein Studienverfahren reagieren könnte wie eine Gruppe nicht-abhängiger, beeinflusst möglicherweise die Objektivität der Studienergebnisse, etwa indem Nebenwirkungen verschwiegen werden oder der Proband/die Probandin Antworten gibt, von denen er/sie vermutet, dass sie erwartet werden. Es ergibt sich also eine vergleichbare Gefährdung der wissenschaftlichen Integrität wie im Fall von Interessenskonflikten (s. Item 6). Daher sind geeignete, personelle oder methodische Verfahren anzugeben, in denen die Objektivität der Untersuchung über die Erfragung der Zustimmung hinaus gewährleistet werden kann.

### 3.3.4 Item 23: Versicherung/Schadensersatz

- ▲ Probanden/Patientenversicherung
- ▲ Wegeunfallversicherung
- ▲ Versicherungsschutz ausreichend?
- ▲ Verweis auf Rechte, Pflichten der Versicherten

#### Definition

entfällt

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 (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.“
- ▲ **Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (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 (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.“
- ▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 (1) „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf ... 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. (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.“

### Internationale Regelwerke/Normen

#### ▲ 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 (Steering Committee on Bioethics, 30.06.2004)

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.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Governance arrangements for NHS Research Ethics Committees (Großbritannien 2001)

„Before giving a favourable opinion the Research Ethics Committee should be adequately reassured about ... 9.15 care and protection of research participants (I) whether there is a provision in proportion to the risk for compensation/treatment in the case of injury/disability/death of a research participant attributable to participation in research; the insurance and indemnity arrangements.“

#### ▲ 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.“

### Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)

#### ▲ AK Medizinischer Ethik-Kommissionen

„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 die Studienteilnehmer/innen verbunden, soll die EK in ihrem Votum den Abschluss einer Probandenversicherung empfehlen, die auch verschuldensunabhängig für Schäden eintritt.“ (Beschluss der 21. Jahrestagung am 22.11.2003 in Münster)

Empfehlung einer Wegeunfallversicherung: „Bei Vorhaben mit studienbedingten Fahrten der Patienten/Probanden zum Studienort empfiehlt der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen unabhängig von dem Erfordernis einer Probandenversicherung den Abschluss einer Unfallversicherung“ (21. Jahrestagung, Bericht der Arbeitsgruppe Versicherungsfragen).



Wenn auch von manchen Vertretern der Versicherungswirtschaft die Sinnhaftigkeit in der praktischen Auswirkung beim Schadensfall bezweifelt wird, so ist eine Wegeunfallversicherung zumindest für Studien an Probanden und Probandinnen, die keine ausreichende Aufwandsentschädigung erhalten, zu erwägen.

#### **Erkenntnislogische Begründung** entfällt

#### **Ethisch-pragmatische Begründung**

Die Versicherungspflicht begründet sich ethisch durch das Prinzip der Schadensvermeidung. Insofern die Versicherung gesetzlich vorgeschrieben ist, gehört es zu den Aufgaben der EK, den Antragsteller/die Antragstellerin über diese Vorschrift zu informieren, bzw. ihre Einhaltung zu überprüfen. Bei Studien, die nicht unter das AMG oder MPG fallen und daher keiner gesetzlichen Versicherungspflicht unterliegen, kann die EK im Interesse der Studienteilnehmer/innen den Abschluss einer Versicherung empfehlen.

Das zusätzliche Gebot einer Wegeversicherung begründet sich durch den Umstand, dass der Weg zum Studienort gegebenenfalls als einer der notwendigen Schritte zur Durchführung der Studie angesehen werden muss. Es obliegt daher der Studienleitung, auch für diesen Schritt Verantwortung zu übernehmen und die Studienteilnehmer/innen gegen möglichen Schaden abzusichern. Zwar ließe sich einwenden, dass diese freiwillig an der Studie teilnehmen und sich daher freiwillig dazu bereit erklärt haben, den Weg zum Studienort zurückzulegen. Dennoch kann sich ihre Einwilligung nur auf die Teilnahme als solche beziehen. Keineswegs darf angenommen werden, dass sie auch dazu eingewilligt hätten, die mit der Studie verbundenen Risiken in persönlicher Verantwortung zu übernehmen.

Der Versicherungsschutz kann für die versicherten Studienteilnehmer/innen zugleich bedeuten, dass sie während der Durchführung der Studie bestimmte Regeln oder Pflichten einzuhalten haben (etwa Arztbesuche zu bestimmten Zeiten). Verletzen sie diese Regeln, so kann dies ggfs. den Verlust des Versicherungsschutzes nach sich ziehen. Auf diese Möglichkeit ist in der Patienteninformation gesondert hinzuweisen. Es ist die Pflicht des Antragstellers/der Antragstellerin, die Studienteilnehmer/innen auf die Bedingungen des für sie bestehenden Versicherungsschutzes hinzuweisen. Eine unzureichende Information darf aus ethischen Gründen nicht zulasten der Versicherten ausgelegt werden.

### 3.3.5 Item 24: Finanzielle Regelungen

- ▲ Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für Studienteilnehmer/innen: notwendig/angemessen?
- ▲ Aufwandsentschädigung, Honorar für Untersucher/in angemessen, offengelegt?

#### Definition

Die **Aufwandsentschädigung** stellt die Deckung der Mittel dar, die für die Erbringung einer Leistung notwendig sind. Die Aufwandsentschädigung wird von dem Leistungsnahmer an den Leistungsgeber transferiert.

Ein **Honorar** die Vergütung freiberuflicher Leistungen, beispielsweise von Künstlern, Anwälten, Ärzten und Architekten. ([www.netlexikon.de](http://www.netlexikon.de))

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung** (09.08.2004)
  - § 7 (3) „Der zuständigen Ethik-Kommission sind ferner vorzulegen die: ... 14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffenen Vereinbarungen.“
- ▲ **Arzneimittelgesetz** (August 2004)
  - § 40 (4) „klinische Prüfung bei Minderjährigen: ... 5. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden.“
  - § 41 (3) klinische Prüfung bei einer nichteinwilligungsfähigen, volljährigen Person: 4. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden.“

#### Internationale Regelwerke/Normen

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

Guideline 7: „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.“
- ▲ **Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical Research** (WHO 2000)
  - 6.2 „Elements of the review: The following should be considered, as applicable: 6.2.3.10 the rewards and compensations for research participants (including money, services, and/or gifts);“



### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)

NS 1.10 „Human Research Ethics Committees need to assess whether there are any inducements offered to potential participants that would limit the voluntariness of their choice to participate or to refuse to do so. Any payment to participants should not be so great as to constitute an inducement to take part in the project.“

#### ▲ Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande, 2002)

3.2.3 (4) „The Medical ethics review committee should assess whether any expenses or gifts to be paid or given to subjects are liable to unduly influence their willingness to participate in the research.“

#### ▲ Governance arrangements for NHS Research Ethics Committees (Großbritannien 2001)

„Before giving a favourable opinion, the Research Ethic Committee should be adequately reassured about ... 9.15 Care and protection of research participants: m. the nature and size of any grants, payments or other reward to be made to any researchers or research hosts.“

### Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)

In den Checklisten der EKs wird nach finanziellen Vergütungen für die Studienteilnehmer/innen gefragt, z.B. wird darauf hingewiesen, dass in der Patienten-/Probandeninformation „finanzielle Belastungen bzw. Zuwendungen bei Studienteilnahme“ erörtert werden sollten oder es werden „Angaben über finanzielle Zuwendungen des Sponsors pro rekrutiertem Patienten“ und „über Zuwendungen des Sponsors an den einzelnen Patienten“ erbeten.

### 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.

### Ethisch-pragmatische Begründung

#### ▲ Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research (Council of Europe, 30. Juni 2004)

Art. 12 Undue Influence: „The ethic committee must be satisfied that no undue influence, including that of a financial nature, will be exerted on persons to participate in research.“

#### Kommentar:

Finanzielle Zuwendungen an die Studienteilnehmer/innen sind nicht generell unethisch. Im Fall von Aufwandsentschädigungen können sie ein notwendiges Mittel für die Teilnehmer-Rekrutierung sein. Sie dürfen jedoch nicht so hoch angesetzt werden, dass sich daraus ein Einfluss auf die freie Entscheidung der Teilnehmer/innen erwarten lässt. Bei dieser Frage geht es nicht nur darum, dass eine Person dazu veranlasst werden könnte, an einer Studie teilzunehmen, die sie sonst vielleicht abgelehnt hätte. Vielmehr betrifft sie

das gesamte Verhalten des Teilnehmers/der Teilnehmerin während einer Studie, etwa angesichts der Möglichkeit von Nebenwirkungen. Studienteilnehmer/innen könnten nicht nur überhaupt in ihrer autonomen Entscheidung beeinflusst werden, sondern auch in ihrer Bereitschaft, ein mögliches Risiko auf sich zu nehmen. (vgl. auch Item 22).

▲ **GCP-Verordnung (2004)**

§ 7 (3) „Der zuständigen Ethik-Kommission sind ferner vorzulegen die: ... 14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffenen Vereinbarungen.“

Kommentar:

Die Offenlegung der Zuwendungen an die Studienteilnehmer/innen, aber auch an die Prüfer/innen wird inzwischen durch eine Verordnung gefordert. Aus ethisch-pragmatischer Sicht ergibt sich die Pflicht zur Offenlegung aus der Prüfaufgabe der EK. Sie bedarf genauer und verbindlicher Auskünfte über etwaige Zahlungen, wenn sie deren Legitimität prüfen soll. Eine nicht-spezifizierte Pauschalerklärung hinsichtlich der Zuwendungen kann diesbezüglich nicht genügen.

### 3.3.6 Item 25: Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung

- ▲ Interferenz der Intervention mit Standardversorgung, mit Arzt-Patient-Beziehung
- ▲ Spezielle Vorkehrungen notwendig, gesichert?
- ▲ Beschwerdeverfahren (complaints procedure)
- ▲ Zentrale Kontaktstelle eingerichtet
- ▲ Fürsorgepflicht (ancillary care)
- ▲ Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende

#### Definition

**Psychosoziale Unterstützung:** Betreuungsangebote für die Studienteilnehmer/innen, die sowohl die Vermittlung von Informationen und Ratschlägen, als auch die 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.“<sup>27</sup>

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 (2) „Dem Antrag an die Ethik-Kommission ... müssen die folgenden Angaben und Unterlagen beigelegt werden: 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung.“

▲ **Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (1) „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf ..nur durchgeführt werden, wenn und solange ... 9. für die medizinische Versorgung der betroffenen Person ein Arzt ... verantwortlich ist.“

27 Belsky L & Richardson HS. Medical researchers’ ancillary care responsibilities. BMJ 2004, 328: 1494



### Internationale Regelwerke/Normen

#### ▲ World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)

§ 28 „The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.“

§ 31 „The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.“

#### ▲ Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe, 25.01.2005)

Article 21 „Minimisation of risk and burden: 2. Research may only be carried out under the supervision of a clinical professional who possesses the necessary qualifications and experience.“

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.“

#### ▲ Richtlinie 2001/20/E des Europäischen Parlamentes (2001)

Artikel 3 (3) „Für die medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf denselben ist ein angemessen qualifizierter Arzt ... verantwortlich.“

Artikel 3 (4) „Dem Prüfungsteilnehmer steht eine Kontaktstelle zur Verfügung, bei der er weitere Informationen einholen kann.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Governance arrangements for NHS Research Ethics Committees (Großbritannien 2001)

„Before giving a favourable opinion, the Research Ethic Committee should be adequately reassured about ... 9.15 Care and protection of research participants: d.) the health and social care to be provided to research participants during and after the course of the research; e.) the adequacy of health and social supervision and psychosocial support for the research participants.“

#### ▲ Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande 2002)

3.2.3 (5) „The Medical Ethics Review Committee is also expected to consider the quality of the care that subjects will receive in the context of the research. For example has adequate provision been made for the medical and psychosocial support of subjects during and following the research?“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Informationen über „Nachbehandlung, evtl. Fortführung der Therapie nach Studienende“ werden erbeten bzw. wird im Falle einer Arzneimittelprüfung erfragt: „Von wem wird der Versuchsteilnehmer vor, während und nach der Studie ärztlich betreut? (Abstimmung mit dem Hausarzt? Kontrolle anderer Medikationen? Kontrolle des Blutspiegels usw.)“.

**Erkenntnislogische Begründung**

Eine besondere Betreuung von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen muss als möglicher Confounder betrachtet werden, d.h. sie kann als „Störgröße“ das Ergebnis der Studie beeinflussen, indem sie mit den interessierenden Ergebnisparametern assoziiert ist. Es ist daher wichtig, die geplante Betreuung explizit zu beschreiben.

**Ethisch-pragmatische Begründung****1) Arzt-Patient-Beziehung**

Die ausreichende medizinische Versorgung der Studienteilnehmer/innen während und ggfs. auch nach der Studie folgt dem Gebot der Schadensvermeidung. Dies gilt auch für die Aufrechterhaltung der erforderlichen Standardversorgung (vgl. Item 16). Um die medizinische Versorgung für die Teilnehmer/innen zu erleichtern, empfiehlt es sich, sie im Rahmen der bestehenden Arzt-Patient-Beziehungen, also etwa in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt/der Hausärztin, durchzuführen. Sollte dies nicht möglich sein, so ist zu gewährleisten, dass die Studienteilnehmer/innen keine zusätzlichen Belastungen, etwa durch lange Wartezeiten im Krankenhaus, auf sich nehmen müssen. Was die Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten und Ärztinnen betrifft, so sind in dem Studienantrag die genauen Vorkehrungen anzugeben, unter denen sie erfolgen soll. Die Weitergabe der notwendigen Informationen an andere Ärzte und Ärztinnen darf nicht den Studienteilnehmer/innen überlassen werden, da sie von ihnen nicht in medizinisch angemessener Weise ausgeführt werden können. Ebenso ist sicherzustellen, dass die Teilnehmer/innen alle für sie erforderlichen Informationen über die Durchführung der ärztlichen Kontrollen tatsächlich erhalten. So muss dem Studienantrag entnommen werden können, wann, wie und durch wen die Studienteilnehmer/innen über die Notwendigkeit eines zusätzlichen Arztbesuchs informiert werden sollen.

**2) Kontaktstelle**

Da nicht abzusehen ist, zu welchem Zeitpunkt sich Fragen oder Schwierigkeiten für Studienteilnehmer/innen ergeben, ist es wichtig, dass sie auch außerhalb der Zeiten, in denen sie in direkten Kontakt mit den Prüfarzten treten, Ansprechpartner/innen finden. Es entspricht sowohl der Autonomie als auch dem Schutzbedürfnis der Studienteilnehmer/innen, 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 gebräuchlicher Zeiten dauerhaft erreichbar ist.

### 3.3.7 Item 26: Körper(Bio)materialien, Genetische Tests/Untersuchungen

- ▲ Informationsgehalt der Marker
- ▲ Angemessene Information der Studienteilnehmer/innen

#### Definition

**Körpermaterialien:** 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)“ (aus der Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien, s.u.)

**Genetische Untersuchung:** „die Vornahme einer genetischen Analyse in Verbindung mit der Beurteilung des Analyseergebnisses im Hinblick auf den Untersuchungszweck“.

**Genetische Analyse:** „Feststellung bestimmter genetischer Eigenschaften unter Verwendung genetischer Untersuchungsmittel.“ Es wird unterschieden zwischen genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (z.B. zur Diagnose oder Prädiktion genetischer Eigenschaften), zu Zwecken der Lebensplanung, zur Klärung der Abstammung, zu Zwecken wissenschaftlicher Forschung sowie im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben. (Entwurf des Gendiagnostikgesetzes, Stand 15.10.2004).

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

Derzeit wird der Entwurf eines „Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) in den politischen Gremien beraten, das den Umgang mit der Gendiagnostik ausdrücklich regelt und Missbrauch zu verhindern versucht.<sup>28, 29</sup>

#### Internationale Regelwerke/Normen

##### ▲ International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO 16.10.2003)

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.“

28 Richter-Kuhlmann EA. Gentestgesetz: Stecken geblieben. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101, Ausgabe 11 vom 12.03.2004, Seite A-669 / B-557 / C-545

29 Richter-Kuhlmann EA. Gendiagnostikgesetz: Genbuden sollen nur als Horrorszenario existieren. Deutsches Ärzteblatt 2004, 101, Ausgabe 49 vom 03.12.2004, Seite A-3305

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Ethical Conduct for Research Involving Humans (Kanada 2003)

Section 8 „Human Genetic Research: This section reviews some of the major unique ethical issues presented by genetic research involving human subjects“. Es werden in 7 Artikeln Anforderungen an genetische Forschung formuliert:

z.B. 8.6 Banking of Genetic Material: „Though the banking of genetic material is expected to yield benefits, it may also pose potential harms to individuals, their families and the groups to which they may belong. Accordingly, researchers who propose research involving the banking of genetic material have a duty to satisfy the Research Ethics Board and prospective research subjects that they have addressed the associated ethical issues, including confidentiality, privacy, storage, use of the data and results, withdrawal by the subject, and future contact of subjects, families and groups.“

#### ▲ Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)

Enthält ein eigenes Kapitel zu Human Genetic Research (Kap. 16) mit folgenden Unterpunkten: Social significance and consequences of genetic research/Privacy and confidentiality/Consent/Where the requirement for consent could be waived/Genetic counselling

z.B. 16.1 „Researchers should consider the social and cultural significance of their research , particularly in the areas of complex socially significant characteristics and the genetics characteristics of collectivities (for example studies of the genetic basis of intelligence, personality, sexuality or the genetic differences between population groups.). Human Research Ethics Committees should satisfy themselves that no contestable or dubious ethical values are assumed by the research protocol.“

16.3 „Researchers must ensure the confidentiality and privacy of stored genetic information or research results relating to identified or potentially identifiable participants.“

### Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)

#### ▲ AK Medizinischer Ethik-Kommissionen

Auf der Homepage ([www.ak-med-ethik-komm.de](http://www.ak-med-ethik-komm.de)) wird eine Mustereinwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben und personenbezogenen Daten angeboten. Zusätzlich steht eine Checkliste für die Probandeninformation zur Erlangung der Einwilligung in die wissenschaftliche Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben und personenbezogenen Daten zur Verfügung (Beschluss der 21. Jahrestagung am 22.11.2003 in Münster).

#### ▲ Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung (2003)<sup>30</sup>

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.“

<sup>30</sup> Die (Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien von Verstorbenen für Zwecke medizinischer Forschung, Deutsches Ärzteblatt, 2003, Ausgabe September, S. 431

Auf den Themenkreis „Information und Zustimmung“ beziehen sich z.B. Punkt 5 und 10 der Zusammenfassung:

„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.“

▲ **Stellungnahme des Nationalen Ethikrates „Biobanken für die Forschung“ (17.03.2004)**<sup>31</sup>

Als „Biobanken“ werden in der Stellungnahme Sammlungen von Proben menschlicher Körpersubstanzen verstanden, die mit personenbezogenen Daten und Informationen ihrer Spender verknüpft sind bzw. verknüpft werden können. Die Besonderheit der Biobanken besteht in ihrem Doppelcharakter von Proben- und Datensammlung. Die Stellungnahme diskutiert die wissenschaftliche Bedeutung von Biobanken, nennt Prinzipien und Grundlagen der Bewertung in Ethik und Recht und zieht Folgerungen für den Umgang mit Biobanken. Zum Thema „Reichweite der Nutzungserlaubnis“ wird darauf hingewiesen, dass „eine auf ein konkretes Forschungsvorhaben bezogene Zweckbindung“ problematisch sein kann. „Wenn vermieden werden soll, dass einmal angelegte Biobanken binnen kurzem entwertet werden, muss die Möglichkeit eingeräumt werden, dass Spender der Nutzung ihrer Proben und Daten für unbestimmte, erst in Zukunft zu definierende Forschungsprojekte zustimmen können.“ (2.1 Zweckbindung in der Nutzungserlaubnis). „... Auf das Recht, die Einwilligung zur Verwendung der Proben und Daten jederzeit zu widerrufen kann nicht verzichtet werden. ... es sollte möglich sein, mit den Spendern zu vereinbaren, dass Proben und Daten im Falle eines Widerrufs der Einwilligung lediglich anonymisiert und nicht vernichtet werden müssen.“ (6.1)

▲ **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.

(Text unter [www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2003/download/praediktive\\_genetische\\_diagnostik.pdf](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2003/download/praediktive_genetische_diagnostik.pdf))

31 Text unter <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Einverständniserklärung bei der Verwendung von Körpermaterialien****▲ Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer zur (Weiter-)Verwendung menschlicher Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung (2003):**

„Zur rechtmäßigen Entnahme aus dem Körper ist grundsätzlich eine Einwilligung erforderlich. ... Angesichts des hohen Ranges, der dem Persönlichkeitsrecht zukommt, sollte auch die Aufbewahrung und sonstige Verwendung entnommenen Körpermaterials grundsätzlich nicht ohne Einwilligung des Betroffenen erfolgen. ... Die Nutzung der Körpermaterialien ist auf die Lösung jenes medizinischen Problems beschränkt, zu dessen Bearbeitung der Betroffene seine Einwilligung gab.“

**Kommentar:**

Die Verwendung von Körpermaterialien berührt die Persönlichkeitsrechte und damit die Autonomie der Studienteilnehmer/innen. Sie müssen daher über alle möglichen Verwendungsarten ihrer Gewebeprobe aufgeklärt werden, u.a. über die Dauer der Verwendung, die Art des Umgangs mit ihren Daten und über eine mögliche kommerzielle Nutzung. Dies unterstreicht auch die „Checkliste zur Probandeninformation zur Erlangung der Einwilligung in die wissenschaftliche Verwendung von Blut- und Gewebeproben und der damit zusammenhängenden personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken“ (AK Medizinischer Ethik-Kommissionen, 2003). Über die Reichweite der Einwilligung der Spender/innen herrscht gegenwärtig noch kein Konsens. Während die Zentrale Ethikkommission, wie hier zitiert, die Bindung der Einwilligung an einen bestimmten Forschungszweck betont, wird vom Nationalen Ethikrat, wie oben deutlich wurde, für die Einwilligung zu einer unbegrenzten Nutzung plädiert. In diesem Fall wird eine Pauschal-einwilligung des Spenders als legitim angesehen (s. die Regelungsvorschläge 5 und 6 in der angeführten Stellungnahme „Biobanken für die Forschung“).

**2. Genetische Daten****▲ World Medical Association Declaration on the Human Genome Project (1992):**

„One should respect the will of persons screened and their right to decide about their participation and about the use of the information obtained.“

**Kommentar:**

Der Umgang mit genetischen Daten unterliegt einer besonderen Sorgfaltspflicht. Dies gilt nicht nur für das Verbot einer Weitergabe der Daten an Dritte. Auch angesichts der untersuchten Personen ergeben sich im Einzelnen gewichtige ethische Probleme. Die Kommunikation der Ergebnisse einer genetischen Untersuchung kann schwere psychologische oder soziale Konsequenzen nach sich ziehen. Es ist daher angeraten, diese Kommunikation schon bei der Aufklärung der Teilnehmer/innen zu regeln. Ein Automatismus bei der Rückmeldung von Ergebnissen ist nicht legitim, vielmehr sollten Studienteilnehmer/innen die Möglichkeit besitzen, sich einer solchen Rückmeldung zu verweigern. Sollte dennoch eine Rückmeldung vorgesehen sein, so ist es geboten, diese nur von einem

geeigneten qualifizierten Arzt bzw. einer Ärztin durchführen zu lassen. Allerdings empfiehlt sich auch in diesem Fall eine indirekte Form der Information, in der Art, dass Teilnehmer/innen nur über die Möglichkeit eines bestimmten genetischen Befundes informiert werden (etwa indem ihnen mitgeteilt wird, dass in ihrer Studiengruppe bestimmte Resultate aufgetreten sind). Auf diese Weise bleibt es ihrer freien Entscheidung überlassen, ob sie sich einem persönlich relevanten Test unterziehen wollen oder nicht. Die in der Literatur diskutierte Frage, ob eine Pflicht besteht, nahe Verwandte zu warnen, kann vor diesem Hintergrund verneint werden.<sup>32</sup>

Zusammengefasst bedeutet dies: Die Zustimmung zur Teilnahme an einer Studie kann nicht zwingend mit der Zustimmung zur Durchführung eines personenbezogenen genetischen Tests gleichgesetzt werden. Vielmehr muss es den Studienteilnehmer/innen überlassen werden, ob sie eine solche Verbindung herstellen wollen oder nicht. Sie müssen daher ausdrücklich darüber informiert werden, dass die Studie Ergebnisse erbringen könnte, die von persönlicher Relevanz für sie sind. Die Möglichkeit, eine Rückmeldung der Ergebnisse abzulehnen, muss den Teilnehmer/innen eröffnet werden.

## 3.4 BLOCK D: Dokumentation/Auswertung/Berichterstattung

### 3.4.1 Item 27: Datenschutz

- ▲ Konzept spezifiziert
- ▲ Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung
- ▲ Vorkehrungen angemessen und ausreichend?
- ▲ Umgang mit personenbezogenen Daten
- ▲ Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten?

#### Definition

**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 bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können.“ (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz)

**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 Bundesdatenschutzgesetz)

**Personenbezogene Daten:** „... sind Einzelangaben über persönliche und sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person (Betroffener).“ (§ 3 (1) Bundesdatenschutzgesetz)

<sup>32</sup> Vgl. Deschênes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC. Human genetic research, DNA banking and consent: A question of form? *Clinical Genetics* 2001, 59: 221–239



**Deutsche Gesetze/Verordnungen****▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)**

§ 7 (2) „Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission ... müssen beigefügt werden ... 15. die Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten ... aufgeklärt werden.“

§ 7 (3) „Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen ... 15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes.“

**▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)**

§ 40 (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 weitergeleitet werden, d) im Falle unerwünschter Ereignisse des zu prüfenden Arzneimittels pseudonymisiert an den Sponsor und die zuständige Oberbehörde sowie von dieser an die Europäische Datenbank weitergegeben werden ...“

**▲ Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**

§ 20 (1) „Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 2. die Person ... 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.“

**▲ Bundesdatenschutzgesetz (2003)**

§ 3a „Gestaltung und Auswahl von Datenverarbeitungssystemen haben sich an dem Ziel zu orientieren, keine oder so wenig personenbezogene Daten wie möglich zu erheben, zu verarbeiten oder zu nutzen. Insbesondere ist von den Möglichkeiten der Anonymisierung und Pseudonymisierung Gebrauch zu machen ...“

**Internationale Regelwerke/Normen****▲ Richtlinie 95/46/EG zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (Europäisches Parlament 1995)**

Artikel 1 (1) „Die Mitgliedstaaten gewährleisten nach den Bestimmungen dieser Richtlinie den Schutz der Grundrechte und Grundfreiheiten und insbesondere den Schutz der Privatsphäre natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten.“

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 ...“





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

4.8.10 „... the written informed consent form ... 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.“

▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe, 25.01.2005)**

Article 25 Confidentiality 1. „Any information of a personal nature collected during biomedical research shall be considered as confidential and treated according to the rules relating to the protection of private life.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Datenschutz in Wissenschaft und Forschung (Metschke & Wellbrock 2002)<sup>33</sup>**

„4. Verarbeitung personenbezogener Daten auf der Grundlage einer Einwilligung der Betroffenen: ... Anforderungen an die Einwilligung, insbesondere die konkrete Benennung des vorgesehenen Zwecks der Verwendung der Daten, ausreichende Information des Betroffenen über die vorgesehene Verarbeitung seiner Daten, i.d.R. Schriftlichkeit der Einwilligung, die Freiwilligkeit der Einwilligung und die Möglichkeit des Widerrufs der Einwilligung.“

▲ **Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen und deren Umsetzung in Patienteneinwilligungserklärungen<sup>34</sup>**

„Die Patienteneinwilligung muss folgende Punkte ... enthalten: Welche Daten werden erhoben? Zu welchem Zweck? Wo werden diese Daten verarbeitet? Wer erhält Zugang zu den Daten? Erfolgt eine Weitergabe der Daten? Wann werden die Daten gelöscht oder anonymisiert? Auch die Rechte der Patienten sind dabei relevant: Das Recht des Patienten auf Einsicht in die über ihn gespeicherten Daten, das Recht auf Korrektur von fehlerhaften Angaben, Ansprechpartner für Rückfragen?“

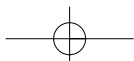
Es werden rechtlich und datenschutzrechtlich Modelllösungen für die Erstellung von Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Studien, die personenbezogene Daten erheben, angeboten.

▲ **Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien (DFG/BMBF 11.11.2003)**

„Daher sollen die im Folgenden aufgeführten ICH GCP Prinzipien soweit wie möglich in allen geförderten Studien angewendet werden: ... 11. Die vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen, anhand derer die Identifizierung der Prüfungsteilnehmer möglich wäre, sollte gewährleistet sein, wobei die Regelungen zum Schutz der Privatsphäre und zur Wahrung der Vertraulichkeit gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eingehalten werden sollten.“

33 Metschke R, Wellbrock R (2002) Datenschutz in Wissenschaft und Forschung. Text erhältlich unter [www.datenschutz-berlin.de](http://www.datenschutz-berlin.de)

34 Harnischmacher U et al 2003 Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen und deren Umsetzung in Patienteneinwilligungserklärungen bei der Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von pseudonymisierten Patientendaten in der medizinischen Forschung. Interner Bericht der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze TMF



**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Viele EKS bieten Formulierungshilfen bzw. Mustertexte für die Einwilligungserklärung zum Datenschutz an. Es wird darauf hingewiesen, dass die Einwilligungserklärung „aus zwei Teilen besteht, nämlich der Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Studie und der Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten. Letztere bedeutet die datenschutzrechtliche Einwilligung.“

**▲ Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission „zur Verwendung von patientenbezogenen Informationen für die Forschung in der Medizin und im Gesundheitswesen“ (1999)<sup>35</sup>**

„Dabei gilt es zu beachten: f) Anonymisierung der personen- und institutionsbezogenen Kennung 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.“

**Erkenntnislogische Begründung**

entfällt

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Es ist eine der fundamentalen Aufgaben der EK, die Einhaltung der bestehenden gesetzlichen Vorschriften zu überprüfen bzw. die Antragsteller/innen über diese zu informieren. Dies betrifft auch die rechtlich verankerte Pflicht des Datenschutzes, die keiner weiteren ethischen Begründung bedarf. Durch die verschiedenen Verfahrensmöglichkeiten bei der Anonymisierung, Pseudonymisierung oder bei der Aufrechterhaltung personenbezogener Daten ergeben sich im Einzelfall jedoch durchaus ethische Abwägungsprobleme. Zwar besteht hier eine gesetzliche Festlegung, der zufolge die Anonymisierung dann zu erfolgen hat, wenn sie aus Forschungsgründen möglich ist. Diese Festlegung kann in der Praxis jedoch verschieden interpretiert werden. Jede Abweichung vom Höchststandard der Anonymisierung ist daher in besonderer Weise zu begründen und muss einem gewichtigen und legitimen Forschungsinteresse dienen. Diese Regel ergibt sich aus der Forderung, die Persönlichkeitsrechte der Studienteilnehmer/innen so weit als möglich zu schützen.

35 in: Deutsches Ärzteblatt 1999, 96, Heft 49, A3201–A3204



### 3.4.2 Item 28: Datenerfassung

- ▲ Dateneingabe, Datenmanagement, Datenverarbeitung

**Definition**  
entfällt

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**  
keine identifiziert

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

- ▲ **Statistical Principles for Clinical Trials (ICH-E9 1998)**

3.6 „The collection of data and transfer of data ... can take place through a variety of media, including paper case record forms, remote site monitoring systems, medical computer systems and electronic transfer. Whatever data capture instrument is used, the form and content of the information collected 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 necessary to confirm protocol compliance or identify important protocol deviations. ‚Missing values‘ should be distinguishable from the ‚value zero‘ or ‚characteristic absent‘“.

- ▲ **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.“

- ▲ **Biostatistical Methodology in Clinical Trials – Note for Guidance (CPMP 1993)**

12. „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.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations (2004)**

5. „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 data such as review of the source data, plausibility checks, queries, outlier detection, etc.“

▲ **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (DAE 2004)**

Leitlinie 6: „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.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Angaben zur Datenerfassung werden in der Regel nicht erfragt.

**Erkenntnislogische Begründung**

Die Analyse von Untersuchungsdaten kann nur dann reliabel und valide sein, wenn sie auf Daten von hoher Qualität beruht.

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Die wissenschaftliche Qualität einer Studie entscheidet mit über ihre ethische Legitimität (vgl. Einleitung).

**3.4.3 Item 29: Datenhaltung**

- ▲ Ort, verantwortliche Stelle, Dauer
- ▲ Kodierung, Zugangsrechte, Dekodierung im Notfall
- ▲ Weitere Verwendung der Daten, Weitergabe
- ▲ Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept

**Definition**

**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.“ (BDSG § 3 (7))

**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. Item 27)

### Deutsche Gesetze/Verordnungen

#### ▲ GCP Verordnung (09.08.2004)

§ 13 (10) „Der Sponsor stellt sicher, dass die wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung einschließlich der Prüfbögen nach der Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden.“

#### ▲ Bundesdatenschutzgesetz (2003)

§ 4 (3) „Werden personenbezogene Daten beim Betroffenen erhoben, so ist er ... von der verantwortlichen Stelle über 1. die Identität der verantwortlichen Stelle, 2. die Zweckbestimmung der Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung und 3. die Kategorien von Empfängern nur, soweit der Betroffene nach den Umständen des Einzelfalls nicht mit der Übermittlung an diese rechnen muss, zu unterrichten.“

§ 4 (1) „Die Daten besitzende Stelle muss in der Einwilligungserklärung konkret und verbindlich genannt werden. Aus datenschutzrechtlicher Sicht ist es von zentraler Bedeutung, dass die Verantwortlichkeit für die personenbezogenen Daten dauerhaft klar geregelt ist.“

§ 40 Verarbeitung und Nutzung personenbezogener Daten durch Forschungseinrichtungen: „(1) Für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erhobene oder gespeicherte personenbezogene Daten dürfen nur für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung verarbeitet oder genutzt werden. (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 ... einer bestimmten Person zugeordnet werden können.“

#### ▲ 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 jeweils landesrechtlichen Vorschriften sind zu beachten.

### Internationale Regelwerke/Normen

#### ▲ Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research (WHO 2000)

„The following should be considered, as applicable: 6.2.4.1 a description of the persons who will have access to personal data of the research participants, including medical records and biological samples.“

#### ▲ International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS 2002)

„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.“

#### ▲ Richtlinie 95/46/EG zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (Europäisches Parlament 1995)

Artikel 6 (1) „Die Mitgliedstaaten sehen vor, dass personenbezogene Daten ... b) für festgelegte eindeutige und rechtmäßige Zwecke erhoben und nicht in einer mit die-

sen Zweckbestimmungen nicht zu vereinbarenden Weise weiterverarbeitet 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.“

Artikel 17 (1) „Die Mitgliedstaaten sehen vor, dass der für die Verarbeitung Verantwortliche die geeigneten technischen und organisatorischen Maßnahmen durchführen muss, die für den Schutz ... personenbezogener Daten erforderlich sind.“

▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research** (Council of Europe, 25.01.2005)

Appendix 1. „Information to be given to the ethics committee: XVIII. Details of any foreseen potential further uses, including commercial uses, of the research results, data or biological materials.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

Appendix IIIB2 Content of a research protocol: ... „Processing of and access to personal data: By whom and how will the data collected in the course of the research be analysed and reported? Is the data to be anonymised or coded? Who will have access to the source data? What steps are to be taken to ensure data security? How is the subject's privacy to be protected?“

▲ **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis** (DAE 2004)

Leitlinie 8 „Bei der Planung und Durchführung epidemiologischer Studien ist auf die Einhaltung der geltenden Datenschutzvorschriften zum Schutz der informationellen Selbstbestimmung zu achten ... Die Speicherung, Auswertung, Weitergabe und Veröffentlichung von vollständig oder faktisch anonymisierten Daten unterliegt keinen datenschutzrechtlichen Einschränkungen außer der Zweckbindung für wissenschaftliche Forschung und ggf. der Verpflichtung zur Löschung der Daten nach Erreichen des Forschungszwecks.“ (Weitere Einzelheiten sind dem Papier „Epidemiologie und Datenschutz“ zu entnehmen).<sup>36</sup>

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Es wird nach Angaben über den Umgang mit den Probanden-/ Patientendaten gefragt z.B. „1. Werden Forschungsdaten an Stellen außerhalb der Fachabteilung übermittelt? 2. Werden Forschungsdaten personenbezogen elektronisch gespeichert, z.B. in einer Datenbank? 3. Sollen personenbezogene Forschungsdaten elektronisch übermittelt werden?“

<sup>36</sup> Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie und Arbeitskreis Wissenschaft der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder (1998) Epidemiologie und Datenschutz; Text zu beziehen unter [www.datenschutz-berlin.de](http://www.datenschutz-berlin.de)

**Erkenntnislogische Begründung**

Anmerkung: Die Möglichkeit der Nutzung erhobener Daten (z.B. als public file) durch weitere Forschergruppen ist für die Forschungsgemeinde wichtig, da sie die Transparenz erhöht und die Auswertung von Forschungsergebnissen optimiert.

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Verantwortlichkeiten bei der Datenhaltung**

Eine hinreichende Bewertung des Datenschutzes in einer Studie ergibt sich erst aus der Kenntnis der personellen und institutionellen Verantwortlichkeiten bei der Datenhaltung. Diese sind daher gesondert und spezifisch anzugeben.

**2. Weitergabe von Daten**

Jede Weitergabe von nicht vollständig anonymisierten Daten bedarf einer gesonderten Begründung und ist in Hinsicht auf ihre Weiterverwendung genau zu spezifizieren. Dies entspricht den Ausführungen zum Datenschutz unter Item 29. Die Weitergabe von Daten ist allerdings nicht per se unethisch, sondern in bestimmten Forschungszusammenhängen durchaus sinnvoll und förderungswürdig.

**3. Datenhaltung/Datentreuhänder**

Nach der EU-Richtlinie zum Schutz von Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten (s.o.) dürfen Daten, die die Identifizierung einer Person erlauben, nicht länger aufbewahrt werden, als der Forschungszweck dies notwendig macht. Dem scheint die Verordnung zur Umsetzung der GCP entgegenzustehen, die eine Aufbewahrung „wesentlicher Unterlagen“ einer Studie in einer Frist von 10 Jahren nach ihrem Ende vorsieht (s.o.). Der Widerspruch, der hieraus entsteht, lässt sich durch geeignete Weisen der Datenhaltung umgehen; etwa durch eine Treuhänderschaft. Zwar fehlen hierzu die notwendigen gesetzlichen Regelungen, dennoch könnte ein solches Modell zum Vorbild genommen werden, um zusätzliche Vorkehrungen zur Sicherung von Daten zu schaffen. Aus ethischer Sicht ergibt sich ein Anspruch an die Studienleitung und Sponsoren, die von GCP-Verordnung geforderte Datenhaltung in einer für die Teilnehmer/innen unbedenklichen Weise umzusetzen. Dies gilt umso mehr, als die verlängerte Datenhaltung ihrerseits einer ethischen Forderung nach öffentlicher Sicherheit entspricht (Stichwort: „traceability“). Überdies entspricht sie den Forderungen nach Guter Wissenschaftlicher Praxis, da nur eine längere Datenhaltung auch eine mögliche Rückverfolgung und Überprüfung von Studienergebnissen durch Dritte erlaubt. In diesem Sinn würde ein zu extensiv verstandener Datenschutz den Mechanismen der Selbstkontrolle in der *scientific community* zuwiderlaufen.

### 3.4.4 Item 30: Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit)

- ▲ Vorgesehen, angemessen?
- ▲ Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees

#### Definition

**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.

**Standard Operating Procedures (SOPs, Standardarbeitsanweisung):** Detaillierte, schriftliche Anweisung(en), um die einheitliche Durchführung einer bestimmten Tätigkeit sicherzustellen.

**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.

**Datenüberwachungs-Komitees:** Definition s. Item 7

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

keine identifiziert

#### Internationale Regelwerke/Normen

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

„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.“

- ▲ **Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical Research** (WHO 2000)

„The following should be considered, as applicable: 6.2.1.6 the adequacy of provisions made for monitoring and auditing the conduct of the research, including the constitution of a data safety monitoring board.“

- ▲ **Guideline for Good Clinical Practice** (ICH E 6 1996)

5.18.1 „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.“



**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**

- ▲ **Guidance for Clinical Trial Sponsors: On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring** (USA 2001)
  - 2. „All clinical trials require safety monitoring, but not all trials require monitoring by a formal committee external to the trial organizers and investigators. ... Several factors are relevant to determining whether or not to establish a Data Monitoring Committees for a particular trial. These relate primarily to safety, practicability, and scientific validity.“
- ▲ **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu klinischen Studien** (11.11.2003)
  - 3.11 „Quality control and quality assurance, e.g. ... extent and nature of monitoring, audits.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Nur vereinzelt werden unter zum Themenbereich Datenerfassung und Dokumentation Angaben zu Maßnahmen zur Kontrolle der Richtigkeit der Eintragung verlangt. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass in der Patienten/Probandeninformation sowie in der Einverständniserklärung „die Einsichtnahme in die Originalunterlagen durch Monitore zum Zweck der Überprüfung der korrekten Datenübertragung“ zu erwähnen ist.

Auf der 22. Jahrestagung des AK Medizinischer Ethik-Kommissionen wurde im Zusammenhang mit der Diskussion des Verfahrens bei unerwünschten Ereignissen betont, dass die Ethik-Kommissionen darauf sehen sollten, „dass für alle größeren Studien ein DSMB gebildet wird, welches die Nebenwirkungsmeldungen für die zuständige Kommission bewertet.“(Protokoll)

**Erkenntnislogische Begründung**

„4.1 Careful conduct of a clinical trial according to the protocol has a major impact on the credibility of the results.“ (ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials)  
Sorgfältiges Monitoring hilft ebenso wie externe Qualitätskontrollen (Audit) dabei, die Studienqualität zu sichern.

**Ethisch-pragmatische Begründung****1. Frage nach der Notwendigkeit eines Datenüberwachungskomitees**

Über die ethischen Erwägungen, die prinzipiell für die Einsetzung eines solchen Komitees sprechen, s. Item 7, mit Bezug auf die entsprechenden Förderrichtlinien der DFG. Unabhängig davon stellt sich allerdings in Einzelfällen die Frage, ob ein solches Komitee tatsächlich notwendig ist oder nicht. Dabei ist zu beachten, dass diese Fragestellung selbst eine ethische Dimension besitzt: Ob ein Überwachungskomitee als notwendig angesehen wird oder nicht, resultiert unter anderem aus der Einschätzung der Risiken, die sich mit einer Studie verbinden. Die Risikoeinschätzung bildet jedoch einen Punkt, der besondere ethische Aufmerksamkeit erforderlich macht. Die Entscheidung gegen ein Komitee muss daher in bestimmten Fällen eigens thematisiert und begründet werden.

## 2. Zur Funktion eines Datenüberwachungs-Komitees

„For the ethical analysis, it is important to recognize that the decision to specify a stringent stopping rule in the trial itself represents an ethical commitment ... Disclosure of suggestive interim results could seriously jeopardize the clinical trial by disturbing the assumption of clinical equipoise.“<sup>37</sup>

### Kommentar:

Die Ausübung der Funktion eines Überwachungskomitees bringt ihrerseits ethische Fragen mit sich. So muss das Komitee eine „stopping rule“ vereinbaren, die festlegt, bei welchen Zwischenergebnissen ein Abbruch der Studie erforderlich ist. Diese Regel muss so angelegt sein, dass sie nicht vorschnell zu einem Abbruch führt und damit etwa Ergebnisse überwertet, die sich im Gesamtverlauf der Studie relativieren. Eine solche Festlegung ist jedoch ethisch wiederum nicht neutral. Ein anderes Problem ergibt sich daraus, dass die Weitergabe von Zwischenergebnissen, etwa an die Studienteilnehmer/innen oder an die prüfenden Ärzte und Ärztinnen, Auswirkungen auf den weiteren Fortgang der Studie haben kann. Es ergibt sich daher die Notwendigkeit, den Umgang des Komitees mit den von ihm kontrollierten Daten ausdrücklich zu regeln.

### 3.4.5 Item 31: Dokumentationsbögen

- ▲ Vorgesehen, vorgelegt, angemessen?

#### **Definition**

**Dokumentationsbogen** (Fallberichtformulare, Case Report Forms): „A printed, optical, or electronic document designed to record all of the protocol required information to be reported to the sponsor on each trial subject.“ (Guideline for Good Clinical Practice)

#### **Deutsche Gesetze/Verordnungen**

keine identifiziert

#### **Internationale Regelwerke/Normen**

- ▲ **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects** (CIOMS 2002)
  - „Items to be included in a protocol ... 21. Samples of 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 must be in full accordance with the protocol and must be established in advance of the conduct of the study.“

<sup>37</sup> Slutsky AS, Lavery JV. Data Safety and Monitoring Board. New England Journal of Medicine 2004, 350:1143–147

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

8.2 „the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts: 8.2.2 sample case report form.“

**▲ Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (WHO 2000)**

„All documentation required for a thorough and complete review of the ethics of a proposed research should ... include: 5.3.5 case report forms, diary cards, and other questionnaires intended for research participants.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen****▲ Mindeststandards für den Arbeitsalltag (Gawlik et al 1998)<sup>38</sup>**

„Ein Studienplan muss zumindest die folgenden Informationen enthalten: Umgang mit den Aufzeichnungen – Anweisungen für die Führung und Aufbewahrung von speziellen Patientenlisten und der Studienbögen für jeden Patienten/Probanden, der an der Studie teilnimmt ... ein Satz der Studienbögen muss beigefügt sein.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Unter dem Gliederungspunkt Datenerfassung, Dokumentation werden Informationen zu den geplanten Dokumentationsbögen erbeten, die als Bestandteil des Prüfplans/Studienprotokolls angesehen werden und beizulegen sind.

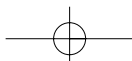
**Erkenntnislogische Begründung**

Zur Sicherung der Datenqualität sind Dokumentationsbögen unverzichtbar.

**Ethisch-pragmatische Begründung:**

Die Vorlage der Dokumentationsbögen ermöglicht es der EK, die geplanten Verfahren der Datenerhebung konkret zu überprüfen. Sie erlaubt damit erst eine spezifische und hinreichende Bewertung aller datenschutzrelevanten Fragen. Überdies erlaubt sie eine Prüfung der wissenschaftlichen Qualität einer Studie. Da der endgültige Dokumentationsbogen oft erst nach Finalisierung des Prüfplans verfügbar ist, kann auch ein Draft-Dokumentationsbogen die ethische Begutachtung unterstützen.

<sup>38</sup> siehe Anmerkung 9



### 3.4.6 Item 32: Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen

- ▲ Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert, angemessen?
- ▲ Information des Sponsors/Finanziers, der EK, der Behörden
- ▲ Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten

#### Definition

**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.“

**Nebenwirkung** (adverse reaction AR): jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung

**Unerwartete Nebenwirkung** (unexpected adverse reaction): eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende Nebenwirkung** (serious adverse event/serious adverse reaction SAR): „unerwünschtes Ereignis oder 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.“

(alle Definitionen nach GCP-Verordnung 2004)

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

##### ▲ GCP-Verordnung (09.08.2004)

§ 12 (4) bis (7) regelt die Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers an den Sponsor über das Auftreten unerwünschter Ereignisse und unerwarteter Nebenwirkungen.

§ 13 (1) bis (3) regelt die Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde, anderen zuständigen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission über unerwünschte Ereignisse sowie unerwartete Nebenwirkungen.

Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung zu pseudonymisieren.

##### ▲ Arzneimittelgesetz (August 2004)

§ 40 (2a) „Die betroffene Person 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.“

### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use** (EU April 2004)

6.3. Reporting of serious adverse reactions: „What must be reported? 1) suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) 2) other safety issues, where they might materially alter the current benefit-risk assessment of an investigational medicinal product ... Who should report and whom to report to? The sponsor should report all the relevant safety information to the concerned competent authorities and to the Ethics Committee concerned. ... How to report?“ Annex 3 der Guidance führt 7 einzelne Elemente eines SUSAR Reports mit Unterpunkten auf.

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

„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. „The contents of a trial protocol should generally include the following topics: ... 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** (ICH-E2A, 1994)

III A.1. „All adverse drug reactions that are both serious and unexpected are subject to expedited reporting.“ Die Leitlinie bietet im Anhang eine Standardform für einen solchen Report an. „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 and unexpected and for which, in clinical investigation cases, there is a reasonable suspected causal relationship.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

- ▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects** (Niederlande 2002)

Appendix IIIB2 Content of a research protocol: „Adverse events: What procedure is to be followed in the event of an serious adverse event or other undesirable occurrence? If the research is to be performed blind, how is this to be organised? Have stop criteria be defined?“

- ▲ **Human Research Ethics Handbook** (Australien 2002)

NS 12.8 „An institution or organisation and its Human Research Ethics Committee must require the researcher ... d) to inform the Human Research Ethic Committee ... of all serious or unexpected adverse events that occur during the trial and may affect the conduct of the trial or the safety of the participants or their willingness to continue participation in the trial ... Points to consider: What reports are to be provided to the Human Research Ethic Committee regarding the conduct of the trial and any adverse effects that might arise in connection with it?“

**▲ Mindeststandards für den Arbeitsalltag (Gawlik et al 1998)<sup>39</sup>**

„Ein Studienplan muss zumindest die folgenden Informationen enthalten: ... Unerwünschte Ereignisse: Verfahren zur Feststellung unerwünschter Ereignisse der in der Studie angewendeten Methoden, Handlungsanweisungen bei Komplikationen, Informationen über die Aufbewahrung der Codes bei Doppelblindstudien und wie er im Notfall eröffnet werden kann, Einzelheiten über die Meldung unerwünschter Ereignisse und Angaben, an wen diese weitergegeben werden ...“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Hinweise auf die Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse werden in unterschiedlichem Umfang verlangt, z.B. „Vorlage des Prüfplans mit Angaben zu ... möglichen Komplikationen und unerwünschten Reaktion, Verhalten bei Zwischenfällen“ oder „zu dokumentieren sind Angaben zu Art, Zeitpunkt des Auftretens und Dauer des unerwünschten Ereignisses, Intensität, Häufigkeit, die getroffene Maßnahme, der Zusammenhang mit der Medikation, der Schweregrad und ob das Symptom bereits bei Beginn der Untersuchung bekannt war.“ Es wird erwartet, dass „über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können, der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet wird.“

**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 den Reporting Bias entgegen (z.B. Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse).

**Ethisch-pragmatische Begründung**

Eine genaue Spezifizierung der Erhebungs- und Reaktionsverfahren beim Umgang mit unerwünschten Ereignissen ist aus ethischen Gründen geboten. Es gilt, im Rahmen einer Studie die geeigneten personellen und institutionellen Voraussetzungen zu schaffen, um die Sicherheit der Teilnehmer/innen gewährleisten zu können. Nicht nur *dass* unerwünschte Ereignisse festgestellt und behandelt werden sollen, ist hierbei entscheidend, sondern auch, *wie* dies im konkreten Fall geschehen soll. Für die Reaktion auf unerwünschte Ereignisse gilt, dass die Sicherheit der Studienteilnehmer/innen nur dann effektiv gewährleistet werden kann, wenn die Kompetenzen und Verantwortlichkeiten für den Notfall klar zugeordnet sind.

Der Studienplan muss angeben können, welche unerwünschten Ereignisse auftreten könnten. Diese Angabe macht zugleich die Durchführung präventiver Untersuchungen möglich. Ggfs. lässt sich die Möglichkeit bestimmter Ereignisse durch eine entsprechende Untersuchung der Teilnehmer/innen vor Studienbeginn ausschließen. Falls eine solche Untersuchung medizinisch sinnvoll erscheint, sollte sie durchgeführt werden.

39 siehe Anmerkung 9

### 3.4.7 Item 33: Auswertung

- ▲ Auswertungskollektive definiert
- ▲ Vorgehen, Analyseplan (Intention to treat Analyse, Per Protokoll Analyse, Umgang mit Missing Data) beschrieben, angemessen?
- ▲ Zwischenauswertungen vorgesehen, begründet
- ▲ Effektmaße, statistische Verfahren
- ▲ Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (Alter, Geschlecht, soziale Schicht ...)
- ▲ Qualitätskontrollen

#### Definition

**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 (AG Glossar des Deutschen Netzwerks EbM)

**Per Protokoll Analyse:** In die Analyse werden nur Studienteilnehmer/innen einbezogen, die protokollgerecht behandelt wurden. Teilnehmer/innen, die aus verschiedenen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind, werden nicht berücksichtigt.

**Sensitivitätsanalyse:** In einer Sensitivitätsanalyse werden die Daten innerhalb eines prädefinierten Bereiches variiert, um den Einfluss verschiedener Werte eines Parameters auf die Ergebnisse zu bestimmen. Die Variabilität der Ergebnisse in Abhängigkeit von den einzelnen Parametern kann somit getestet werden.

**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).“ (Glossar zur evidenzbasierten Medizin 2004)

**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 Glossar).

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

Nicht identifiziert

#### Internationale Regelwerke/Normen

##### ▲ Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6 1996)

„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(es)... 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)**

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 ...

5.2 The set of subjects whose data are to be included in the main analyses should be defined in the statistical section of the protocol ...“

#### ▲ **Biostatistical Methodology in Clinical Trials (CPMP Note for Guidance 1993)**

„10. Pre Specified Data Analysis: When designing a clinical trial, it is good practice to consider the eventual analysis of the data and to document the resulting plans – the analysis plan. In case of an exploratory trial the plan may describe only general principles and directions, but in a confirmatory trial the plan should be precise in a number of respects if the credibility of the findings is to be maximised.“

#### ▲ **Points to consider on missing data (CPMP 2001)**

Diskutiert werden die Effekte der verschiedenen Umgangsweisen mit Missing Data (z.B. Ignorieren, Imputieren) auf die Power der Studie, auf das Auftreten von Biases. Es werden allgemeine Empfehlungen zum Umgang mit Missing Data gegeben, u.a. 4.2 Relevance of predefinition: „There is no universally applicable method of handling missing values, and different approaches may lead to different results. As such it is essential to pre-specify the selected methods in the statistical section of the study protocol.“

#### **Nationale Leitlinien/Empfehlungen:**

##### ▲ **Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (DAE 2004)**

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.“

##### ▲ **Human Research Ethics Handbook (Australien 2002)**

Clinical Trials: Analysis of results: ... „Researcher need to specify what analyses they propose to carry out with the data gathered from the study ... Data should also, where possible, be analysed under the ‚intention to treat‘ principle.“

#### **Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

In der Regel erbitten alle EKs allgemein Angaben zu den statistischen Auswertungsverfahren, z.B. „Welche statistischen Analysen sind vorgesehen?“ Es wird auch direkt nach der Durchführung von Zwischenauswertungen gefragt, z.B. „Ist eine Zwischenauswertung vorgesehen?“ oder „Werden Zwischenergebnisse ausgewertet, um einen Trend zu erkennen?“

Die Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens muss so ausführlich sein, dass aus dem Studienprotokoll hervorgeht und nachvollzogen werden kann, wie aus den verschiedenen an den Beobachtungseinheiten erhobenen Messgrößen die Hypothesen



geprüft werden sollen. Dazu „... ist festzulegen, welche Probanden/Patienten in die Auswertung einbezogen werden und wie gegebenenfalls die Gruppeneinteilung in der Auswertung erfolgt.“

#### **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. multivariante Analysen). So verhindert eine Festlegung der vorgesehenen Auswertungsstrategien z.B. die Gefahr des „data-dredging“, 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.<sup>40</sup>

Die Intention to treat Analyse ist für den Nachweis der Wirksamkeit eines Treatments die Strategie der Wahl, denn zwar wird der Nachweis der Wirksamkeit durch eine Per-Protokoll-Analyse erleichtert, jedoch ist diese Analyse anfälliger für systematische Fehler. Handelt es sich jedoch um eine Äquivalenzstudie, ist die Anwendung der Per Protokoll Analyse angebrachter (vgl. ICH E9).

#### **Ethisch-pragmatische Begründung**

Aus ethischer Sicht sind die Zwischenauswertungen einer Studie deshalb problematisch, weil sie eine Veränderung in der Behandlung und Gruppenzuordnung von Patienten und Patientinnen nach sich ziehen könnten. Diese Veränderungen könnten jedoch dazu führen, dass Parameter, die für den Patientenschutz ausschlaggebend sind, nicht mehr in derselben Weise berücksichtigt werden, wie dies im anfänglichen Studienprotokoll der Fall gewesen war (etwa dadurch, dass die Wirkungen eines verabreichten Medikaments nicht mehr in derselben Weise kontrolliert werden).

Ebenso kann die Durchführung von Subgruppenanalysen dazu führen, dass für bestimmte Patienten und Patientinnen ein höherer Beobachtungs- und Behandlungsstandard angenommen wird. Dies verstößt jedoch gegen die ethische Anforderung, einen gleichmäßig hohen Schutz der Studienteilnehmer/innen zu gewährleisten. Diese Fairness- und Gleichbehandlungsforderung gilt auch für einen möglichen Nutzen a posteriori, der nicht nur einer Subgruppe der Teilnehmer/innen, sondern, wenn möglich, allen zukommen muss.

Die wissenschaftliche Validität einer Studie entscheidet über ihre ethische Legitimität (s. Vorwort). Daher sind alle Auswertungsformen, die zu einer Verzerrung und damit zu einer studientechnischen Verminderung der Qualität der Ergebnisse führen könnten, auch aus ethischer Sicht zu vermeiden

40 Faller H. Intention to treat. Rehabilitation 2004; 43: 52–55

### 3.4.8 Item 34: Wissenschaftliche Veröffentlichung, weitere Kommunikation der Ergebnisse

- ▲ Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)
- ▲ Zwischen/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen
- ▲ Mitteilung an EK
- ▲ Wird Mitteilung an Studienteilnehmer/innen, Angehörige, Hausärzte/-ärztinnen angeboten? Einbezug der Öffentlichkeit?

#### Definition

Entfällt

#### Deutsche Gesetze/Verordnungen

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**  
§ 13 (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.“

#### Internationale Regelwerke/Normen

- ▲ **Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 1996)**  
4.10 Progress Reports: 4.10.1 „The investigator submits written summaries of the trial status to the IRB/IEC annually, or more frequently, if requested by the IRB/IEC.“
- ▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**  
§ 27 „Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available.“
- ▲ **Operational Guidelines for Ethics Committees that review Biomedical Research (WHO 2000)**  
„The following should be considered, as applicable: 6.2.1.8 the manner in which the results of the research will be reported and published; ... 6.2.6.7 the manner in which the results of the research will be made available to the research participants and the concerned communities.“
- ▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe, 25.01.2005)**  
Article 28 Availability of results: „1. On completion of the research, a report or summary shall be submitted to the ethics committee or the competent body. 2. The conclusions of the research shall be made available to participants in reasonable time, on request. 3. The researcher shall take appropriate measures to make public the results of research in reasonable time.“

### Nationale Leitlinien/Empfehlungen

#### ▲ Ethical Conduct for Research Involving Humans (Kanada 2003)

Section 7 E) Analysis and Dissemination of the Results of Clinical Trials: „... Unfortunately negative results and outcomes of research frequently are not published or disseminated. Researchers and Research Ethics Boards may exert pressure to alleviate this deficiency in the dissemination of research results by resisting publications bans proposed in research protocols.“

#### ▲ Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (DAE 2004)

Empfehlung 9.2 „Die Publikation der Ergebnisse einer Auftragsforschung darf weder durch den Auftraggeber noch durch die Studienleitung verhindert, behindert oder unzumutbar verzögert werden.“

Leitlinie 11: „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.“

### Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)

Es wird betont, dass durch die Veröffentlichungsklausel das Recht des Forschers/der Forscherin auf Veröffentlichung nicht eingengt werden darf. Seitens des Sponsors darf nicht die Möglichkeit bestehen, z.B. bei schlechten oder unerwünschten Ergebnissen eine Veröffentlichung komplett zu unterbinden. Wenn die Veröffentlichung vertraglich geregelt ist, sollte ein entsprechender Auszug aus dem Vertrag beigelegt werden. Der Ethik-Kommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.

#### ▲ AK Medizinischer Ethik-Kommissionen

Unter 5. des Musterantrags zur Durchführung einer epidemiologischen Untersuchung von 2002 wird erfragt: „Folgende Art der Veröffentlichung ist vorgesehen (wissenschaftliche Publikation, Bericht an Förderer, sonstiges)“

### Erkenntnislogische Begründung

Ein wichtiges Ziel der Wissenschaft ist die Steigerung des kollektiven Wissens, eine Veröffentlichung der Studienergebnisse, „positiver“ wie „negativer“, ist daher zu fordern und Voraussetzung dafür, dass unnötige Forschungswiederholung vermieden werden kann.

Um das Problem des Publication Bias zu vermeiden, sind Studienergebnisse unabhängig von ihrem Ergebnis zu publizieren. 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 Abstrakt 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**

Die Veröffentlichung wissenschaftlicher Ergebnisse in der entsprechenden Fachliteratur ist ein prinzipielles Ziel wissenschaftlicher Institutionen, vor allem dann, wenn diese sich durch öffentliche Gelder finanzieren. Es ist daher illegitim, die Veröffentlichung durch Klauseln oder andere Regelungen zu verhindern. Dies gilt auch unabhängig von dem Nutzen, der sich aus einer Veröffentlichung ergibt (s.o.: Vermeidung unnötiger Forschung, Aufklärung über nicht-signifikante Ergebnisse etc.). Umgekehrt gesehen können Nutzenerwägungen niemals als Grund für die Unterbindung einer Veröffentlichung gelten. Die Weitergabe der Studienergebnisse an direkt betroffene Personen – Teilnehmer/innen, Angehörige etc. – ist unbedingt zu fordern (Tauschgerechtigkeit für Teilnahme). Sie bedarf allerdings einer besonderen Sorgfalt, da der Stellenwert der Resultate nur durch ärztliches Fachwissen angemessen eingeschätzt werden kann (s. Item 25, „ärztlich-medizinische Betreuung“).

**3.5 BLOCK E: Zusammenfassende Beurteilung****3.5.1 Item 35: Wissenschaftlicher Wert, Originalität, Qualität**

- ▲ Thema über-/wiederholt? Wissenschaftliche Relevanz vor dem Hintergrund bereits verfügbaren Wissens
- ▲ Plausibilität von Fragestellung und Design
- ▲ Gesamtqualität

**Definition**  
entfällt

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**  
nicht identifiziert

**Internationale Regelwerke/Normen**

- ▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**  
§ 11 „Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature ...“
- ▲ **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS 2002)**  
Guideline 2, Commentary: „... Scientific review and ethical review can not 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 a valuable resource.“

▲ **General Considerations for Clinical Trials (ICH-E8 1997)**

2.2 „Clinical trials should be designed, conducted and analysed according to sound scientific principles to achieve their objectives.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen:**

▲ **Institutional Review Board Guidebook (USA 1993)**

Chapter IV Considerations of Research Design A) „... But if a research study is so methodologically flawed that little or no reliable information will result, it is unethical to put subjects at risk or even to inconvenience them through participation in such a study.“

▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande, 2002)**

3.2.3 Ethical considerations: (1) „The Medical Ethics Review Committee should consider whether ... the research is important enough to justify the risks and burdens for the subjects.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Es wird herausgestellt, dass auch die geringste Belastung und das geringste Risiko ethisch nicht vertretbar sind, wenn sie keinen wissenschaftlichen oder keinen praktischen Nutzen haben. Dies ist auch dann der Fall, wenn die biometrische Methodik unzureichend ist.

**3.5.2 Item 36: Praxisrelevanz**

- ▲ Relevanz für Klinik, Heilkunde, medizinisches Wissen, gesundheitliche Versorgung, Public Health
- ▲ Auswirkungen auf/für sonstige Gruppen, Institutionen, Ökonomie

**Definition**

Auch ohne einen direkten Nutzen für die Studienteilnehmer/innen selbst (Selbst/Eigenutzen) oder für ihnen gleichende Personengruppen (Gruppennutzen, s. Item 15) können Studienergebnisse voraussichtlich Bedeutung haben für die Heilkunde, das System der gesundheitlichen Versorgung, die Förderung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung und für das Verständnis normaler und krankhafter Naturprozesse.

**Praxisrelevanz** ist dann gegeben, wenn die Studienergebnisse unmittelbar oder nach wenigen Zwischenschritten zu einer Veränderung klinischen, Versorgungs- oder Public Health-Handelns führen. Sie sind nützlich u.a., wenn sie zur Erhöhung von Effektivität, Verminderung von Belastungen und Risiken oder zur Steigerung von Effizienz führen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, ob die Studienergebnisse auf die eigene Population generalisiert und ob sie in ihr praktisch umgesetzt werden können. Ein weiterer Aspekt betrifft die Verpflichtung, sozial bedingte Ungleichheit von Gesundheitschancen (§ 20 Abs. 1 SGB V) nicht zu verstärken, sondern zu verringern (gerechte Verteilung begrenzter Ressourcen).

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**▲ **Arzneimittelgesetz** (August 2004)

§ 40 (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.“

▲ **Medizinproduktegesetz** (07.08.2002)

§ 20 (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.“

**Internationale Regelwerke/Normen**▲ **EG Richtlinie 2001/20** (04.04.2001)

Artikel 3 (2) a) ...“Eine klinische Prüfung darf nur beginnen, wenn eine Ethik-Kommission und/oder die zuständige Behörde zu der Schlussfolgerung kommen, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen.“

▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki** (2002)

19. „Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.“

▲ **Operational Guidelines for Ethics Committees that review Biomedical Research** (WHO 2000)

6.2 „Elements of the review: The following should be considered, as applicable: 6.2.6.1 the impact and relevance of the research on the local community and on the concerned communities from which the research participants are drawn.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**▲ **Ethical Conduct for Research Involving Humans** (Tri Council, Kanada 2003)

B. „An ethic of research involving human subjects should include two essential components: The first component is directed at defining acceptable ends in terms of the benefits of research for subjects, for associated groups, and for the advancement of knowledge. The second component is directed at ethically appropriate means of conducting research.“

▲ **Institutional Review Board Guidebook** (USA 1993)

Chapter III, A. Assessment of anticipated benefits. „The benefits of research falls into two major categories: benefits to subjects and benefits to society ... The Institutional Review Board should assure that the anticipated benefits to research subjects and the knowledge researchers expect to gain are clearly identified.“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Im Rahmen der geforderten Risiko-Nutzen Abwägung wird neben dem „Nutzen für den Patienten bzw. Probanden“ nach dem „zu erwartenden Nutzen für die medizinische Wissenschaft“ gefragt.

**3.5.3 Item 37: Ethische Grundprinzipien**

- ▲ studienspezifische Probleme (Würde der Person, Autonomie, Rechte, Sicherheit, Nutzen, Wohlergehen der Patienten)
- ▲ von Antragsteller/in selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt
- ▲ Bewertung und Abwägung des Nutzen/Schadenpotentials (Studienteilnehmer/in, Gruppe, Fremde)

**Definition**

entfällt

**Deutsche Gesetze/Verordnungen**

- ▲ **GCP-Verordnung (09.08.2004)**  
§ 7 (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.“
- ▲ **Arzneimittelgesetz (August 2004)**  
§ 40 (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.“
- ▲ **Medizinproduktegesetz (07.08.2002)**  
§ 20 (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.“

**Internationale Regelwerke/Normen**▲ **World Medical Association Declaration of Helsinki (2002)**

§ 14 „The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved ...“

§ 16 „Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others ...“

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

Guideline 8: „For all biomedical research involving human subjects, the investigator must ensure that potential benefits and risks are reasonably balanced and risks are minimized.“

▲ **Detailed Guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion (European Commission 2003)**

Appendix 2 „... examples that might have to be considered by the Ethics Committee in some Member States: Research ethical considerations (Identify and state any possible problems that might occur. Present possible gain in knowledge to obtain in the trial and its importance, possible risks for injuries or distress for the participants. Present your own evaluation of the risk-benefit ratio).“

▲ **Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research (Council of Europe, 25.01.2005)**

Article 6.2 „... where the research does not have the potential to produce results of direct benefit to the health of the research participant, such research may only be undertaken if the research entails no more than acceptable risk and acceptable burden for the research participant.“

**Nationale Leitlinien/Empfehlungen**▲ **Manual for the review of medical research involving human subjects (Niederlande 2002)**

3.2.3 Ethical considerations (1) ... „It is up to the Medical Ethics Review Committee to decide the extent to which, given the social and scientific relevance of the proposed research, the risks and burden for the selected research population may be regarded as acceptable and may be presented as such to potential subjects.“

▲ **DFG/BMBF Leitfaden für die Antragsstellung zu klinischen Studien (11.11.2003)**

3. Trial Protocol: 3.12 Ethics: „Description of ethical considerations relating to the trial (assessment of risks and benefits, care and protection of research participants' confidentiality, informed consent process).“

**Deutsche Ethik-Kommissionen (Hinweise, Empfehlungen, Materialien)**

Übereinstimmend wird vom Antragsteller bzw. von der Antragstellerin eine Risiko-Nutzen-Abwägung erbeten, dabei wird Wert auf eine eigene Behandlung der ethischen Fragestellung der geplanten Studie gelegt, z.B. „Worin liegt das ethische Problem? Bitte die ethische Fragestellung Ihres vorgesehenen Versuches im Detail angeben.“



## 4 Materialbasis der Empfehlungen

### 4.1 Vorbemerkungen

Bei der Erstellung und Ausarbeitung der Kurz- und Langfassung von Empfehlungen zur Beratung und Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen sollten internationale wie nationale Leitlinien und Richtlinien zu Ethik und Qualität klinischer Forschung berücksichtigt werden. Die Fülle von weltweit existierenden Leitlinien (die Internet-Suchmaschine Google meldet bspw. für die Keywords: „guidelines/ethics/human/research“ 636.000 Treffer) macht es unrealistisch, im Rahmen unseres Projektes eine komplette Bestandsaufnahme anstreben zu wollen. Wir entschieden uns jedoch für eine breite Erfassung, indem wir folgendes Vorgehen wählten:

- ▲ Wir besuchten die Websites nationaler Ethik-Kommissionen europäischer wie außereuropäischer Länder, die im Newsletter 1 und 2, 2003 der European Group on Ethics in Science (einer Einrichtung der Europäischen Kommission) aufgeführt sind. Dort suchten wir nach Links zu den Stichworten: „guidelines“, „guidance“, „advices“.
- ▲ Die internationale Registrierstelle für kontrollierte Studien ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) bietet eine umfassende Aufstellung zu „Official Guidelines on Clinical Trials“ an. Neben der Nennung von Körperschaften und Organisationen, die einschlägige Leitlinien erstellen (z.B. WHO, FDA), werden spezielle Leitlinien für die Arbeit von Ethik-Kommissionen aufgeführt. All diesen Hinweisen wurde nachgegangen.
- ▲ Expertenrat: Empfehlungen von Seiten einzelner Mitglieder des Projektbeirates wurden verfolgt.

Auf diesem Wege wurden 43 Leit- sowie Richtlinien ermittelt. Es sei erneut auf die wichtige begriffliche Unterscheidung zwischen Leit- und Richtlinie hingewiesen (vgl. auch Ausführungen zu Item 8). Während Leitlinien ausschließlich Empfehlungscharakter haben und als Orientierungshilfen für Handlungen und Entscheidungen gedacht sind, sind Richtlinien rechtlich bindend und ihre Nichtbeachtung zieht definierte Sanktionen nach sich. Die aufgefundenen Leit- bzw. Richtlinien wurden von uns nach ihrem thematischen Schwerpunkt drei Gruppen zugeteilt:

- ▲ E: Ethische Überlegungen und Gesichtspunkte im Mittelpunkt
- ▲ Q: Schwerpunkt auf der Qualitätssicherung der Forschung
- ▲ R: Regulatorisches Interesse im Zentrum

Eine weitere Unterscheidung bezieht sich auf den Einsatzbereich der Leit-/Richtlinien:

- ▲ nat: auf ein Land begrenzt
- ▲ int: international ausgerichtet, für mehrere Länder oder weltweit gedacht

Eine dritte Charakterisierung berücksichtigt die Breite der angesprochenen Themen:

- ▲ glob: die Aussagen beziehen sich auf zahlreiche Bereiche
- ▲ spez: es steht ein spezieller Themenschwerpunkt im Vordergrund

Jede dieser Leit- bzw. Richtlinien erhielt eine Kennung (laufende Nummer mit Kürzel) und folgende Informationen wurden in Tabellenform erfasst (im „Who's Who“ unter 4.2):

**Titel, Verfasser/Land** (ggf. Erläuterungen zum Verfasser), **Jahr, Internetfundstelle** (Zugang in 12/2004), **Ziel** (mit Originalzitat) und **Anmerkungen**.

Die den Empfehlungen zugrunde liegenden deutschen Gesetzestexte werden gesondert aufgeführt (vgl. 4.3.).

Die folgende Aufstellung zeigt die berücksichtigten Leitlinien und Richtlinien in alphabetischer Sortierung mit der zugehörigen Kennung. Sie enthält mehrheitlich Leitlinien, doch wurden auch einschlägige EU-Richtlinien („EU-Directives“) wie z.B. die Richtlinie 2001/20/EC aufgenommen, deren Inhalt von den nationalen Gesetzgebern der einzelnen Mitgliedsstaaten in nationales Gesetz zu implementieren ist.

Titel der Leit- bzw. Richtlinie	Kennung
Biostatistical Methodology in Clinical Trials 1993	22 (Q int spez)
Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH E10) 2000	29 (Q int spez)
Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting 1994	24 (Q int spez)
Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Beings with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine 1997	05 (E int glob)
Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 1964/2002	02 (E int glob)
Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (ENTR/CT1) 2004	41 (R int spez)
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) 2004	42 (R int spez)
Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (ENTR/CT3) 2004	43 (R int spez)
Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Biomedical Research 2003	09 (E int glob)
Ethical Conduct for Research Involving Humans (Tri Council Policy Statement) 2003	21 (E nat glob)
Financial Disclosure by Clinical Investigators 2001	16 (E nat spez)
Financial Relationships and Interests in research involving Human subjects: Guidance for Human Subjects Protection 2003	22 (E nat spez)
General Considerations for Clinical Trials (ICH-E8) 1997	26 (Q int glob)

Titel der Leit- bzw. Richtlinie	Kennung
Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations (2004)	35 (Q nat spez)
Good Epidemiological Practice (GEP): Proper conduct in epidemiologic research 2002	33 (Q int glob)
Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees 2001	14 (E nat glob)
Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6) 2001	30 (Q int glob)
Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees 1997	04 (E int glob)
Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children 2000	13 (E nat spez)
Guidelines on Ethics in Health Research 2002	20 (E nat glob)
Institutional Review Board Guidebook. US Office for Human Research Protections 1993	12 (E nat glob)
International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO 16.10.2003)	10 (E int spez)
International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects	07 (E int glob)
International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies 1991	03 (E int glob)
Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) 2004	34 (Q nat glob)
Manual for the review of medical research involving human subjects 2002	18 (E nat glob)
NIH Police and Guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research 2001	17 (E nat spez)
Nürnberger Kodex (Nuremberg Code) 1947	01 (E int glob)
On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees 2001	15 (E nat spez)
Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research 2000	06 (E int glob)
Operational Standard for Ethics Committees 2002	19 (E nat glob)
Points to consider on missing data 2001	32 (Q int spez)
Points to consider on the evaluation of diagnostic agents 2001	31 (Q int spez)
Richtlinie 2001/20/EC (GCP) 2001	39 (R int)
Richtlinie 2003/63/EG 2003	40 (R int)
Richtlinie 93/42/EWG (Medizinprodukte) 1993	37 (R int)
Richtlinie 95/46/EG (Datenschutzrichtlinie) 1995	38 (R int)
Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis 1998	28 (Q nat spez)
Standard Operating Procedures (SOPs) for Research Ethics Committees in the United Kingdom (COREC 2004)	36 (Q nat spez)
Statistical Principles for Clinical Trials (ICH-E9) 1998	27 (Q int spez)
Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH-E3) 1995	25 (Q int glob)
Surveying and evaluating ethical review practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research)	08 (E int glob)
The Ethical Conduct of Research on the Mentally Incapacitated 1991	11 (E nat spez)

## 4.2 Who's Who der Leit- und Richtlinien

### 4.2.1 Gruppe E: Schwerpunkt ethische Überlegungen/Gesichtspunkte

#### 01 (E int glob)

**Titel:** Nürnberger Kodex (Nuremberg Code)

**Verfasser/Land:** USA

**Jahr:** 1947

**Internetfundstelle:** deutsch: <http://www.ipnw-nuernberg.de/kodex47a.html>

**Ziel:** „... delimiting permissible medical experimentation on human subjects.“

**Anmerkungen:** Ein 10 Punkte Statement, verfasst im Zusammenhang mit der Entscheidung des Nürnberger Kriegesgerichtes im Prozess USA gegen Karl Brandt et al.

#### 02 (E int glob)

**Titel:** Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

**Verfasser/Land:** World Medical Association (WMA)

**Jahr:** 1964/2002

**Internetfundstelle:** <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

**Ziel:** „The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects.“

**Anmerkungen:** „The Declaration of Helsinki (Document 17.C) is an official policy document of the World Medical Association, the global representative body for physicians. It was first adopted in 1964 (Helsinki, Finland) and revised in 1975 (Tokyo, Japan), 1983 (Venice, Italy), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset-West, South Africa) and 2000 (Edinburgh, Scotland). Note of clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002“

#### 03 (E int glob)

**Titel:** International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies

**Verfasser/Land:** Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

**Jahr:** 1991

**Internetfundstelle:** [www.cioms.ch/frame\\_1991\\_texts\\_of\\_guidelines.htm](http://www.cioms.ch/frame_1991_texts_of_guidelines.htm)

**Ziel:** „... to assist in the establishment of standards for ethical review of epidemiological studies.“, „... to ensure that epidemiological studies observe ethical standards.“

**Anmerkungen:** in 53 Absätzen werden ethische Grundprinzipien auf die Epidemiologie angewandt; weitere Ausführungen findet man im Artikel von Beauchamp TL, Cook RR, Fayerweather WE, et al. Ethical Guidelines for Epidemiologists. J Clin Epidemiol 1991;44: 151S-69S

**04 (E int glob)****Titel:** Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees**Verfasser/Land:** European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP, a non-profit organisation chartered under Belgian law)**Jahr:** 1997**Internetfundstelle:** <http://www.efgcp.org/webdocs/efgcprecommendation.pdf>**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.“**Anmerkungen:** gibt Empfehlungen zum Procedere von der Konstituierung einer Ethik-Kommission, über Antragstellung und Begutachtung bis hin zur Dokumentation der Beurteilung**05 (E int glob)****Titel:** Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (convention 164)**Verfasser/Land:** Council of Europe**Jahr:** 1997**Internetfundstelle:** <http://conventions.coe.int>**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 the application of biology and medicine.“**Anmerkungen:** Bis zum März 2005 haben 19 Mitglieder des Europarates diese Konvention ratifiziert. „It is legally binding on Member States which have ratified it.“ Deutschland ist nicht darunter.Ein „explanatory report“ erläutert die 38 Artikel der Konvention (<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Reports/Html/164.htm>); es existieren bereits mehrere Zusatzprotokolle zur Konvention, z.B. zu den Themen Klonen (ETS 168), Transplantation (ETS 186) sowie zur biomedizinischen Forschung (CETS 195).**06 (E int glob)****Titel:** Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research**Verfasser/Land:** World Health Organization**Jahr:** 2000**Internetfundstelle:** [www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm)**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“ (s.u.); deutsche Übersetzung vom Forum Österreichischer Ethik-Kommissionen: „Arbeitsleitlinien für Ethik-Kommissionen, die biomedizinische Forschungsprojekte begutachten“

#### 07 (E int glob)

**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:** [www.cioms.ch/guidelines\\_nov\\_2002\\_blurb.htm](http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm)

**Ziel:** „... designed to be of use, particularly to low resource country, 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.

#### 08 (E int glob)

**Titel:** Surveying and evaluating ethical review practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that review biomedical research)

**Verfasser/Land:** World Health Organization

**Jahr:** 2002

**Internetfundstelle:** [www.who.int/tdr/publications/publications/ethics2.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/ethics2.htm)

**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:** keine

#### 09 (E int glob)

**Titel:** Draft additional Protocol to the Convention on Human rights and biomedicine, concerning biomedical research (Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung, 30. Juni 2004)

**Verfasser/Land:** Lenkungsausschuss Bioethik des Europarates (Steering Committee on Bioethics CDBI)

**Jahr:** 2004

**Internetfundstelle:** <http://conventions.coe.int>

**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, 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. Juni 2004 angenommen. Es ist am 25. Januar 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.

#### 10 (E int spez)

**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](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

**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

#### 11 (E nat spez)

**Titel:** The Ethical Conduct of Research on the Mentally Incapacitated

**Verfasser/Land:** Working Party on Research on the Mentally Incapacitated, Medical Research Council / Großbritannien

**Jahr:** 1991

**Internetfundstelle:** <http://www.mrc.ac.uk/pdf-ethics-mental.pdf>

**Ziel:** „... to consider the adequacy or otherwise of existing MRC statements and the published guidance from other bodies about the conduct of non-therapeutic research investigations in the special circumstances of research on the mentally incapacitated.“

**Anmerkungen:** Die Empfehlungen enden mit folgendem Satz: „We recommend that the Council should revise its guidance on research on mentally incapacitated people so as not to exclude research satisfying these conditions.“

**12 (E nat glob)****Titel:** Institutional Review Board (IRB) Guidebook**Verfasser/Land:** US Office for Human Research Protections/USA**Jahr:** 1993**Internetfundstelle:** [http://ohrp.osophs.dhhs.gov/irb/irb\\_preface.htm](http://ohrp.osophs.dhhs.gov/irb/irb_preface.htm)**Ziel:** „It does point out issues to which IRBs should pay attention and presents areas where ethicists and others concerned with these issues have arrived at a consensus on the ethical acceptability of a particular activity or method.“**Anmerkungen:** gegliedert in 6 Kapitel, von besonderem Interesse Kapitel 3 (major focal points of IRB review) und 4 (considerations of research design)**13 (E nat spez)****Titel:** Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children**Verfasser/Land:** Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethic Advisory Board RCPCH/Großbritannien**Jahr:** 2000**Internetfundstelle:** [www.ich.ucl.ac.uk/ich/r&d/forms/rcpch\\_guidelines\\_erc.pdf](http://www.ich.ucl.ac.uk/ich/r&d/forms/rcpch_guidelines_erc.pdf)**Ziel:** „... to benefit children who take part in research, children who may be helped by the research findings, and medical research itself.“**Anmerkungen:** überarbeitete Leitlinien von 1980; Basis bilden 6 Grundprinzipien**14 (E nat glob)****Titel:** Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees (GfREC)**Verfasser/Land:** Central Office for Research Ethics Committees (COREC)/Großbritannien**Jahr:** 2001**Internetfundstelle:** [www.dh.gov.uk/assetRoot/04/05/86/09/04058609.pdf](http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/05/86/09/04058609.pdf)**Ziel:** „... provides a standard framework for the process of review of the ethics of all proposals for research in the National Health Service and Social Care“, „... it sets out general standards and principles for an accountable system of REC (*Research Ethics Committees*).“**Anmerkungen:** Die im Juli 2001 erstmals veröffentlichten Empfehlungen werden gerade überarbeitet, um sie der EU-Direktive anzupassen. Ergänzt werden sie durch bereits im Februar 2004 veröffentlichte Standard Operating Procedures (SOPs) für alle in Großbritannien arbeitenden Ethik-Kommissionen ([www.corec.org.uk/wordDocs/SOPs.doc](http://www.corec.org.uk/wordDocs/SOPs.doc))**15 (E nat spez)****Titel:** On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees (Guidance for Clinical Trial Sponsors)**Verfasser/Land:** U.S. Department of Health and Human Services et al/USA**Jahr:** 2001**Internetfundstelle:** <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>



**Ziel:** „... to assist sponsors of clinical trials in determining when a Data Monitoring Committee is needed for optimal study monitoring, and how such committees should operate.“

**Anmerkungen:** keine

#### 16 (E nat spez)

**Titel:** Financial Disclosure by Clinical Investigators (Guidance)

**Verfasser/Land:** U.S. Department of Health and Human Services et al/USA

**Jahr:** 2001

**Internetfundstelle:** <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

**Ziel:** „... to ensure that financial interests and arrangements of clinical investigators that could affect the reliability of data submitted to FDA are identified and disclosed by the applicant.“

**Anmerkungen:** keine

#### 17 (E nat spez)

**Titel:** NIH Policy and Guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research

**Verfasser/Land:** National Institutes of Health/USA

**Jahr:** 2001

**Internetfundstelle:** [http://grants.nih.gov/grants/funding/women\\_min/guidelines\\_amended\\_10\\_2001.htm](http://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines_amended_10_2001.htm)

**Ziel:** „The guidelines ensure that all NIH-funded clinical research will be carried out in a manner sufficient to elicit information about individuals of both sexes/genders and diverse racial and ethnic groups and, particularly in NIH-defined Phase III clinical trials, to examine differential effects on such groups.“

**Anmerkungen:** keine

#### 18 (E nat glob)

**Titel:** Manual for the review of medical research involving human subjects

**Verfasser / Land:** Central Committee on research involving human subjects. Niederlande

**Jahr:** 2002

**Internetfundstelle:** [www.ccmo.nl/download/toetsingshandleiding-2002\\_ENG.pdf](http://www.ccmo.nl/download/toetsingshandleiding-2002_ENG.pdf)

**Ziel:** „... to enhance quality, promote legal clarity and to simplify the day-to-day activities of METCs (medical ethics review committees).“, „... two central objectives: the first is to set out the rules and regulations governing the field in the form of a coherent annotated body of instructions (...) the second central objective is to assist accredited METCs by providing practical guidance regarding the performance of their statutory and other duties.“

**Anmerkungen:** in 4 Kapitel gegliedert: 1. organisation and structure of medical ethics review committee, 2. statutory obligations and procedures, 3. review of research protocols, 4. quality policy; zusätzlich 200 Seiten starker Anhang mit ergänzenden Materialien, u.a. Gliederung eines Curriculum vitae, Aufbau eines Studienprotokolls

**19 (E nat glob)****Titel:** Operational Standard for Ethics Committees**Verfasser (Land):** Ministry of Health (Neuseeland)**Jahr:** 2002**Internetfundstelle:** <http://www.moh.govt.nz>**Ziel:** „... to be a useful and practical resource, which will assist in the consideration of emerging ethical issues ...“, „... is designed to achieve consistency of ethical review throughout New Zealand“, „... to provide researchers and purchasers of research with guidance on the processes for ethical review ...“**Anmerkungen:** 7 Kapitel und 14 Anhänge, Kap. 2 diskutiert 8 ethische Grundprinzipien, Anhang 1 bis 7 stellt die Besonderheiten spezieller Studienteilnehmer (z.B. Kinder, Bewusstlose, Ältere) zusammen.**20 (E nat glob)****Titel:** Guidelines on Ethics in Health Research**Verfasser/Land:** Health Research Council of New Zealand (HRC), „The HRC is the major government-funded agency responsible for purchasing and co-ordinating health research ... The HRC mission is to improve human health by promoting and funding health research.“**Jahr:** 2002**Internetfundstelle:** [www.hrc.govt.nz/download/pdf/ethgdlns.pdf](http://www.hrc.govt.nz/download/pdf/ethgdlns.pdf)**Ziel:** adoption of the Operational Standard for Ethics Committees**Anmerkungen:** keine**21 (E nat glob)****Titel:** Ethical Conduct for Research Involving Humans (Tri Council Policy Statement)**Verfasser/Land:** Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (drei staatliche Einrichtungen): „The people of Canada have created and funded the MRC, NSERC and SSHRC, to promote, assist and undertake research in the domains indicated by their names ... The Council will consider funding only to individuals and institutions which certify compliance with this policy.“**Jahr:** 2003**Internetfundstelle:** [www.ncehr-cnerh.org/english/code\\_2/](http://www.ncehr-cnerh.org/english/code_2/)**Ziel:** „... to articulate ethical norms that transcend disciplinary boundaries“, „... to harmonize the ethics review process ...“**Anmerkungen:** im Anhang 2 sind die zuvor in 10 Kapiteln ausführlich diskutierten Artikel auf 11 Seiten zusammengefasst dargestellt.

**22 (E nat spez)**

**Titel:** Financial Relationships and Interests in research involving Human subjects: Guidance for Human Subjects Protection

**Verfasser/Land:** Office of Public Health and Science, US Department of Health and Human Services (HHS)/USA

**Jahr:** 2003

**Internetfundstelle:** <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/references/fr03-7691.pdf>

**Ziel:** „... help these entities (*investigators, research institutions, institutional review board*) assess whether financial interests in research could affect the rights and welfare of research subjects, and if so, what actions might be taken to manage or eliminate these conflicts of interest.“

**Anmerkung:** Empfehlungen für Forschungsvorhaben, die vom Department of Health and Human Services unterstützt werden oder unter der Kontrolle der Food and Drug Administration (FDA) stehen.

**4.2.2 Gruppe Q: Schwerpunkt Qualitätssicherung der Forschung****23 (Q int spez)**

**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 (EMA): „EMA is a decentralised body of the European Union.“

**Jahr:** 1993

**Internetfundstelle:** [pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc7aen.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc7aen.pdf)

**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. 26)

**24 (Q int spez)**

**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). 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:** 1994

**Internetfundstelle:** [www.ich.org](http://www.ich.org) → „Guidelines“ → „Efficacy Guidelines“

**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

**25 (Q int glob)****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). 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:** 1995

**Internetfundstelle:** [www.ich.org](http://www.ich.org) → „Guidelines“ → „Efficacy Guidelines“

**Ziel:** „... to allow the compilation of a single core clinical study report acceptable to all regulatory authorities of the ICH regions.“

**Anmerkungen:** keine

**26 (Q int glob)****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). 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:** 1997

**Internetfundstelle:** [www.ich.org](http://www.ich.org) → „Guidelines“ → „Efficacy Guidelines“

**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

**27 (Q int spez)****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, Erläuterung s. 20)

**Jahr:** 1998

**Internetfundstelle:** [www.ich.org](http://www.ich.org) → „Guidelines“ → „Efficacy Guidelines“

**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 „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Biometrischer Praxis (GBP) in der medizinischen Forschung“ von Mansmann U, Jensen K & Dirschedl P in *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 35/1 (2004), S.63–71.

**28 (Q nat spez)****Titel:** Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis**Verfasser/Land:** DFG, Deutschland**Jahr:** 1998**Internetfundstelle:** <http://www.dfg.de/antragstellung/#3>**Ziel:** „... Vorbeugung gegen Unredlichkeit ..., Grundregeln für den Umgang mit Vorwürfen wissenschaftlichen Fehlverhaltens.“**Anmerkungen:** 16 Empfehlungen richten sich „vornehmlich an die verfassten Institutionen der Wissenschaft, über sie aber auch an alle ihre Mitglieder.“**29 (Q int spez)****Titel:** Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH-E10)**Verfasser/Land:** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Erläuterung s. 20)**Jahr:** 2000**Internetfundstelle:** [www.ich.org](http://www.ich.org) → „Guidelines“ → „Efficacy Guidelines“**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.**30 (Q int glob)****Titel:** Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6 GCP)**Verfasser/Land:** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Erläuterung s. 20)**Jahr:** 2001**Internetfundstelle:** <http://www.esf.org/sciencepolicy/141/Directive.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.

**31 (Q int spez)****Titel:** Points to consider on the evaluation of diagnostic agents

**Verfasser/Land:** Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), eine Einrichtung der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): „EMA is a decentralised body of the European Union.“

**Jahr:** 2001

**Internetfundstelle:** [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

**Ziel:** „... to outline the principles for the evaluation of efficacy of diagnostic agents that are intended for in vivo administration.“

**Anmerkungen:** diagnostic agent bedeutet: „any pharmaceutical product used as part of a diagnostic test (i.e. together with the equipment and procedures that are needed to assess the test result).“

**32 (Q int spez)****Titel:** Points to consider on missing data

**Verfasser/Land:** Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), eine Einrichtung der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): „EMA is a decentralised body of the European Union.“

**Jahr:** 2001

**Internetfundstelle:** [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

**Ziel:** „... general recommendations for handling missing data.“

**Anmerkungen:** ergänzt die knappen Ausführungen in der ICH E9 (Statistical Principles of Clinical Trials) zum Problemkreis fehlender Daten (missing values).

**33 (Q int glob)****Titel:** Good epidemiological practice (GEP): Proper conduct in epidemiologic research

**Verfasser/Land:** European Epidemiology Federation

**Jahr:** 2002

**Internetfundstelle:** [www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm](http://www.dundee.ac.uk/iea/GoodPract.htm)

**Ziel:** „... introduction to the principles of how best to follow accepted ethical principles while maintaining good quality research“.

**Anmerkungen:** gliedert in 11 Leitlinien mit zugeordneten Empfehlungen

**34 (Q nat glob)****Titel:** Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)

**Verfasser/Land:** Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE), Deutschland

**Jahr:** 2004, überarbeitete Version

**Internetfundstelle:** [http://www.rki.de/GESUND/EPIDEM/GEP\\_LANG.PDF](http://www.rki.de/GESUND/EPIDEM/GEP_LANG.PDF)

**Ziel:** „... einen Qualitätsstandard für die epidemiologische Forschung in Deutschland zu etablieren.“

**Anmerkungen:** gegliedert in 11 Leitlinien mit zugeordneten Empfehlungen

### 35 (Q nat spez)

**Titel:** Good Biometrical Practice in Medical Research – Guidelines and Recommendations

**Verfasser/Land:** German Association for Medical Informatics, Medical Biometry and Epidemiology, Deutschland

**Jahr:** 2004

**Fundstelle:** Mansmann V et al. in Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2004, 35:63–71

**Ziel:** „These guidelines summarise the scope of the tasks and responsibilities of a biometrician in medical research.“

**Anmerkungen:** „the main message of the statement is that biometricians in medical research ... have to contribute to sound methodological reasoning and to take responsibility and cooperate from the outset of a project.“

### 36 (Q nat spez)

**Titel:** Standard Operating Procedures (SOPs) for Research Ethics Committees in the United Kingdom

**Verfasser/Land:** Central Office for Research Ethics Committees (COREC)/Großbritannien

**Jahr:** 2004

**Internetfundstelle:** <http://www.corec.org.uk/recs/guidance/docs/SOPs.doc>

**Ziel:** „... to give operational advice and support to all Research Ethics Committees (REC) in England.“

**Anmerkungen:** keine

## 4.2.3 Gruppe R: Schwerpunkt regulatorisches Interesse

### 37 (R int)

**Titel:** Richtlinie 93/42/EWG, Medizinprodukte

**Verfasser/Land:** Europäisches Parlament und Rat der EU

**Jahr:** 1993

**Internetfundstelle:** [http://www.europa.eu.int/comm/enterprise/medical\\_devices/index.htm](http://www.europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm)

**Ziel:** „... Harmonisierung der in den Mitgliedstaaten geltenden Rechts- und Verwaltungsvorschriften bezüglich der Sicherheit, des Gesundheitsschutzes und der Leistungen von Medizinprodukten ... Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung des in den Mitgliedstaaten erreichten Schutzniveaus.“

**Anmerkungen:** Die Richtlinie 2001/83/EG wird durch zwei weitere Richtlinien ergänzt: durch die Richtlinie 90/385/EWG von 1993 zu aktiven implantierbaren medizinischen Geräten sowie durch die Richtlinie 98/79/EG von 1998 über In-vitro-Diagnostika

**38 (R int)****Titel:** Richtlinie 95/46/EG (Datenschutzrichtlinie)**Verfasser/Land:** Europäisches Parlament und Rat der EU**Jahr:** 1995**Internetfundstelle:** <http://www.bka.gv.at/datenschutz/dsrlid.pdf>**Ziel:** „... Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr.“**Anmerkungen:** Die Inhalte dieser Richtlinie sind im neuen Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) umgesetzt (<http://www.bfd.bund.de/information/BDSG.pdf>); in der Broschüre „Datenschutz in Wissenschaft und Forschung“ von den Datenschutzbeauftragten Metschke und Wellbrock (<http://www.datenschutz.hessen.de/F06t65.htm>) werden die rechtlichen Vorgaben auf medizinische Forschungsprojekte übertragen.**39 (R int)****Titel:** Richtlinie 2001/20/EC**Verfasser/Land:** Europäisches Parlament und Rat der EU**Jahr:** 2001**Internetfundstelle:** <http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/f>**Ziel:** „Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.“**Anmerkungen:** Die Richtlinie 2001/20/EC musste bis spätestens 1. Mai 2004 in nationales Recht implementiert sein. In Deutschland wurden ihre Inhalte in das AMG sowie die GCP-Verordnung aufgenommen. Ergänzt wird die Richtlinie 2001/20/EG durch 5 „detailed guidance“, die folgende Bereiche betreffen: (a) the request to the administrative authority for authorization of a trial (b) the documentation and application format to an ethics committee, (c) the presentation of adverse reaction report, (d) the database for SUSAR, (e) the European clinical trials database, alle vom 26.04.2004, zu finden unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm>.**40 (R int)****Titel:** Richtlinie 2003/63/EG**Verfasser/Land:** Europäisches Parlament und Rat der EU**Jahr:** 2003**Internetfundstelle:** [http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/legislation\\_de.html](http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/legislation_de.html)**Ziel:** „... Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel“**Anmerkungen:** Die Richtlinie 2001/83/EG vom November 2001 wurde durch die Richtlinie 2003/63/EG vom Juni 2003 in einigen Punkten geändert. Vor allem der Anhang 1 „Analytische, toxikologisch-pharmakologische und ärztliche oder klinische Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln“ wurde ersetzt und neuen Vorschriften angepasst.



**41 (R int spez)**

**Titel:** Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (ENTR/CT1)

**Verfasser/Land:** European Commission

**Jahr:** 2004, Revision 1

**Internetfundstelle:** <http://eudract.emea.eu.int/document.html>

**Ziel:** „... to provide advice on the application format and contents of a request to the competent authority in any EU Member State ...“

**Anmerkungen:** Die Empfehlungen sind im Zusammenhand mit Artikel 9 (8) der EU-Direktive 2001/20/EC zu sehen. Nach diesem soll die Kommission ausführliche Anleitungen für den Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, Änderungen im Prüfplan und Mitteilung über Prüfungsabschluss entwickeln.

**42 (R int spez)**

**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:** 2004, Revision 1

**Internetfundstelle:** <http://eudract.emea.eu.int/document.html>

**Ziel:** „... to provide advice on the format and content of an application for an ethics committee opinion on a proposal to undertake such a 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 Zif.1)

**43 (R int spez)**

**Titel:** Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (ENTR/CT3)

**Verfasser/Land:** European Commission/EU

**Jahr:** 2004

**Internetfundstelle:** <http://eudract.emea.eu.int/document.html>

**Ziel:** „Article 18 of Directive 2001/20/EC requires the Commission to publish detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports, together with decoding procedures for unexpected serious adverse reactions. The present guidance fulfils the obligations laid down in this Article.“

**Anmerkungen:** Annex 3 enthält Angaben zu den „Data Elements for SUSAR report.“

### 4.3 Weitere Quellen:

Auf der Website [http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/legislation\\_de.html](http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/legislation_de.html) wird ein direkter Zugriff auf einschlägige **europäische Gesetzestexte und internationale Übereinkommen** sowie auf internationale Erklärungen und Verhaltenskodizes angeboten. Ferner verweist sie auf die forschungsrelevanten Stellungnahmen der Europäischen Gruppe für Ethik. Über Links können die wichtigsten Dokumente zum Thema Ethik in der Forschung abgerufen werden. Die Website [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) bietet für die Themenbereiche Arzneimittel und Medizinprodukte Links zu nationalen wie internationalen Leit/Richtlinien und Gesetzen an.

Zu einer ganzen Reihe von forschungsrelevanten Einzelfragestellungen bietet „**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**“ (EMA) „Guidances“ an, die über die Website der EMA (<http://www.ema.eu.int/>) zu finden sind. „EMA is a decentralised body of the European Union. It has its headquarters in London since January 1995. Its main responsibility is the protection and promotion of public and animal health, through the evaluation and supervision of medicines for human and veterinary use. The EMA works as a network, bringing together the scientific resources of the Member States to ensure the highest level of evaluation and supervision of medicines in Europe. The Agency cooperates closely with international partners on a wide range of regulatory issues“. Beispielhaft sollen folgende drei Schriften erwähnt sein:

- ▲ CPMP/EWP/908/99 Points to consider on multiplicity issues in clinical trials (2002)
- ▲ CPMP/EWP/2836/99 draft Points to consider on adjustment for baseline covariates (2001)
- ▲ CPMP/EWP/908/99 Points to consider on multiplicity in clinical trials (2002)

Unter dem Link <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> erreicht man eine Aufstellung aller **FDA-Guidelines, Guidances und Points to Consider** im Überblick ab dem Jahr 1980. Exemplarisch verweisen wir auf folgende Schriftstücke:

- ▲ Guidance for Industry. Medical Imaging Drug and Biological Products, Part 1: Conducting Safety Assessment; Part 2: Clinical Indications; Part 3: Design, Analysis and Interpretation of Clinical Studies, Draft Guidance 2003
- ▲ Guidance for Industry. Financial Disclosure by Clinical Investigators. 2001
- ▲ Guidance for Clinical Trial Sponsors. On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees, Draft Guidance, November 2001

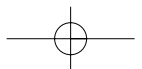
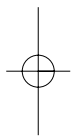
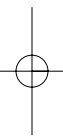
Die im Folgenden angeführten **deutschen Gesetze und Verordnungen** sind unter der Internetadresse [http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/GESAMT\\_index.html](http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/GESAMT_index.html) erhältlich.

- ▲ Gesetz über Medizinprodukte (MPG) in der Fassung vom 07. August 2002
- ▲ Bundesdatenschutzgesetz (Neufassung vom 14. Januar 2003)
- ▲ Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 09. August 2004
- ▲ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) August

## Anhang

### Dokumentation der 22. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 19./20. November 2004 in Berlin

<b>1</b>	<b>Protokoll der 22. Jahresversammlung</b> .....	<b>139</b>
	<i>Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hanjörg Just, Prof. Dr. Dr. Urban Wiesing</i>	
<b>2</b>	<b>Vorträge</b> .....	<b>149</b>
2.1	Biobanken aus der Sicht des Betreibers – 149 <i>Dr. med. H.-J. Weber, Lilly Deutschland, Bad Homburg</i>	
2.2	Klinische Studien an nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten – Randomisierung und mutmaßliche Einwilligung – 155 <i>Prof. Dr. jur. Michael Köhler, Hamburg</i>	
<b>3</b>	<b>Beschlussfassungen der 22. Jahresversammlung</b> .....	<b>161</b>
3.1	Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen, beschlossen von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik- Kommissionen am 20.11.2004 – 161	
<b>4</b>	<b>Beschlüsse der 6. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 4. Juni 2005 zum Tagesordnungspunkt „Anträge an Ethik-Kommissionen bei multizentrischen klinischen Prüfungen“</b> ....	<b>165</b>
4.1	Anlagen – 166	
	Anlage 1: Angaben/Unterlagen zum Qualifikationsnachweis einer Prüfstelle/eines Prüfers – 166	
	Anlage 2: Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung mit einem Humanarzneimittel bei der zuständigen Ethik- Kommission – 167	
	Anlage 3: Checkliste: Erforderliche Antragsunterlagen für Studien nach AMG – 168	
4.2	Datenschutzerklärung – 171	



# 1 Protokoll der 22. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 19./20. November 2004 in Berlin

Erster Teil der Jahresversammlung 19. November 2004: Mitglieder und Gäste

Anwesend: Lt. Anwesenheitsliste, einzusehen bei der Geschäftsstelle des Arbeitskreises

Beginn: 14.00 Uhr

Ende: 18.00 Uhr

## 1.1 Begrüßung und Tätigkeitsbericht

*Prof. Dr. E. Doppelfeld, Köln*

„Meine sehr verehrten Damen und Herren,

zur ersten Jahresversammlung unseres Arbeitskreises im neuen Domizil der Bundesärztekammer in Berlin, der 22. Jahresversammlung insgesamt, heiße ich Sie sehr herzlich willkommen. Ich freue mich, in unserer Mitte Herrn Prof. Dr. Fuchs, Hauptgeschäftsführer der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetages, begrüßen zu dürfen. Als Hausherrn und Gastgeber haben wir ihm dafür zu danken, dass wir in Fortführung der langjährigen Kölner Tradition weiterhin im Hause der Bundesärztekammer tagen können. Herrn Prof. Fuchs gilt darüber hinaus nachhaltiger Dank dafür, dass die Bundesärztekammer und die von ihr verwaltete Hans-Neuffer-Stiftung die Tätigkeit des Arbeitskreises nach wie vor in jeder Weise fördern. Sie alle wissen, dass wir ohne diese finanzielle Unterstützung nicht arbeitsfähig wären und unsere Schriftenreihe „Medizin-Ethik“ nicht erscheinen könnte!

Die Tätigkeit des Arbeitskreises vollzieht sich im kontinuierlichen Dialog mit der Bundesärztekammer als der Spitzenorganisation der ärztlichen Selbstverwaltung und den auf Bundesebene zuständigen Institutionen, deren Repräsentanten wir begrüßen:

Frau Regierungsdirektorin Lubenow, Bundesministerium der Justiz, als Leiterin der deutschen Delegation im Lenkungsausschuss „Bioethik“ des Europarates. Sie ist mit unseren Anliegen vertraut und in vielen Fällen hilfreich. Ich begrüße Herrn Regierungsdirektor Dr. Rösler und Frau Spelberg, Bundesministerium für Bildung und Forschung, ebenfalls engagierte und kenntnisreiche Gesprächs- und Diskussionspartner in Berlin und in Straßburg. Herr Ministerialrat Hofmann, unser langjähriger Gesprächspartner aus dem Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung, musste seine Teilnahme leider in letzter Minute absagen. Wir begrüßen ferner Herrn Direktor und Prof. Dr. Kreuz als Vertreter des BfArM und Frau Dr. Steinmüller als Repräsentantin des Projektträgers DLR. Es freut uns besonders, dass Herr Dr. Feiden, Begleiter unseres Arbeitskreises ab ovo, auch in diesem Jahr den Weg zu uns gefunden hat. Herr Prof. Dr. Dr. Wiesing, Herausgeber unserer Schriftenreihe, wurde vor wenigen Wochen zum Vorsitzenden der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, der ZEKO, gewählt. Mit meinem Glückwunsch verbinde ich die Gewissheit, dass durch diese Wahl die Kooperation zwischen ZEKO und Arbeitskreis weiter gefestigt wird. Herr Prof. Wie-

sing konnte als Beitrag zur Außendarstellung des Arbeitskreises pünktlich zur 22. Jahresversammlung Band 17 unserer Reihe „Medizin-Ethik“ zum Thema „Ethische Aspekte der Forschung in Psychiatrie und Psychotherapie“ vorlegen. Dank der Hans-Neuffer-Stiftung erhielt jedes Mitglied ein Exemplar.

Aus Gründen der Zeitersparnis beschränke ich mich darauf, mit herzlichem Dank die teilnehmenden Gastreferenten zu begrüßen: Herrn Dr. Hackenberger, Herrn Prof. Dr. Köhler, Herrn Dr. Weber und, vorausgreifend, Herrn Dr. Werner, der wegen einer Störung der Bahnstrecke Magdeburg-Berlin, ebenso wie andere Teilnehmer, verspätet eintreffen wird. Referenten und Moderatoren aus unserem engeren Kreise mögen sich mit pauschaler Begrüßung und pauschalem Dank begnügen.

Im Zentrum der Aufmerksamkeit des Arbeitskreises standen im Berichtsjahr der Abschluss der Überleitung der Richtlinie 2001/20/EG in das deutsche Recht und der Erlass der GCP-Verordnung. Über Stellungnahmen zu den Entwürfen, über die von dem zuständigen Ausschuss des Bundestages im Januar 2004 durchgeführte Anhörung habe ich die Mitglieder kontinuierlich unterrichtet. Ich darf auf diese Unterrichtungen verweisen und mir hier Einzelheiten ersparen.

Die 12. Novelle des AMG und die GCP-Verordnung sind bekanntlich Anfang August in Kraft getreten. Probleme ihrer praktischen Anwendung werden uns heute und morgen und wohl noch längere Zeit beschäftigen. Nach Abschluss der bundesgesetzlichen Neuordnung stehen die Anschlussgesetzgebung der Bundesländer sowie die Lösung des Problems der Haftung der Träger von Ethik-Kommissionen sowie ihrer Mitglieder aus. Neben anderem hat der Arbeitskreis auch im Vorfeld der Gesetzgebung diese Punkte regelmäßig angesprochen. Nach Abschluss des Gesetzgebungsverfahrens hat der Vorsitzende zum Punkt „Haftung“ die Vorsitzende der Konferenz der Gesundheitsminister (GMK9), die Vorsitzende der Konferenz der Kultusminister (KMK) sowie die Wissenschaftsminister der Bundesländer schriftlich gebeten, für eine bundeseinheitliche, die berechtigten Befürchtungen zerstreuernde Lösung Sorge zu tragen. Mit dem gleichen Ziel hat Herr Prof. Dr. Fuchs nach Beratung in der von der Bundesärztekammer neu gegründeten „Ständigen Konferenz der Geschäftsführer der Ethik-Kommissionen bei den Landesärztekammern“ die Vorsitzenden der GMK sowie die für Gesundheit zuständigen Minister bzw. Senatoren der Bundesländer angeschrieben. Auf unsere Intervention hin haben die Angesprochenen höflich und zustimmend geantwortet. Warten wir die Taten ab! Auch den Vorsitzenden des Medizinischen Fakultätentages, Herrn Prof. Dr. von Jagow, haben wir auf das Problem der Haftung hingewiesen, verbunden mit der Empfehlung, die derzeitige Rechtsstellung der universitären Ethik-Kommissionen zu bedenken. Die mit der 12. AMG-Novelle geänderte Funktion der Ethikkommissionen hat bei den Trägern – Fakultäten und Ärztekammern – Überlegungen ausgelöst, ob das bisherige System nicht durch eine andere Lösung ersetzt werden sollte. Ich habe hierzu in meinem Rundschreiben vom 25.9.2004 Stellung genommen und beschränke mich heute auf die Wiederholung des Schlussgedankens meines Briefes: Man möge sorgfältig die Vor- und Nachteile des gegenwärtigen Systems prüfen und abwägen gegenüber offen diskutierten anderen Modellen. Wenn die nach geltendem Landesrecht bei den medizinischen Fakultäten und Ärztekammern gebildeten Ethik-Kommissionen ihre Zuständigkeit für die klinische Prüfung von Arzneimitteln – in manchen Bereichen zwischen 80 und 100 % ihrer Tätigkeit – aufgeben, gefährden sie ihren Bestand und jede Art von Einfluss auf diesen umfangreichen Teil der Forschung! Bedenken sollte man auch, dass die zuständigen Gesetzgeber Rechtsstellung und Zuständigkeit der Ethik-Kommissionen vergleichsweise leicht ändern können. Sie genießen jedenfalls keinen gesetzlichen Bestandsschutz.

Die 12. Novelle des AMG fordert in bestimmten Fällen, teils fakultativ, teils obligatorisch, die Beziehung von Sachverständigen bzw. die Einholung von Gutachten. Der Vorstand hat am 9. November 2004 in einem Gespräch mit Vertretern der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, bei dem Herr Prof. Dr. Schaub als sachkundiges Mitglied unseres Beirats für Grundsatzfragen teilnahm, Möglichkeiten erörtert, wie bei Bedarf entsprechende Gutachter benannt bzw. wo Gutachten angefordert werden könnten. Die Angelegenheit wird weiter diskutiert. Sie werden kontinuierlich unterrichtet werden.

Die Tätigkeit der „Kommission somatischer Gentransfer“ (KSG) des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (BÄK) wurde durch Beschluss des Vorstandes der BÄK vom 29.10.2004 zunächst ausgesetzt. Die KSG wird danach zunächst keine genterapeutischen Projekte mehr beraten, die nach dem Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle bei Ethik-Kommissionen eingereicht werden. Ich habe Sie durch meine E-Mail vom 10. November 2004 über dieses Moratorium unterrichtet und Hinweise gegeben, wie bei zwischenzeitlich entstehendem Beratungsbedarf verfahren werden könnte. Ich gehe davon aus, dass der Vorstand des Arbeitskreises die seitens des Präsidenten der Bundesärztekammer gewünschten Verhandlungen über die Fortsetzung der bewährten Zusammenarbeit mit der KSG nach Aufhebung des Moratoriums erfolgreich abschließen kann.

Zu erwähnen ist schließlich, dass der Beirat für Grundsatzfragen die auf Wunsch einzelner Mitglieder zunächst unterbrochene Arbeit an der Formulierung einer Mustersatzung für Ethik-Kommissionen wieder aufgenommen hat und sie nach dem Ergebnis des morgen zu diskutierenden Entwurfs weiterführen wird. Für diese Erörterungen sowie für die Fortführung der Debatte über den Entwurf der Satzung des Arbeitskreises haben wir einen beachtlichen Zeitrahmen vorgesehen. Falls gewünscht, können wir morgen selbstverständlich das Thema „multizentrische Studien“ vorziehen, gegebenenfalls zu Lasten der Zeit für die Satzungsdiskussionen.

Zum Abschluss ein Blick über die Grenzen: Am 30. Juni 2004 hat der Ministerrat des Europarates das Zusatzprotokoll „Biomedizinische Forschung“ zum „Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin“, der Konvention von Oviedo angenommen. Es wird voraussichtlich Ende Januar 2005 zur Zeichnung geöffnet werden. Für zeichnende und ratifizierende Mitgliedsstaaten des Europarates werden die Konvention von Oviedo und das Zusatzprotokoll in Zukunft die entscheidenden, gesetzlich bindenden Regelungen der medizinischen Forschung sein. Die Europäische Kommission veranstaltet am 27. und 28. Januar 2005 in Brüssel ein Symposium „Ethik-Kommissionen in der Forschung“. Um zahlreiche Teilnahme wird gebeten. Das vorläufige Programm wird Ihnen in den nächsten Tagen per E-Mail übersandt werden.

Am Ende meines Berichtes bedanke ich mich für rüchhaltlose, tatkräftige Unterstützung bei allen Mitgliedern des Vorstandes sowie bei den Mitgliedern des Beirates für Grundsatzfragen, unter denen ich die Herren Dr. Burger und Prof. Wessler namentlich erwähne. Herr Dr. Burger hat während seiner langjährigen Zugehörigkeit zum Arbeitskreis die Debatten und Beschlüsse durch konstruktive Mitarbeit und Beiträge gefördert, in denen seine reiche Erfahrung aus der hauptamtlichen Arbeit in der Bayerischen Landesärztekammer zum Tragen kam. Hierfür schulden wir ihm vielfältigen Dank. Herr Dr. Burger, den wir mit einem weinenden und einem lachenden Auge scheidend sehen, wird zu Beginn des neuen Jahres die Stelle des Hauptgeschäftsführers der bayerischen Landesärztekammer antreten. Diese Wendung seiner beruflichen Entwicklung sehen wir natürlich mit lachendem Auge und mit großer Mitfreude. Unsere besten Wünsche begleiten Herrn Dr. Burger, der, wie er mir versicherte, dem Gedanken der Ethik-Kommissionen verbunden bleiben wird.“

## 1.2 Biobanken

### 1.2.1 Biobanken aus der Sicht des Betreibers

*Dr. med. H.-J. Weber, Lilly Deutschland, Bad Homburg*

Der Vortrag von Herrn Dr. Weber ist abgedruckt unter 2.1 Vorträge ab S. 149.

### 1.2.2 Stellungnahme des Nationalen Ethikrates

*Prof. Dr. J. Taupitz*

Prof. Taupitz erläutert in seinem Vortrag die wesentlichen Punkte der Stellungnahme des Nationalen Ethikrates zu „Biobanken für die Forschung“ aus dem Jahre 2004. (Die Stellungnahme ist publiziert unter Nationaler Ethikrat (Hrsg.). Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. 2004, Nationaler Ethikrat, Berlin. Auch im Internet unter: <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>). In der Aussprache wird deutlich, dass Biobanken im Hinblick auf den Schutz der Daten noch immer kontrovers diskutiert werden. Die hier vorgelegene, pragmatische Stellungnahme des Nationalen Ethikrates wird jedoch überwiegend als eine gute und praktikable Lösung angesehen.

## 1.3 GCP-Verordnung – Vorgaben für Ethik-Kommissionen

*Dr. E. Werner, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung*

Herr Dr. Werner erläutert in seinem Vortrag die Vorgaben, die sich aus der GCP-Verordnung für die Ethik-Kommissionen ergeben. In der Diskussion wird deutlich, dass die GCP-Verordnung noch zahlreiche Fragen offen lässt. Es wird betont, dass bei der Finanzierung von Studien sichergestellt sein muss, dass die bereitgestellten Beträge eine Finanzierung der Studie bis zu deren Abschluss (!) gewährleisten.

Offen bleibt ferner die Frage, inwieweit das vom Gesetzgeber gewünschte Votum ohne Auflagen tatsächlich als durchgängige Forderung aufrechterhalten werden kann. Es wird hier eine Kollision mit den Verwaltungsverfahrensgesetzen der Bundesländer gesehen. Bei strikter Anwendung der bedingungslosen Voten könnte es unter Umständen bei kleinsten Verstößen zu einer unverhältnismäßigen Ablehnung eines Forschungsvorhabens kommen.

Schließlich bleibt offen, wann bei multizentrischen Studien die federführende Ethik-Kommission die Vollständigkeit des Antrages bestätigen kann. Hier sind besonders zu berücksichtigen die den lokalen Ethik-Kommissionen obliegende Beurteilung der Eignung von Prüfstellen und Prüfern und die hierzu vorzulegenden Unterlagen. Ungeklärt bleibt auch die Begründung für die Frage nach der Geschlechterverteilung in der GCP-Verordnung. Warum soll diese in jedem Falle erfolgen und wie wäre sie zu beantworten?



## 1.4 Verfahren bei unerwünschten Ereignissen

*Vorträge von Herrn Prof. Wessler, Mainz; Dr. Hackenberger, BfArM*

Herr Prof. Wessler und Herr Dr. Hackenberger erläutern das Verfahren der Ethik-Kommissionen bei unerwünschten Ereignissen. Es ergibt sich zunächst, dass der Sponsor bzw. der Prüfer eine Berichtspflicht bezüglich unerwünschter Ereignisse hat. Berichtet er nicht, so begeht er eine Ordnungswidrigkeit. Der Prüfer meldet UEs und SUSARs an den Sponsor. Dieser filtert die Daten und gibt die SUSARs an die Ethik-Kommission weiter. Bei Todesfällen müssen die zuständigen Ethik-Kommissionen, bei multizentrischen Studien also sowohl die federführende, wie auch die lokalen EK informiert werden. Die letzteren können, aber müssen nicht die Meldungen über SUSARs empfangen. Es müssen alle zur Aufklärung des Falles notwendigen Auskünfte übermittelt werden. Es besteht Einigkeit, dass die Ethik-Kommissionen derzeit nicht in der Lage sind, tragfähige Bewertungen von unerwünschten Ereignissen vorzunehmen. Dies könnte besser werden, wenn die Zusammenarbeit mit dem BfArM sich in der gewünschten Weise entwickelt und der Zugriff auf die Nebenwirkungsdateien des BfArM möglich wird. Zurzeit können die Ethik-Kommissionen ihr Urteil nur auf Verdacht begründen. In einem solchen Verdachtsfalle kann dann eine Stellungnahme des zuständigen DSMB („data safety monitoring board“) verlangt und gegebenenfalls eine Ergänzung der Patientinformation oder auch weiterreichende Konsequenzen veranlasst werden. Die Kommissionen müssen darauf sehen, dass für alle größeren Studien ein DSMB gebildet wird, welches die Nebenwirkungsmeldungen für die zuständige Kommission bewertet. Es besteht Einigkeit, dass alle unerwünschten Ereignisse an die Ethik-Kommission gemeldet werden müssen.

## 1.5 Klinische Studien an nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten – Randomisierung und mutmaßliche Einwilligung?

*Prof. Dr. jur. Michael Köhler, Hamburg*

(Der Vortrag von Herrn Prof. Dr. jur. Köhler ist abgedruckt unter 2.2 Vorträge ab S. 155.)

In der Diskussion wird deutlich, dass Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten nach wie vor sehr schwierig ist. Unfallopfer sind ausschließlich Patienten. Der Arzt ist zur Behandlung verpflichtet und zwar zur ausschließlichen Anwendung indizierter Maßnahmen. Forschung ist nur dann möglich, wenn das zu prüfende Medikament oder der zu prüfende Eingriff eine sehr hohe Erfolgserwartung mitbringen. Besteht eine bestmögliche, durch Studien belegte Therapiemöglichkeit nicht, so sind unter bestimmten Bedingungen ebenfalls wissenschaftliche Studien, eventuell auch eine Randomisierung möglich. Ein Problem besteht darin, dass sich die derzeitige Rechtsprechung ausschließlich am Eigennutz des Patienten orientiert. Es bleibt offen, ob dies ein dauerhaft tragfähiges Konzept ist. Die Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten könnte möglicherweise erleichtert werden, wenn eine entsprechende Modifikation des Organspenderausweises entwickelt werden würde.

## 1.6 Ethik-Kommissionen/Register klinischer Studien

*Prof. Just, Freiburg*

Prof. Just berichtet über Einzelheiten und Konzeptionen des geplanten Registers klinischer Studien. Eine breite, allgemeine Zustimmung zur Beteiligung von Ethik-Kommissionen an einem nationalen Studienregister, bzw. Forschungsdatenbank wird sogleich deutlich. Mehrere Voraussetzungen müssen jedoch gegeben sein: Es sollte nur ein einziges Register als Empfänger der Meldungen zulässig sein, welches mit entsprechenden internationalen Datenbanken kompatibel sein muss. Ferner muss gegeben sein, dass möglichst alle Ethik-Kommissionen teilnehmen. Weiterhin ist vorzusetzen, dass zusätzliche Belastungen und/oder Kosten für die Ethik-Kommissionen nicht entstehen. Das vorgeschlagene Verfahren, wonach der Antragsteller über einen „link“ zum Studienregister seinen Antrag ebenso wie an die Ethik-Kommissionen, so auch an eine Forschungsdatenbank gibt, ist nach den Freiburger Erfahrungen praktikabel, d.h. es wird in der Praxis von den antragstellenden Forschern angenommen.

Schließlich zählt zu den Voraussetzungen, dass die Meldung den international kompatiblen „minimal data set“ enthält. Die Forschungsdatenbank selbst sollte von einer öffentlich-rechtlichen, unabhängigen Institution getragen werden, am besten angesiedelt an einem universitären Institut für Medizinische Biometrie und Statistik. Keinesfalls sollte das Studienregister in Form einer Behörde konzipiert oder bei einem Ministerium oder einer Landesregierung angesiedelt sein.

Gegenteilige oder ablehnende Stimmen werden in der Diskussion nicht verzeichnet.

## 1.7 Tätigkeit von Ethik-Kommissionen

*Ass. jur. von Dewitz, Berlin*

Herr Ass. jur. von Dewitz stellt die wesentlichen Thesen seines im Auftrag der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages „Ethik und Recht der modernen Medizin“ erstellten Gutachtens zum Thema „Ethik-Kommissionen in der medizinischen Forschung“. (Im Internet unter [http://www.bundestag.de/parlament/kommissionen/ethik\\_med/gutachten/index.html](http://www.bundestag.de/parlament/kommissionen/ethik_med/gutachten/index.html) publiziert.) In der Diskussion wird erheblicher Unmut über Form und Inhalt des Vortrages formuliert. Insbesondere wird die vorgebrachte Kritik an der Arbeit der Ethik-Kommissionen als nur ungenügend dokumentiert kritisiert. Sie gründet offenbar auf Beobachtungen bei einzelnen Kommissionen, so bei derjenigen der Charité in Berlin. Daher werden die Schlussfolgerungen als nicht hinreichend durch Fakten belegt klassifiziert, ihre Verallgemeinerung als fragwürdig bezeichnet. Nichtsdestoweniger besteht Einmütigkeit darüber, dass zahlreiche der genannten Kritikpunkte ebenso berechtigt sind, wie sie auch der Beachtung und der Korrektur bedürfen.

Der Vortragende betont, dass die vorgelegten Daten Grundlage seien für sein Gutachten, welches er im Auftrag der Enquête-Kommission des Deutschen Bundestages „Ethik und Recht der modernen Medizin“ erstellt. Nachdem er mit der Erstellung des Gutachtens beauftragt worden war, hatte er den Mitgliedern des Arbeitskreises vor einigen Monaten einen sehr detaillierten Fragebogen zukommen lassen. Nicht alle Kommissionen sahen sich in der Lage, die umfangreichen Fragebögen in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit zu beantwor-

## 1.7 Tätigkeit von Ethik-Kommissionen

ten. Die Sitzungsteilnehmer würden es begrüßen, wenn sie mehr über den Rücklauf und die Auswertung der Ergebnisse erfahren könnten und wenn die freizügig und bei verschiedenen Anlässen geübte Kritik an der Tätigkeit unserer Ethik-Kommissionen im Licht gesicherter Daten mit ihnen diskutiert werden könnte.

Der Vorsitzende schließt die erste, nämlich die gemeinsame Sitzung mit unseren Gästen mit Dank an die Vortragenden, die Moderatoren und die Diskutanten.

Zweiter Teil der Jahresversammlung, 20. November 2004: Mitglieder

Anwesend: Lt. Anwesenheitsliste, einzusehen bei der Geschäftsstelle des Arbeitskreises

Beginn: 9.00 Uhr

Ende: 15.30 Uhr

Der Vorsitzende eröffnet die Sitzung und berichtet zunächst, dass er mit der Bundesärztekammer die folgenden **Termine für das Jahr 2005** provisorisch vereinbart hat:

- ▲ Sommertagung im Hause der BÄK Berlin, 3.–4. Juni 2005
- ▲ 23. Jahresversammlung des Arbeitskreises, ebenfalls im Hause der BÄK Berlin, 11.–12. November 2005

Die Versammlung stimmt diesen Vorschlägen zu. Die Termine können somit verbindlich mit der BÄK vereinbart werden. Das Ablaufschema der Tagungen bleibt unverändert.

Prof. Doppelfeld geht sodann auf 2 Tagesordnungspunkte des ersten Teils der Jahresversammlung ein:

1. Der Vorstand des Arbeitskreises wird sich bemühen, in geeigneter Weise und an zuständiger Stelle zu den von Herrn v. Dewitz vorgetragene(n) und in seinem Gutachten enthaltenen Angaben Stellung zu nehmen. Der Vorstand bittet alle Mitglieder in gleicher Weise tätig zu werden und insbesondere wo immer möglich das Gespräch mit Mitgliedern der Enquête-Kommission des Deutschen Bundestages „Ethik und Recht der modernen Medizin“ zu suchen. Dieser Vorschlag findet einhellige Zustimmung.

2. Der Tagesordnungspunkt „**Ethik-Kommissionen/Register Klinischer Studien**“ wurde nach dem Vortrag von Prof. Just zwar diskutiert, aber ohne formale Meinungsbildung abgeschlossen. Der Vorsitzende schlägt daher die folgende Zusammenfassung der Meinungsbildung vor:

- ▲ Die Ethik-Kommissionen anerkennen die Notwendigkeit der Registrierung klinischer Studien und unterstützen das Vorhaben.
- ▲ Sie sind, wie schon bei der 21. Jahresversammlung beschlossen, grundsätzlich zur Zusammenarbeit mit derartigen Registern bereit, unter der Bedingung, dass ihr Arbeitsumfang dadurch nicht ausgeweitet wird und dass keine zusätzlichen Kosten entstehen.
- ▲ Es soll ein einziges klinisches Register eingerichtet werden, und zwar in öffentlich-rechtlicher Trägerschaft.
- ▲ Die notwendigen Sicherheitsaspekte, insbesondere der Schutz der dem Register gemeldeten Daten müssen gewährleistet sein.
- ▲ Der dem Register zu übermittelnde Datensatz muss, wie bereits vorgesehen, mit Datensätzen für Register anderer Länder, bzw. für internationale Register kompatibel sein.

- ▲ Nach Erfüllung dieser Bedingungen könnten die Ethik-Kommissionen in ihren Antragsunterlagen die Frage an den Antragsteller nach Meldung seines Vorhabens an das klinische Register (via link) aufnehmen.

Gegen diese Zusammenfassung wird kein Widerspruch erhoben. Prof. Doppelfeld wird sie als Stand der Überlegungen des Arbeitskreises bei einem für den 15.12.2004 geplanten Gespräch mit Abgeordneten der SPD-Bundestagsfraktion verwenden und dem in dieser Angelegenheit tätigen BMBF übermitteln.

Abweichend von der Tagesordnung wird nun zunächst der Punkt „**Multizentrische Studien – offene Fragen und Harmonisierung**“ behandelt.

Für den abwesenden Dr. Burger trägt Prof. Wessler dessen Ausführungen vor. Demnach sind derzeit 59 Multicenter-Studien in die gemeinsame MC-Datenbank eingestellt. Prof. Wessler berichtet über die Verteilung der Nutzergruppen innerhalb des Arbeitskreises, erläutert Probleme und betont die hohen Sicherheitsstandards bei der Datenübermittlung. Er bittet darum, die Datenbank zu nutzen. Der Vorsitzende unterstützt diesen Wunsch und betont noch einmal, dass die Ethik-Kommissionen derzeit unter Beobachtung stünden und mit Kritik zu rechnen hätten, wenn ein problemloser Ablauf der Beurteilung von Multicenter-Studien nicht gewährleistet sei. Wie schon am Vortage ausgeführt, hängt die Zukunft der Ethik-Kommissionen in nicht unerheblichem Maße von der Bewältigung der angesprochenen Aufgaben ab.

Anschließend erläutert Prof. Wessler das Beratungsverfahren von Multicenterstudien anhand der GCP-Verordnung. Er geht auf verschiedene Interpretationen einzelner Punkte der GCP-Verordnung ein und stellt die zeitlichen Vorgaben für die Ethik-Kommissionen heraus. Er erläutert die Schwierigkeiten, die sich durch die verschiedenen Interpretationen ergeben und verweist auf Lücken in der GCP-Verordnung. Er bespricht die Unsicherheit, wie der Qualifikationsnachweis eines Prüfarztes bzw. einer Prüfstelle von den mitberatenden Ethik-Kommissionen erfragt werden sollte.

Der Vorsitzende weist unter Bezug auf Anfragen aus dem Kreis der Mitglieder darauf hin, dass für die Festlegung von Entgelten für die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen ausschließlich die Träger – Universitäten oder Ärztekammern – zuständig sind. Der Sponsor/Antragsteller sollte die so festgesetzten Gebühren unmittelbar der in Anspruch genommenen Ethik-Kommission erstatten. Die federführende Ethik-Kommission könne nicht als „Inkasso-Stelle“ für mitberatende Kommissionen eingesetzt werden. Im Rahmen seiner jährlichen Umfrage wird Prof. Just auch die Gebühren erfassen. Diese Angaben könnten gegebenenfalls von den Ethik-Kommissionen ihren Trägern als Entscheidungshilfe für eine Gebührenordnung vorgelegt werden. Prof. Doppelfeld sieht gegenwärtig keine Chance für eine bundeseinheitliche Gebührenordnung. Prof. Wessler und einige Diskutanten plädieren ebenfalls dafür, dass die Rechnungsstellung jeweils von den Ethik-Kommissionen selbst an den Sponsor/Antragsteller erfolgen soll. Abschließend berichtet Prof. Wessler über das von ihm entworfene Antragschreiben einschließlich des ins Deutsche übersetzten Moduls 2 und plädiert für eine Harmonisierung der Vorgehensweise. In der Diskussion wurde kontrovers erörtert, wie weit nach jetziger Gesetzeslage das Recht lokaler Ethik-Kommissionen zur Mitberatung geht. Ebenso wurde die Erforderlichkeit des Moduls 2, dazu in deutscher Übersetzung, in Frage gestellt. Hierzu stellen der Vorsitzende und Prof. Wessler übereinstimmend fest, der Wunsch nach Verwendung des Moduls 2 in deutscher Übersetzung sei aus dem Kreis der Mitglieder geäußert wor-

den. Es besteht Einigkeit darüber, dass das Modul 2 nur als Angebot zu verstehen ist, das insbesondere im Hinblick auf internationale Harmonisierung genutzt werden sollte. Ferner wurden das Problem der Nachforderung von Unterlagen sowie die Kommunikation der Ethik-Kommissionen untereinander diskutiert. Ergänzungen des Antrages sollten vorzugsweise über die federführende Ethik-Kommission angefordert werden.

Zur Nutzung der MC-Datenbank werden Sicherheitsbedenken geäußert. Es müsse sichergestellt sein, dass nur Befugte Einblick nehmen dürfen und dass die datenschutzrechtlichen Bestimmungen erfüllt werden. Auf Bitten des Vorsitzenden sagt Frau Dr. Henricus zu, die Frage des Datenschutzes mit dem Bayerischen Landesbeauftragten für Datenschutz zu erörtern. Prof. Doppelfeld fragt dann die Anwesenden nach ihrer Bereitschaft, die MC-Bank zu nutzen, wenn seitens der bayerischen Landesbehörde für Datenschutz nicht Bedenken erhoben werden. Mit Ausnahme von drei Sitzungsteilnehmern erklären alle Anwesenden ihre Absicht, die MC-Datenbank zu nutzen.

Auf Vorschlag des Vorsitzenden wird eine Arbeitsgruppe gegründet, die sich mit der o. g. Problematik befassen und ein Dokument zur Vorgehensweise anfertigen soll. Zur Mitwirkung erklären sich bereit:

Frau Dr. Knupfer, Dr. Burger (mündliche Mitteilung an Prof. Wessler), Prof. Just, Prof. Luft (Tübingen), Prof. Taupitz, Prof. Wessler, Prof. Wiesing sowie der Vorsitzende als Moderator. Frau Dr. Nicklas-Faust möchte sich ihre endgültige Entscheidung vorbehalten.

Als nächstes wurde der ursprüngliche Tagesordnungspunkt 2 des Programms „**Mustersatzungen von Ethik-Kommissionen**“ eingehend diskutiert.

Paragraph für Paragraph wird der Entwurf einer Mustersatzung durchgegangen und von der Versammlung besprochen. Änderungen und Ergänzungen werden unmittelbar in den Text aufgenommen. Die Versammlung nimmt schließlich mit 38 Ja-Stimmen und 2 Enthaltungen die zuvor diskutierte und nunmehr veränderte Mustersatzung für Ethik-Kommissionen an.

Nach der Mittagspause wurde der Tagesordnungspunkt „**Versicherungsfragen**“ behandelt.

Prof. Rittner berichtete 1. unter Bezug auf die Probandenversicherung von seinen Verhandlungen mit dem Gesamtverband der deutschen Versicherungswirtschaft. Er erläuterte die freiwillige Probandenversicherung außerhalb der Deckungsvorsorgepflicht. Er unterstreicht noch einmal die Empfehlung der „Versicherungsgruppe“ des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen, die den Antragstellern die freiwillige Probandenversicherung nur noch mit angemessener Risikodeckung nahe legt. Er schildert die Schwierigkeiten, die sich in der Praxis ergeben, wenn derartige Versicherungen abgeschlossen werden sollen. Er informiert weiterhin über Einzelbeispiele, bei denen eine Versicherung nicht möglich war. Er erläutert die erhebliche Verschlechterung der Versicherbarkeit von Nicht-AMG/MPG-Studien und bedauert, dass es sich hier um einen „Schritt zurück“ handle. Die Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“ wird sich am 31.5.2005 erneut mit dem GDV treffen.

In Bezug auf die Haftung von Ethik-Kommissionen berichtet Prof. Rittner von einer Umfrage unter den Ethik-Kommissionen. Das Ergebnis war erfreulich: Bei zwar unterschiedlichen Antworten gaben die meisten Kommissionen an, dass bei ihnen die Haftungssituation geklärt sei. Prof. Rittner erläutert die einzelnen Lösungsvorschläge und verweist auf offene Fragen. In der Diskussion werden einzelne Beispiele der Haftungsabsicherung von Ethik-Kommissionen erneut diskutiert.

Es folgt der Tagesordnungspunkt „**Erfahrungsaustausch**“.

Hier wird erneut auf die Versicherungsproblematik eingegangen. Insbesondere wurde auf die Schwierigkeiten verwiesen, wie die Deckungssummen abzuschätzen und zu berechnen seien. Auch die Wegeversicherung wurde besprochen. Prof. Rittner erläutert noch einmal die Empfehlung des Arbeitskreises, den Antragstellern den Abschluss einer Wegeversicherung nahe zu legen und verweist in diesem Zusammenhang auf die hier vergleichsweise niedrigen Prämien.

Abschließend wird der Wunsch geäußert, dass bei einer der nächsten Sitzungen die praktischen Auswirkungen des AMG nach der 12. Novelle ausführlicher diskutiert werden sollten.

Der Vorsitzende schließt die Sitzung um 15.30 Uhr mit abermaligem Dank an alle Vortragenden und Diskutierenden und wünscht eine gute Heimreise.

Freiburg/Tübingen, 30.12.2004

*Prof. Dr. Dr. h. c. H. Just*

*Prof. Dr. Dr. U. Wiesing*

## 2 Vorträge

### 2.1 Biobanken aus der Sicht des Betreibers: Forschungsorientierte Biobank eines Pharmazeutischen Unternehmens

*Hans-Joachim Weber*

#### 2.1.1 Ausblick der pharmakogenomischen Forschung

Von der Pharmakogenomik und Pharmakogenetik werden Fortschritte erwartet, welche eine radikale Veränderung der Arzneimittelentwicklung und -anwendung bewirken könnten. Die Vorstellungen einer „targeted therapy“ gehen so weit, dass „wir alle in 50 Jahren morgens eine individuell zusammengestellte Pille zur Vorbeugung schlucken“ werden, wenn wir auf Andres Metspalu hören, den Initiator des estnischen Genomprojektes [1]. Man kann Zweifel haben, ob dies eine realistische Vorstellung ist oder eine erstrebenswerte Zukunft beschreibt, aber die Erwartungen an genetische Polymorphismen bei der Erforschung von Krankheiten und deren Beeinflussung durch Medikamente sind in den modernen Wissenschaften jedenfalls nicht zu ignorieren. Gleichzeitig eröffnet dies eine Reihe weiterer Diskussionen, etwa hinsichtlich der Relevanz und Ethik von Untersuchungen an biologisch gelagertem Material, wie dies am Beispiel der populationsbezogenen Biobanken in England, Japan, Estland oder Island bereits erörtert wird [2–6].

Die größte Hoffnung der Pharmakogenetik ist sicherlich die einer individualisierten Therapie, „denn im Gegensatz zu der gleichbleibenden Struktur eines jeden Medikaments sind alle Menschen individuell verschieden“ [7, 8]. Wenn es nun gelingt, diese individuellen Unterschiede bei den Wechselwirkungen zwischen Medizin und Erbanlagen zu identifizieren, würden sich folgende Vorteile ergeben [9]:

- ▲ die individuelle Wirksamkeit der Arzneimittel zu optimieren
- ▲ unerwünschte Reaktionen zu vermeiden und
- ▲ die Aktivität von Medikamenten besser verstehen und steuern zu können

Einschränkend müssen wir berücksichtigen, dass genetische Mechanismen neben den Umweltfaktoren nur einen Teil der Variabilität ausmachen, die mit der Arzneimitteltherapie verbunden ist. Die Pharmakogenetik ist also keine Garantie für eine sichere Therapie, aber sorgt für eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeiten, mit einer solchen Therapie erfolgreich zu sein.

Die Relevanz dieser Forschungsrichtung basiert im Wesentlichen auf Enzymvariationen, die sich auf Metabolismus und Interaktionen auswirken, wie wir dies vom Marcumar, von Antiarrhythmika, Betablockern oder SSRIs her kennen. Weiterhin können Polymorphismen der Transportproteine oder Proteinvariationen der Rezeptoren eine Rolle spielen [10]. Ein gern genanntes konkretes Beispiel ist Trastuzumab: hier profitieren Patientinnen mit Mammakarzinom von der therapeutischen Anwendung, wenn der Tumor den Rezeptor HER2 überexpri-



miert. Ein weiteres Beispiel ist Gefitinib, welches sich als Hemmer der EGF-Rezeptoren beim Bronchialkarzinom als weitgehend unwirksam zeigte mit Ausnahme von etwa 10% der Patienten (v.a. Nichtraucher, Japaner und Frauen) mit einer genetisch bedingten veränderten Signalwirkung auf den Rezeptor [11]. Die praktische Bedeutung für die Patienten liegt darin, genetische oder proteinbasierte Biomarker für eine mit größerer Wahrscheinlichkeit wirksamen Therapie zu entwickeln und anderen Patienten, welche diesen Biomarker nicht aufweisen, die Nebenwirkungen einer mit großer Wahrscheinlichkeit unwirksamen Therapie zu ersparen.

Aus der Perspektive eines pharmazeutischen Unternehmens wird die Bedeutung der pharmakogenetischen Forschung darüber hinaus in einer besseren Selektion der Kandidaten für die „Produktpipeline“ sowie einer raschen Dosisfindung und einer effizienten Arzneimittelentwicklung gesehen. So lässt sich z. B. die Homogenität der untersuchten Patienten im randomisierten Vergleich, die heute im wesentlichen auf klinischen Ein- und Ausschlusskriterien beruht, durch die genetische Komponente ergänzen. Auf diese Weise werden weniger Versuchspersonen in den konfirmatorischen Studien benötigt. Allerdings sind die regulatorischen Auswirkungen eines solchen Konzeptes mit klügeren und kleineren Studien genau zu untersuchen. Hier befinden wir uns noch weitgehend am Anfang der Diskussion [12, 13].

Zusammengefasst ist die pharmakogenetische Forschung unerlässlich für eine bessere Medizin. Dabei ist eine stetige Entwicklung wohl eher zu erwarten als radikale oder explosionsartige Veränderungen.

### 2.1.2 Die Notwendigkeit der Forschung und Biobanken

Gemessen an den scheinbar unbegrenzten Möglichkeiten von Polymorphismen steckt die pharmakogenomische Forschung noch in den Kinderschuhen. Es ist noch weitgehend unbekannt, welche der genetischen Variationen eine Vorhersage erlauben, für welche Arzneimittel sie von Bedeutung sein könnten. Auch für die regulatorischen Konsequenzen befinden wir uns noch weitgehend im Beobachterstadium. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit dieser Forschung und der sie begleitenden Rahmenbedingungen, welche diese Forschung erst möglich machen, um neue Medikamente mit einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis entwickeln zu können [14].

Die pharmazeutischen Arzneimittelhersteller investieren erheblich, um diesem Ziel näher zu kommen. Grundlage dafür bilden die Biobanken, also die Lagerung von biologischem Material, welches von Patienten in klinischen Prüfungen gewonnen wird: es handelt sich um Blut- und Gewebeproben bzw. von DNA Proben, welche erforderlich sind, um die entsprechenden Tests aufzubauen. Dabei ist die Entwicklung eines genetischen Biomarkers eine komplexe Angelegenheit mit einem langwierigen Prozess von der Identifikation eines solchen Biomarkers bis zur relevanten Patientenstratifizierung. Derzeit befinden wir uns überwiegend im Stadium der retrospektiven Analysen anhand des aufbewahrten biologischen Materials, welche eine Voraussetzung sind, geeignete Hypothesen für Biomarker zu formulieren. Der Engpass in der Forschung sind die prospektiven Studien, welche sich konfirmatorisch anschließen müssen, um die Relevanz der Biomarker zu bestätigen.

Folgende Gesichtspunkte müssen wir berücksichtigen, um auf diesem Weg erfolgreich zu sein: [1] natürlich sind Biobanken nur nützlich, wenn sie mit entsprechenden phänotypischen Informationen der Patienten korreliert werden können. [2] Weiterhin ist bei den extrem vielfältigen genetischen Möglichkeiten und dem langwierigen Prozess wichtig, dass wir für unsere Analysen ausreichend Proben zur Verfügung haben und dass wir sie ausrei-



chend lange zur Verfügung haben und [3] dass wir unsere Forschungsziele flexibel den aktuellen Erkenntnissen anpassen können. [4] Und schließlich gibt es kommerzielle, auf Medikamente ausgerichtete Ziele zur Verbesserung und Verkürzung der Arzneimittelentwicklung der Arzneimittelhersteller sowie wissenschaftliche Ziele zur Aufklärung der Ursachen von Erkrankungen bzw. zur genetischen Epidemiologie der Populationsbiobanken. Diese beiden Kompartimente haben aber einen stark überlappenden Bereich, wenn es um diagnostische, prognostische und therapeutische Fortschritte für unsere Patienten geht. Insofern sind wir auf den intensiven Austausch von Daten, Proben und Ideen angewiesen.

Zusammenfassend ergeben sich nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten folgende Anforderungen an eine Biobank, um als Hoffnungsträger für die medizinische Forschung gelten zu können:

- ▲ eine Verknüpfung der Biobank mit Patienteninformationen
- ▲ eine möglichst umfangreiche Probensammlung
- ▲ lange Aufbewahrungsfristen mit Erlaubnis zur Mehrfachnutzung der Proben
- ▲ flexible (zukunftsadaptierte) Zielsetzungen
- ▲ eine Vernetzung der Biobank mit der externen Forschung

Eine solche Biobank ist „eine Frage des Umgangs“ [15] und macht eine sorgfältige Abwägung der ethischen und privatrechtlichen Aspekte erforderlich, die vom Nationalen Ethikrat in einer ausführlichen Stellungnahme zu „Biobanken für die Forschung“ erläutert sind [16]. Im Folgenden wird die Biobank eines pharmazeutischen Unternehmens exemplarisch vorgestellt. Allerdings gilt dabei zu berücksichtigen, dass es noch kein einheitliches Vorgehen gibt und alternative Ansätze möglich sind.

### 2.1.3 Bio- und Datenbank eines pharmazeutischen Unternehmens

Unsere zentrale Biobank (CSB = Combined Specimen Bank) hat die Ziele, die Wirksamkeit bestimmter therapeutischer Produkte vorherzusagen, Patienten mit einem höheren Risikopotential für Nebenwirkungen zu identifizieren und Erkrankungen für die Entwicklung weiterer Arzneimittel besser zu verstehen. Wir nehmen an, dass wir eine möglichst umfangreiche Biobank benötigen in Abhängigkeit vom multifaktoriellen Geschehen von Erkrankungen und deren Reaktion auf Arzneimittel sowie in Abhängigkeit der Zuverlässigkeit der phänotypischen (klinischen) Daten und des genotypischen Polymorphismus. Wir nehmen weiterhin an, dass privatrechtliche Aspekte eine wesentliche Rolle bei der Bereitschaft der Gesellschaft spielen, eine Biobank zu unterstützen.

Auf diesem Hintergrund sind die wesentlichen Merkmale unserer kombinierten Bio- und Datenbank eine Anonymisierung von Proben und Patientendaten, ohne deren Zusammenhang zu verlieren, sowie Standardarbeitsanweisungen (SOPs) über die interne und externe Nutzung der dort gelagerten Proben und Daten. Wir berücksichtigen dabei die Proposed Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetic and Genetic Services der WHO [17], die Empfehlungen der NBCA (National Bioethics Advisory Commission) und der ASHG (American Society of Human Genetics) in den USA [18, 19], das CPMP Position Paper on Terminology of Pharmacogenetics [20] der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) sowie soweit vorhanden nationale Empfehlungen wie die des Nationalen Ethikrates [16] oder des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen zur genetischen Epidemiologie [21].

### **Anonymisierung**

Die Anonymisierung erfolgt mit einer aufwändigen, computergesteuerten Verschlüsselungstechnik, die nur in einer Richtung funktioniert und der Definition des CPMP Position Papers [20] entspricht. Auf der einen Seite des Schutzwalles sind die Laborproben und Patientendaten pseudonymisiert wie bei klinischen Prüfungen üblich, auf der anderen Seite sind alle persönlichen Erkennungsmerkmale entfernt, sie werden sozusagen beim Durchlaufen des Schutzwalls abgestreift. Die Erkennungsmerkmale auf der anderen Seite des Schutzwalles werden durch einen Code ersetzt, der zufällig vom Computer vergeben wird und ohne dass irgendjemand Zugang zum Schlüssel der Kodierung erhält. Da die Verschlüsselung der Proben und Fallberichtsbögen mit den klinischen Daten (CRFs) identisch erfolgt, ist ein Zusammenführen von Proben und Patienteninformationen in strikt anonymisierter Weise möglich.

Im Einzelnen werden unsere Proben und CRFs mit einer PIP Nummer (Patient, Investigator, Protocol) gesammelt. Bei diesen Daten ist die Rückverfolgung für regulatorische Zwecke, also z.B. die Dateninspektion am Prüfzentrum möglich. Eine Teilmenge der Proben und eine Kopie der CRFs werden verschlüsselt, bleiben aber in einer Richtung über den PIP Code erreichbar, so dass eine nachträgliche Einspeisung von Patienteninformationen unidirektional möglich ist. An dem Prozess sind sehr viele und unterschiedliche Personen beteiligt. Keine der Personen hat den Schlüssel in der Hand oder könnte ihn annäherungsweise kombinieren. Eine Entschlüsselung würde auch durch einen Supercomputer mehrere Hundert Jahre benötigen und wäre personenabhängig theoretisch nur möglich, wenn mindestens 4 Personen mit krimineller Energie zusammenkommen würden, von denen mindestens eine der Personen extern sein müsste, um die Verbindung zum Patienten zu finden.

Ein Nachteil dieser strikten Anonymisierung ist, dass eine Dateninspektion nach regulatorischen Gesichtspunkten nicht möglich ist. Auch ist eine Individualisierung der genetischen Daten als Information für den Arzt oder Patienten ausgeschlossen.

### **Nutzung der Bio- und Datenbank (CSB)**

Auf dem Hintergrund der Anonymisierung gehen wir davon aus, dass die CSB zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen sowohl von internen als auch von externen Forschern unter bestimmten Voraussetzungen genutzt werden kann. Zu diesem Zweck muss der an der Biobank interessierte Forscher ein Protokoll einreichen, das von Experten hinsichtlich der Relevanz der Fragestellung geprüft wird. Im Falle einer positiven Bewertung geht es an einen CSB-Experten mit dem Auftrag festzustellen, ob die Biobank für die Fragestellung geeignet ist, ob z. B. ausreichend viele Proben existieren. Es geht dann zu dem „Human Sample and Research Steering Committee“, welches das Projekt hinsichtlich Praktikabilität, Anonymität und wissenschaftlicher Inhalte bewertet und endgültig zur Vorlage bei einer externen Ethikkommission frei gibt.

Folgende ergänzende Sicherheitsanforderungen sind noch von Bedeutung:

- ▲ Es sind immer mehrere Personen am Prozess beteiligt,
- ▲ der Forscher erhält Material nur für die konkrete Fragestellung, also nur eine Teilmenge der Proben und Patienteninformationen, welche für die Fragestellung relevant ist,
- ▲ er erhält Daten und Proben nur, wenn ausreichend Material vorliegt, wird also die Proben und Informationen immer nur im Paket bzw. „clustered“ erhalten,
- ▲ der CSB Forscher hat keinen Zugang zu den klinischen Studien
- ▲ und falls es sich um einen Forscher handelt, der an einer klinischen Prüfung teilgenommen hat, erhält er niemals Proben der eigenen Patienten

### Zustimmung nach Aufklärung (Informed Consent)

Mit der Biobank elementar verbunden ist die aufgeklärte Zustimmung der Patienten, welche aufgrund der komplexen Zusammenhänge eine besondere Herausforderung darstellt. Wir bemühen uns um eine verständliche Erklärung des Projektes, mit einer allerdings weitgehend offenen Fragestellung und flexibler Zielsetzung, die wir zum Zeitpunkt der Probenentnahme noch nicht kennen, da sie sich erst anhand der weiteren Forschungsentwicklung konkretisiert. Ganz offen ist die Fragestellung allerdings auch nicht, weil sie in jedem Fall auf das eingesetzte Arzneimittel und die phänotypischen Daten in den CRFs begrenzt ist. Wir umreißen eine grobe Fragestellung, möchten jedoch eine Zustimmung so weit wie möglich auch für ergänzende Analysen erhalten, die aber in jedem Fall auf die medizinische Forschung beschränkt und anonymisiert sind und Rückgriffe privatrechtlicher Natur ausschließen.

Im Einzelnen umfasst die Patienteninformation und -einwilligungserklärung die folgenden Elemente:

- ▲ Es erfolgt eine möglichst verständliche Darstellung des Projektes und Projektziels mit weitgehend offener Fragestellung,
- ▲ es werden für die Biobank ca. 35 ml Blut benötigt und die damit verbundenen Risiken geschildert,
- ▲ die Teilnahme ist freiwillig und die Einwilligung in die Probensammlung für die Biobank erfolgt separat von der Hauptstudie,
- ▲ die Elemente der Proben- und Datenbank werden erläutert und die damit verbundene Anonymisierung erklärt; dies bedeutet dass
- ▲ keine Unterrichtung über individuelle Ergebnisse möglich ist und dass
- ▲ kein finanzieller oder unmittelbar individueller Nutzen (oder Schaden) resultieren kann;
- ▲ der Patient wird weiter über die Dauer der Probenlagerung informiert, die nicht unbegrenzt ist, aber so lange erfolgt, bis die Proben verbraucht oder unbrauchbar sind. Auf FTA Trägern sind dies in der Regel 10 Jahre, aber auch eine längere Aufbewahrung ist möglich;
- ▲ auf jeden Fall werden die Proben nicht immortalisiert,
- ▲ der Patient hat ein Widerrufsrecht, das aber bis zur Zeit der Anonymisierung begrenzt ist (in der Regel 4 bis 12 Wochen).

Die hier geschilderten Maßnahmen werden sicherlich noch diskutiert werden, da Fragen des Informed Consent im Zusammenhang mit Biobanken als vielschichtig gelten [22, 23, 24, 25]. So wird in vielen Fällen eine Pseudonymisierung für ausreichend gehalten und keine Beschränkung der Forschung an bereits vorhandenen Blut- und Gewebeproben gesehen, wenn diese anonymisiert sind. Umgekehrt gibt es restriktive Forderungen nach genauer Definition der Forschungsziele, zur Beschränkung der Aufbewahrungsfristen, zur detaillierten Beschreibung des Widerrufsrechts, zur Aufbewahrung der Proben nur am Ort der Probenentnahme und zur Einwilligung bei nicht zustimmungsfähigen Patienten. Diese Forderungen sind z.T. mit dem Forschungsansatz von Biobanken nicht kompatibel, so dass dann auf eine Probensammlung verzichtet werden muss, falls die Ethik-Kommissionen nicht überzeugt werden können.

## 2.1.4 Schlussfolgerungen

Biobanken sind ein tragender Teil der medizinischen Forschung sowohl mit populationsorientierten als auch arzneimittelorientierten Ansätzen und den Zielen, Krankheiten besser zu verstehen, die Arzneimittelentwicklung effizienter zu gestalten und individualisierte Therapien zu finden. Insbesondere die Patienten werden von Informationen profitieren, welche genetischen Variationen die Art und Weise beeinflussen, wie sie auf Arzneimittel reagieren. Obwohl es bereits konkrete Ansätze für die Anwendung gibt, befindet sich das Forschungsfeld insgesamt noch in den Anfängen, und es ist heute schwer vorherzusagen, welche wissenschaftlichen Fragen sich in Zukunft stellen. Dies erfordert eine möglichst offene Forschung, ohne jedoch die Privatsphäre der Patienten und deren Menschenwürde bzw. Autonomie und Rechte auf Wissen und Nichtwissen anzutasten. Mit der Aufteilung von Proben und Patienteninformationen in einen pseudonymisierten Bereich für die klinische Forschung und einen anonymisierten Bereich der Biobank für die pharmakogenetische Forschung können beide Aspekte berücksichtigt werden. Zahlreiche Sicherheitsmassnahmen können eine unkontrollierte Verwendung einer solchen Biobank ausschließen. Dieser Ansatz wäre dann nicht zweckmäßig, wenn eine Rückverfolgung der Daten zu regulatorischen oder individuellen Zwecken unverzichtbar ist. Ansonsten werden mit den geschilderten Maßnahmen die verfügbaren nationalen, europäischen oder amerikanischen Standards erfüllt oder überschritten.

## Literatur

- [1] Steiner E, Biotechnologie in Estland. Goldgräberstimmung. Deutsches Ärzteblatt, 2004. 101(45):A3018–A3019.
- [2] Barbour V, UK Biobank: a project in search of a protocol? *Lancet*, 2003. 361:1734–1738.
- [3] Triendl R, Japan launches controversial biobank project. *Nature Medicine*, 2003. 9:982.
- [4] Schutz von Dateien in Biobanken noch unklar. *Ärzte Zeitung* vom 12.09.2003.
- [5] Klinkhammer G, Biobanken: Wahrung des Forschungsgeheimnisses. Deutsches Ärzteblatt, 2003. 100(39):A-2479.
- [6] Feyerabend E, Das Europa der Biobanker. *Bioskop*, 2004. 26:8–10.
- [7] Lindpaintner K, Pharmakogenetik: Wegbereiter für eine individualisierte Medizin. *Therapeutische Umschau*, 2003. 60:487–492.
- [8] Scharplatz M, Puhan M, Steurer J, Bachmann LM, Pharmakogenetik – Wege zu einer individualisierten Therapie? *Praxis*, 2004. 93:359–365.
- [9] Ach JS, Bayertz K, Wiesing U, Individualisierung von Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. 129:2672–2676.
- [10] Krüth P, Wehling M, Pharmakogenetik. Was ist für den Internisten relevant? *Internist*, 2003. 44:1524–1530.
- [11] Arteaga CL, Selecting the right patient for tumor therapy. *Nature Medicine*, 2004. 10, 577–578.
- [12] EMEA, Concept paper on the development of a guideline on biobanks issues relevant to pharmacogenetics. Im Internet unter <http://www.emea.eu.int>, Version vom 17. März 2005.
- [13] EMEA, Guideline on pharmacogenetics briefing meetings. Im Internet unter <http://www.emea.eu.int>, Version vom 17. März 2005.
- [14] VFA, Positionspapier Pharmakogenetik. Stand Dezember 2004.
- [15] Rabatta S, Biobanken: Eine Frage des Umgangs. Deutsches Ärzteblatt, 2002. PP 1:357.
- [16] Nationaler Ethikrat (Hrsg.) Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. 2004, Nationaler Ethikrat, Berlin. Auch im Internet unter: <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>

- [17] World Health Organization, Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services Human Genetics Programme. *Law Hum Genome Rev*, 1998; 9:239–251.
- [18] National Bioethics Advisory Commission (NBAC). Im Internet unter: <http://bioethics.gov>
- [19] American Society of Human Genetics (ASHG). Im Internet unter: <http://www.faseb.org/genetics/ashg/>
- [20] EMEA. Position paper on terminology in pharmacogenetics. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pp/307001en.pdf>
- [21] Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen (Hrsg.). Empfehlungen für die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen hinsichtlich der Beurteilung epidemiologischer Studien unter Einbeziehung genetischer Daten. In: Urban Wiesing (Hrsg.) *Die Ethik-Kommissionen: neuere Entwicklungen und Richtlinien*. Mit Beiträgen von Jürgen Brockmöller ... und der Dokumentation der 19. Jahrestagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 24.11.2001 in Köln. Köln : Dt. Ärzte-Verl., 2003, 163–166. Auch im Internet unter [http://www2.gsf.de:6666/gem/documents/EthikgenEpi-Empf\\_02051.pdf](http://www2.gsf.de:6666/gem/documents/EthikgenEpi-Empf_02051.pdf). Vgl. Wichmann H-E, Jäger L, Taupitz J, Doppelfeld E, Empfehlungen Ethik und genetische Epidemiologie. *Dtsch Ärztebl*, 2002; 99:A 3243–3244.
- [22] Hoeyer K, Olofsson B-O, Mjörndal T, Lynöe N, The ethics of research using biobanks. Reason to question the importance attributed to informed consent. *Arch Intern Med* 2005, 165:97–100.
- [23] Klinkhammer G, Ethik-Kommissionen: Problem der Haftung weiter ungelöst. *Deutsches Ärzteblatt* 2004, 101(50):A-3392.
- [24] Jachertz N, Genetische Forschung: Bankgeheimnis neuerer Art. *Deutsches Ärzteblatt*, 2002. 99(45):A-2977.
- [25] Viele Daten, wenige Schutzvorschriften. *Ärzte Zeitung* vom 24.10.2002.

## 2.2 Klinische Studien an nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten – Randomisierung und mutmaßliche Einwilligung

*Prof. Dr. jur. Michael Köhler, Hamburg*

### Einleitung

Fragen der Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen haben den Arbeitskreis schon wiederholt beschäftigt, auch die Konstellation der Notfallpatienten. Die Hamburger Ethik-Kommission hätte nicht angeregt, sich mit dem Thema vertieft zu befassen, wenn nicht Begründungsunklarheiten und Divergenzen in der Praxis der Ethik-Kommissionen zu konstatieren gewesen wären, die eine Klärung nötig erscheinen ließen. Insbesondere betrifft dies die Frage, ob man den Notfallpatienten – typischerweise ohne ihn fragen zu können – in therapeutische Studien mit Randomisierung einbeziehen darf.

In Anbetracht der knappen Zeit werde ich die rechtlichen Gesichtspunkte umrissartig zuschärfen, damit Zeit zur Aussprache bleibt. Im Folgenden spreche ich als Rechtswissenschaftler für mich, nicht für eine Institution, also auch nicht für die Hamburger Ethik-Kommission.

## 2.2.1 Falltypus: Der aktuell nicht einwilligungsfähige Notfallpatient

Die besondere Problemkonstellation ist der aktuell nicht einwilligungsfähige Notfallpatient, z.B. mit Schlaganfall oder Herzstillstand. Ihm schuldet der Arzt die nach seinem besten Fachwissen beste verfügbare Therapie. In Frage steht, ob auch ein therapeutischer Versuch im Rahmen des Behandlungsverhältnisses zulässig sein kann, obwohl man den Patienten um seine wohlüberlegte Einwilligung nicht bitten kann. Dass Behandlungsfortschritt durch Forschung auch in Bezug auf Notfallmedizin nötig ist, ist unbestritten. Es fragt sich nur, unter welchen Voraussetzungen dies verwirklicht werden kann, bzw. darf.

## 2.2.2 Die Rechtsgrundlagen

### 2.2.2.1 Generell: Die mutmaßliche Einwilligung

Die Grundlage ist zunächst das Behandlungsverhältnis zwischen Patient und Arzt, also die Rechtspflicht zur indizierten Heilbehandlung, getragen von der Einwilligung des Patienten oder, wenn er im Grenzfall nicht einwilligungsfähig ist, von seinem mutmaßlichen Willen. Mutmaßliche Einwilligung bedeutet, dass diese nach der subjektiven Willens- und Interessenpräferenz der Person vermutlich erklärt worden wäre. Der Bundesgerichtshof formuliert in feststehender Judikatur folgendermaßen: „Im Hinblick auf den Vorrang des Selbstbestimmungsrechts des Patienten ist der Inhalt des mutmaßlichen Willens in erster Linie aus den persönlichen Umständen des Betroffenen, aus seinen individuellen Interessen, Wünschen, Bedürfnissen und Wertvorstellungen zu ermitteln. Objektive Kriterien, insbesondere die Beurteilung einer Maßnahme als gemeinhin vernünftig und normal sowie den Interessen eines verständigen Patienten üblicherweise entsprechend, haben keine eigenständige Bedeutung, sondern dienen lediglich der Ermittlung des individuellen hypothetischen Willens. Liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass sich der Patient anders entschieden hätte, wird allerdings davon auszugehen sein, dass sein (hypothetischer) Wille mit dem übereinstimmt, was gemeinhin als normal und vernünftig angesehen wird“ (BGHSt 35, 246ff; 45, 219ff).

Die Entscheidungen betreffen wohlgerne nicht die Forschung, sondern die Wahl einer Therapiealternative bei einem aktuell nicht-einwilligungsfähigen Notfall-Patienten. Methodologisch zu bemerken ist: Das Prinzip der mutmaßlichen Einwilligung als solches ist nicht verfügbar, weist es doch zurück auf die Fundamentalgrundrechte nach Artikel 1, 2 Grundgesetz. Das spricht der BGH mit dem Selbstbestimmungsrecht an. Es kann also nur um seine schlüssige Anwendung gehen. Das heißt zunächst: Aus dem typischerweise vorauszusetzenden, und zwar legitimen Selbstinteresse des Patienten folgt, dass etwaige Forschungsintentionen zwar nicht ausgeschlossen sind, aber dem individuellen Behandlungszweck, kurz gesagt: dem Wohl des Patienten, nachgeordnet sein müssen. Soweit zunächst die allgemeine Rechtsgrundlage.

### 2.2.2.2 Speziell: § 41 Abs. 1 letzter Absatz AMG n.F. (§ 41 Ziffer 5 Satz 3 AMG a.F.)

Für den Spezialbereich der Arzneimittelforschung gilt: Die Erprobung eines Arzneimittels an einem nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten setzt voraus die Erforderlichkeit der Behandlung ohne Aufschub, um das Leben des Kranken zu retten oder seine Gesundheit wiederherzustellen. Gesetzesmotivierend war die Vorstellung einer Notstandssituation, in der der

therapeutische Versuch zum Wohl des Kranken indiziert sein kann. Als Beispiel figuriert die akute Vergiftung, bei der allenfalls das zu erprobende Mittel helfen könnte. Dies wird häufig in die griffige Formel gefasst: Die Erprobungsmaßnahme muss einen „direkten Vorteil“ versprechen (so auch die jüngeren Gesetzesmaterialien. Auch international findet man diese Formel, zuweilen noch verstärkt: Gefordert wird die Erwartung eines „direkten und bedeutenden Vorteils“ für den Patienten).

Parallel sei noch erwähnt die Voraussetzung der therapeutischen Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen, die unter Betreuung stehen: Der Betreuer hat ausschließlich nach dem Wohl des Betreuten zu entscheiden (§ 1901 BGB). Im Regelfall bedeutet das wiederum: Maßgebend ist der zu erwartende „direkte Vorteil“ für den Betreuten, wie der Vormundschaftsrichter Herr Dr. Seiser hier vor einiger Zeit klargelegt hat.

Zurück zum Problem des Notfallpatienten, der nicht einwilligungsfähig und ohne gesetzlichen Vertreter ist.

### 2.2.3 Konkretisierung der Rechtsgrundlage

Aus dem Prinzip der mutmaßlichen Einwilligung lässt sich für das Verhältnis zwischen Behandlungspflicht und therapeutischem Versuch folgendes ableiten:

#### 2.2.3.1 Der indizierte Heilversuch

Der mutmaßliche Wille des Notfallpatienten wird sich in aller Regel auf die best verfügbare Behandlung in seinem konkreten Fall nach der verantwortlichen Therapieentscheidung des Arztes beziehen. Dies kann nach bisheriger Rechtsauffassung im Grenzfall unter engen Voraussetzungen auch den therapeutischen Versuch einschließen. Exemplarisch zitiere ich aus der Monographie von Fischer (1979, 60f):

„Aber auch wenn die Notwendigkeit zum sofortigen Handeln besteht, muss für die Anwendung einer noch nicht voll erprobten Behandlung ein weiteres hinzukommen. Sie muss entweder die einzige überhaupt in Frage kommende Maßnahme sein oder gegenüber einer Standardbehandlung so deutliche Vorteile erwarten lassen, dass ein vernünftiger Mensch sich höchstwahrscheinlich auch in Kenntnis der mangelnden Erprobung für sie entscheiden würde. Die Versuchsmaßnahme darf also nicht lediglich relativ indiziert, sondern muss dringend geboten sein“. Gemeint ist offensichtlich der Heilversuch engeren Sinnes, bzw. eine darauf aufbauende Beobachtungs-Studie.

#### 2.2.3.2 Randomisierung: Nein – aber?

Wie steht es nun mit der Randomisierung? Im methodischen Sonderfall der wissenschaftlichen Studie mit zufallsgesteuerter Zuweisung zu den Behandlungsalternativen (Randomisierung) modifiziert das experimentelle Handeln den Umgang mit dem Patienten so, dass die Indikationsstellung für die konkrete Behandlungsalternative im Einzelfall und die persönliche Behandlungsentscheidung des Arztes suspendiert werden. Ein dahingehender mutmaßlicher Wille, zumal in der existentiellen Grenzsituation, kann regelmäßig nicht angenommen werden – so die bisherige Rechtsauffassung. Zitiert sei exemplarisch aus dem Handbuch von Laufs, und zwar dieser selbst (1999, 482): „Die Randomisation Einwilligungsunfähiger bleibt grundsätzlich ausgeschlossen. Die Zufallszuteilung von Patienten auf Behandlungs- und Kontrollgruppen im Interesse einer möglichst zuverlässigen Statistik schafft Probanden und die



müssen uneingeschränkt einwilligungsfähig sein“. Laufs zitiert dann Hans Jonas: „Nur echte, voll motivierte und wissende Freiwilligkeit kann den Zustand der Dingheit gut machen, dem sich das Subjekt unterwirft.“ Laufs fährt selbst fort: „Das Rechtsinstitut der mutmaßlichen Einwilligung hilft nicht weiter, weil sich die Bereitschaft zur Fremdnützigkeit mit der gebotenen Sicherheit kaum je wird feststellen lassen. Dritte, auch Amts- oder Gerichtspersonen, vermögen allein zum Vorteil des Einwilligungsunfähigen einzutreten.“ Es folgt dann eine Einschränkung, die noch zu erörtern ist.

Diese im Grundsatz bisher klare Rechtslage wird bestätigt durch die Kritik aus dem Bereich der Notfallmedizinischen Forschung: Diese als zu restriktiv empfundene Rechtslage behindere die Evidenzbasierung mittels der immer mehr dominierenden Randomisierungsmethode. Eingefordert wird deren Zulassung auch für die Notfallmedizin. Dementsprechend sind auch juristische Stimmen zu konstatieren, die etwa so formulieren: Eigentlich ist die Randomisierung Nicht-Einwilligungsfähiger nicht möglich, vielleicht aber doch – etwa wenn die zu erprobende Alternative zumindest nicht nachteilig oder nur vorteilhaft ist (so ein Autor) oder (wie ein anderer Autor vorschlägt) wenn die Alternativen gleichwertig sind, was immer das heißt. Zu konstatieren ist daher neuerdings eine gewisse Diskussion. Ihr entspricht die Uneinheitlichkeit in der Entscheidungspraxis der Ethik-Kommissionen.

### 2.2.3.3 Lösungsgesichtspunkte

Abschließend möchte ich eine produktive Beziehung zwischen rechtswissenschaftlicher Methodologie einerseits und medizinischer Forschungsmethode andererseits im diskutierten Grenzfallbereich anregen: Aus juristischer Sicht ist die Selbstbestimmung, der mutmaßliche Wille des Patienten in Bezug auf seine indizierte Behandlung die maßgebende Grundlage. Diese ist nach geltendem Recht, auch nach Verfassungsrecht unverfügbar. Unmittelbar von der Forschungsnotwendigkeit und einer wissenschaftlich bevorzugten Methode auf deren Zulässigkeit zu schließen und sich um die Frage des mutmaßlichen Patientenwillens implizit oder explizit nicht zu kümmern, hat zwar den Vorzug der Klarheit, ist aber rechtlich nicht haltbar. Man muss also den grundrechtlichen Ausgangspunkt ernst nehmen. Mutmaßliche Einwilligung ist auch kein inhaltsleeres „Konstrukt“, sondern verweist auf einen typischen Inhalt, mit dem wir auch sonst alltäglich umgehen: Man kann ihr weder Gleichgültigkeit gegen Handlungsalternativen, noch Altruismus für fremdnützige Forschung unterstellen, sondern sie stützt sich auf das legitime Eigeninteresse zumal in der existentiellen Grenzlage.

Es geht dann nur um die schlüssige Anwendung: Ein einsichtiger Schluss, der Notfallpatient wolle sich mutmaßlich im Forschungsinteresse der zufallsgesteuerten Auswahl der Behandlungsalternativen unterziehen, kann regelmäßig nicht gezogen werden. Nimmt man die unverstellte Perspektive des Patienten ein, der sich als Patient dem Arzt als Arzt anvertraut, so ist auch für Einwilligungsfähige die Randomisierung keineswegs selbstverständlich, sondern bleibt immer im Wortsinne eine Zumutung. Umso mehr gilt das für die Grenzlage des Notfalls. Nehmen wir nur probenhalber die typische Konstellation eines geplanten Tests auf Überlegenheit, also mit einer schon methodologisch entwickelten Hypothese erheblichen Vorteils: Hier wird der Patient, könnte man ihn nach gründlicher Aufklärung fragen, typischerweise diese Alternative bevorzugen. Selbst wenn die Lage zwischen Behandlungsalternativen offener ist, wird er typischerweise die mit allen Intuitionen im Einzelfall geeignete Behandlungsentscheidung seines Arztes einfordern, nicht aber dem Zufall Raum geben wollen. Darauf verweist auch der Grundbegriff ärztlichen Handelns – die Indikation, die sich

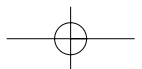
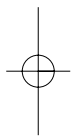
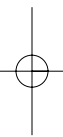


letztlich auf eine konkrete therapeutische Entscheidung dieses Einzelfalls zuspitzt und gewiss nicht auf eine zufallsgesteuerte Auswahl.

Ich komme zum Schluss: Angesichts der klaren rechtlichen Ausgangspunkte *de lege lata*, dem zu respektierenden Selbstbestimmungsrecht des Patienten kann man nur dazu raten, die dargelegte rechtliche Restriktion zu respektieren. Ihre Begründung im Selbstbestimmungsrecht des Patienten lässt übrigens eine Gesetzesänderung auch nicht als erstrebenswert erscheinen.

Die vielleicht produktive Frage an die Methodologie der medizinischen Forschung wäre dann, ob man nicht in Anbetracht der diskutierten Grenzlage und unter pflichtiger Ernstnahme der Selbstbestimmung des Patienten einen möglichst gesicherten Erkenntnisfortschritt auch ohne Randomisierung zu erzielen vermag. Eine methodische Reflexion könnte ergeben, dass ein für therapeutisches Handeln hinreichendes Erfahrungswissen auch auf andere Weise erzielbar ist. Aber dies zu vertiefen, fällt nicht in meine Kompetenz. In jedem Falle gilt aber: Die Selbstbestimmung des Patienten und das Behandlungsverhältnis dürfen nicht durch eine angeblich unabdingbare Forschungsmethode gebeugt werden, vielmehr müssen Forschungsmethoden sich dem Selbstbestimmungsrecht und dem Behandlungsverhältnis einfügen.

In institutioneller Sicht sind übrigens die zu konstatierenden Unklarheiten in der Praxis der Ethik-Kommissionen schwerlich zu tolerieren. Gefordert sind vielmehr klare Grenzziehungen in der dargelegten Weise.



## 3 Beschlussfassungen der 22. Jahresversammlung

### 3.1 Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen, beschlossen von der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 20.11.2004

#### Vorbemerkung:

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen sieht es als seine Aufgabe an, auf eine einheitliche Verfahrensweise der öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland hinzuwirken. Da die maßgeblichen Vorgaben für die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen – unbeschadet weiterer Regeln im höherrangigen Recht – in den Satzungen der jeweiligen Ethik-Kommissionen enthalten sind, hat der Arbeitskreis eine Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen beschlossen. Diese soll den örtlichen Institutionen ein Vorbild zur Ausgestaltung ihrer eigenen Satzungen sein. Soweit die Satzungen der Ethik-Kommissionen (noch) nicht mit der Mustersatzung übereinstimmen, empfiehlt der Arbeitskreis, die von der Ermächtigungsgrundlage und sonstigen höherrangigen Normen eröffneten Spielräume im Sinne der Mustersatzung zu nutzen.

#### § 1 Errichtung, Name und Sitz

Auf der Grundlage von ... errichtet die Universität/Medizinische Fakultät der (nachfolgend: ...) eine Ethik-Kommission. Sie ist ein unabhängiges Gremium und führt die Bezeichnung ‚Ethik-Kommission (an) der Medizinischen Fakultät der .../der ... Universität‘. Sie hat ihren Sitz in ...

#### § 2 Aufgaben und Grundlagen der Tätigkeit der Ethik-Kommission

(1) Die Ethik-Kommission hat die Aufgabe, die an der Medizinischen Fakultät, einer ihrer Einrichtungen (oder Lehrkrankenhäuser) bzw. durch eines der Mitglieder der Medizinischen Fakultät durchzuführenden Forschungsvorhaben am Menschen (auch am Verstorbenen) und an entnommenem Körpermaterial sowie Vorhaben epidemiologischer Forschung mit personenbezogenen Daten ethisch und rechtlich zu beurteilen und die verantwortlichen Forscher\* zu bera-

(1) Die Ethik-Kommission hat die Aufgabe, die von ... (Kammermitgliedern) durchzuführenden Forschungsvorhaben am Menschen (auch am Verstorbenen) und an entnommenem Körpermaterial sowie Vorhaben epidemiologischer Forschung mit personenbezogenen Daten ethisch und rechtlich zu beurteilen und die ... (Kammermitglieder) zu beraten. Sie nimmt ferner die einer Ethik-Kommission von Rechts wegen zugewiesenen Aufgaben, insbesondere gemäß dem ...

\* Soweit im Folgenden bei der Bezeichnung von Personen die männliche Form verwendet wird, schließt diese Frauen in den jeweiligen Funktionen ausdrücklich mit ein.

ten. Sie nimmt ferner die einer Ethik-Kommission von Rechts wegen zugewiesenen Aufgaben, insbesondere gemäß dem ... [einschlägigen Landesgesetz], dem Arzneimittelgesetz, dem Medizinproduktegesetz, dem Transfusionsgesetz sowie der Strahlenschutz- und der Röntgenverordnung in der jeweils geltenden Fassung und den ergänzenden Verordnungen und Satzungen wahr. Studien mit somatischer Zelltherapie, Gentransfer und genetisch veränderten Organismen sind ebenfalls Gegenstand ihrer Beurteilung. Sie kann ferner tätig werden auf Antrag eines Mitglieds der Universität ..., das nicht der Medizinischen Fakultät angehört.

Die Ethik-Kommission berät und gibt ggf. eine Stellungnahme ab. Die Verantwortung des Forschers bleibt unberührt.

(2) Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage des geltenden Rechts und der einschlägigen Berufsregeln einschließlich der wissenschaftlichen Standards. Sie berücksichtigt einschlägige nationale und internationale Empfehlungen.

(3) Die nachfolgenden Bestimmungen gelten vorbehaltlich einer abweichenden Regelung aufgrund höherrangigen Rechts.

### § 3 Zusammensetzung und Mitglieder

(1) Die Ethik-Kommission besteht aus mindestens sechs Mitgliedern und einer angemessenen Zahl von Stellvertretern. Ein Mitglied sollte Jurist mit Befähigung zum Richteramt sein, ein weiteres Mitglied sollte durch wissenschaftliche oder berufliche Erfahrung auf dem Gebiet der Ethik in der Medizin ausgewiesen sein. Mindestens drei Ärzte sollten in der klinischen Medizin erfahren sein. In der Kommission sollte ausreichende Erfahrung auf dem Gebiet der Versuchsplanung und Statistik sowie der theoretischen Medizin vorhanden sein. Für eine angemessene Beteiligung beider Geschlechter sollte Sorge getragen werden.

(2) Die Mitglieder der Ethik-Kommission und ihre Stellvertreter werden vom ... [z.B. vom Fakultätsrat/Senat/Klinikumsvorstand/Vorstand der Kammer/Vertreterversammlung] für die Dauer von mindestens vier Jahren gewählt/ernannt. Eine Wiederwahl/erneute Ernennung ist möglich. Der ... [Fakultätsrat/Senat/Klinikumsvorstand/Vorstand der Kammer/Vertreterversammlung] sollte zuvor die Ethik-Kommission hören.

(3) Der Vorsitzende der Ethik-Kommission und sein(e) Stellvertreter werden von den Mitgliedern der Ethik-Kommission aus ihrer Mitte gewählt. Den Vorsitz der Kommission soll ein Arzt führen.

(4) Jedes Mitglied kann auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen ausscheiden. Aus wichtigem Grund kann ein Mitglied, auch falls es Vorsitzender ist, vom ... [Fakultätsrat/Senat/Klinikumsvorstand/Vorstand der Kammer/Vertreterversammlung] abberufen werden. Dem Mitglied ist zuvor rechtliches Gehör zu gewähren. Für ein ausgeschiedenes Mitglied kann für die restliche Amtsperiode der Kommission ein neues Mitglied gewählt/ernannt werden.

(5) Die Namen der Mitglieder der Ethik-Kommission werden veröffentlicht.

[Kammergesetz], dem Arzneimittelgesetz, dem Medizinproduktegesetz, dem Transfusionsgesetz sowie der Strahlenschutz- und der Röntgenverordnung in der jeweils geltenden Fassung und den ergänzenden Verordnungen und Satzungen wahr. Studien mit somatischer Zelltherapie, Gentransfer und genetisch veränderten Organismen sind ebenfalls Gegenstand ihrer Beurteilung.

Die Ethik-Kommission berät und gibt ggf. eine Stellungnahme ab. Die Verantwortung des Forschers bleibt unberührt

#### § 4 Rechtsstellung der Ethik-Kommission und ihrer Mitglieder

Die Ethik-Kommission und ihre Mitglieder sind bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben unabhängig und an Weisungen nicht gebunden; sie haben nach bestem Wissen und Gewissen zu handeln.

#### § 5 Antragstellung

- (1) Die Ethik-Kommission wird in der Regel auf schriftlichen Antrag tätig.
- (2) Antragsberechtigt ist der Leiter des Forschungsvorhabens und jeder Prüfartz. Soweit höherrangige Rechtsvorschriften dies vorsehen, kann auch der Sponsor Antragsteller sein.
- (3) Die näheren Einzelheiten kann eine Geschäftsordnung regeln.

#### § 6 Sitzungen und Verfahren

- (1) Die Sitzungen der Ethik-Kommission sind nicht öffentlich. Die Mitglieder der Kommission und die Mitarbeiter der Geschäftsstelle sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Dasselbe gilt für hinzugezogene Sachverständige.
- (2) Der Vorsitzende lädt zu den Sitzungen ein, leitet und schließt sie.
- (3) Die Ethik-Kommission entscheidet grundsätzlich nach mündlicher Erörterung. Schriftliche Beschlussfassung im Umlaufverfahren ist zulässig, sofern gesetzliche Bestimmungen nicht entgegenstehen und kein Mitglied widerspricht.
- (4) Die Ethik-Kommission muss zu ihren Beratungen Sachkundige aus den betreffenden Fachgebieten hinzuziehen oder Gutachten einholen, sofern sie nicht über ausreichenden eigenen Sachverstand verfügt.
- (5) Die Ethik-Kommission tagt, so oft es die Geschäftslage erfordert.
- (6) Die Ergebnisse der Sitzungen der Ethik-Kommission sind in einem Protokoll festzuhalten.

#### § 7 Anerkennung von Entscheidungen anderer Ethik-Kommissionen

- (1) Die Entscheidung einer anderen nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommission wird grundsätzlich anerkannt. Dies schließt nicht aus, dass das Forschungsvorhaben von der Ethik-Kommission noch einmal beraten wird. Die Ethik-Kommission kann in einer Stellungnahme zusätzliche Hinweise und Empfehlungen aussprechen.
- (2) Abweichende Vorgaben höherrangigen Rechts bleiben unberührt.

#### § 8 Beschlussfassung

- (1) Die Ethik-Kommission fasst ihre Beschlüsse unter Mitwirkung von mindestens fünf Mitgliedern, darunter einem Juristen.
- (2) Von der Erörterung und Beschlussfassung ausgeschlossen sind Mitglieder, die an dem Forschungsprojekt mitwirken oder deren Interessen in einer Weise berührt sind, dass die Besorgnis der Befangenheit besteht.
- (3) Der Antragsteller kann vor der Stellungnahme durch die Ethik-Kommission angehört werden; auf seinen Wunsch hin soll er angehört werden. Die Ethik-Kommission kann weitere Beteiligte des Forschungsprojekts anhören.
- (4) Die Ethik-Kommission soll über die jeweils zu treffenden Beschlüsse einen Konsens anstreben. Wird ein solcher nicht erreicht, beschließt sie mit Mehrheit der abgegebenen Stimmen. Stimmenthaltungen gelten als Ablehnung. Bei Stimmengleichheit entscheidet die Stimme des Vorsitzenden.

(5) Jedes Mitglied der Kommission kann seine abweichende Meinung in einem Sondervotum niederlegen. Dieses ist der Entscheidung beizufügen.

(6) Die Kommission kann den Vorsitzenden in näher zu bezeichnenden Fällen ermächtigen, unter Einbeziehung der Geschäftsstelle und ggf. eines weiteren Mitglieds allein zu entscheiden. Er hat die Kommission so bald wie möglich zu unterrichten.

(7) Eine Anzeige des Antragstellers über die Änderung des Forschungsvorhabens oder über schwerwiegende unerwartete Ereignisse wird vom Vorsitzenden oder einem (anderen) sachverständigen Mitglied geprüft. Hält er es für erforderlich, so befasst sich die Ethik-Kommission erneut mit dem Forschungsvorhaben. In diesem Fall beschließt die Ethik-Kommission, ob sie ihre Entscheidung ganz oder teilweise zurücknimmt oder, ggf. unter Auflagen, aufrechterhält.

(8) Die Entscheidung der Ethik-Kommission ist dem Antragsteller einschließlich etwaiger Sondervoten schriftlich mitzuteilen. Ablehnende Bescheide, Auflagen und Empfehlungen zur Änderung des Forschungsvorhabens sind schriftlich zu begründen.

### **§ 9 Geschäftsführung**

Die Ethik-Kommission richtet eine Geschäftsstelle mit der Anschrift ... ein. Die notwendigen personellen und sachlichen Mittel stellt der Träger der Kommission.

### **§ 10 Gebühren/Entgelte und Entschädigungen**

(1) Für die Prüfung und Beratung von Forschungsvorhaben sind Gebühren/Entgelte nach Maßgabe einer vom Träger/von der Kommission zu erlassenden Regelung zu entrichten.

(2) Mitglieder und Sachverständige haben Anspruch auf eine angemessene Aufwandsentschädigung.

### **§ 11 Schlussvorschriften**

(1) Abweichende gesetzliche Bestimmungen bleiben von dieser Satzung unberührt.

(2) Die Ethik-Kommission kann sich eine Geschäftsordnung geben. Das Verwaltungsverfahrensgesetz des Landes ... ist ergänzend anzuwenden.

(3) Diese Satzung tritt [nach Genehmigung durch ...] am Tage nach der Veröffentlichung im ... in Kraft.

## **4 Beschlüsse der 6. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 4. Juni 2005 zum Tagesordnungspunkt „Anträge an Ethik-Kommissionen bei multizentrischen klinischen Prüfungen“\***

1. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen verzichten Ethik-Kommissionen auf eigene Antragsformulare zugunsten der ausschließlichen Verwendung von Modul 2. Die beteiligten Ethik-Kommissionen akzeptieren Modul 2 in der von der federführenden Ethik-Kommission benutzten Version (deutsche oder englische Fassung).
2. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen wird die formale Vollständigkeit eines Antrages anhand der Checkliste der Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg in der Fassung vom 4. Juni 2005 geprüft (Anlage 3).\*\*
3. Für multizentrische klinische Prüfungen empfiehlt der Arbeitskreis beteiligten Ethik-Kommissionen die ihnen ausschließlich zukommende Prüfung der Qualifikation der Prüfstelle und des Prüfers nach standardisiertem Vorgehen in Anwendung des Textes „Angaben/Unterlagen zum Qualifikationsnachweis einer Prüfstelle/eines Prüfers“ gemäß Anlage 1 vorzunehmen.
4. Der Arbeitskreis empfiehlt seinen Mitgliedern, bei multizentrischen klinischen Prüfungen einheitlich Antragsunterlagen in elektronischer Fassung sowie in höchstens 10facher gedruckter Ausfertigung für die federführende Ethik-Kommission und in 2facher gedruckter Ausfertigung sowie in 1 elektronischen Version für die beteiligten Ethik-Kommissionen vom Antragsteller zu fordern. Die federführende Ethik-Kommission sollte sich vom Sponsor versichern lassen, dass er entsprechend der GCP-Verordnung zeitgleich die Unterlagen den beteiligten Ethik-Kommissionen zugeleitet hat.
5. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen empfiehlt der Arbeitskreis seinen Mitgliedern, Antragstellern die Verwendung eines einheitlichen Begleitschreibens gemäß Anlage 2 vorzuschlagen.

\* Die Beschlüsse betreffen nur multizentrische klinische Prüfungen im Sinne des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes.

\*\* Änderungen dieser Checkliste können nur durch die Sommertagung oder die Jahresversammlungen des Arbeitskreises vorgenommen werden. Vorschläge zur Änderung, Ergänzung etc. sollen dem Vorstand mitgeteilt werden, der sie der Arbeitsgruppe „Anträge“ vorlegt. Eine unter Berücksichtigung solcher Vorschläge revidierte Fassung der Checkliste wird der nächst erreichbaren Versammlung zur Beschlussfassung unterbreitet.

## 4.1 Anlagen

### Anlage 1

#### Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen

**Angaben/Unterlagen zum Qualifikationsnachweis einer Prüfstelle/eines Prüfers**  
EudraCT-Nummer u. Studientitel für eindeutigen Bezug zur Studie angeben (zu A5, B und C)

#### A Prüfer

1. Beruflicher Lebenslauf (1–2 Seiten) mit folgenden Angaben:  
Name, Dienstanschrift, derzeitige Tätigkeit, beruflicher Werdegang, Facharzt, Zusatzqualifikationen, bereits durchgeführte Studien (Anzahl, Phasen der klinischen Prüfungen, Indikationsbereiche), Datum, Unterschrift
2. Ggf. ausgewählte Publikationsangaben, ggf. Fortbildungsnachweise zu klinischen Studien
3. Nachweis der 2-jährigen Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen beim LKP (multizentrische Studie) oder dem verantwortlichen Hauptprüfer oder einzigen Prüfer (monozentrische Studie).
4. Kenntnis der ICH-GCP-Guidelines, der Anforderungen des AMG und der GCP-Verordnung (u.a. Kenntnis des Studienprotokolls, der Investigator's Brochure, der Definitionen von UEs und SUEs, der Meldepflichten, der Aufbewahrungspflichten, der Anforderungen hinsichtlich Monitoring, Audit, Inspektionen); ggf. Ergebnisse von bereits durchgeführten Audits, Monitoring, Inspektionen
5. Erklärung zum „Financial Disclosure“ bzw. Erklärung zu möglichen wirtschaftlichen oder anderen Interessen des Prüfers im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten, datiert und unterschrieben.

#### B Prüfstelle

1. Angaben zum zur Verfügung stehenden Personal: Anzahl, Funktion und Qualifikation (Ausbildung, Studienerfahrung/Schulung) der Mitarbeiter, Beschreibung der delegierten, studienrelevanten Aufgaben
2. Eignung und Qualifikationsnachweis der Prüfstelle:
  - ▲ Machbarkeitsbewertung durch Sponsor, sog. „Pre-Study“-Protokoll
  - ▲ Schwerpunkte der Behandlung/Praxisausrichtung
  - ▲ Patientenzahl, die durchschnittlich (z.B. pro Jahr) in der zu prüfenden Indikation behandelt wird, und Patientenzahl, die in diese Studie eingeschlossen werden soll; entsprechende Angaben zu parallel laufenden Studien (in diesem und anderen Indikationsbereichen)
3. Infrastruktur: Darstellung der Einrichtung und Mittel/Geräte bezogen auf die Studie; Verfügbarkeit und Erfahrung/Qualifizierung in der Notfallversorgung, Verfügbarkeit und Anbindung an die Notfallversorgung eines Krankenhauses (z.B. bei Praxen)

#### C Bei Kliniken/Krankenhäusern

Unterschriften (Kenntnisnahme/Einverständnis)

- ▲ des Leiters/Direktors der Prüfstelle
- ▲ des Leiters/Direktors beteiligter Einrichtungen

Stand: 06.06.2005



## Anlage 2

### Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung mit einem Humanarzneimittel bei der zuständigen Ethik-Kommission

#### Begleitschreiben (GCP-V, § 7, Abs. 2, Ziffer 2) an die federführende (zuständige) Ethik-Kommission

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir die zustimmende Bewertung für die o.g. klinische Prüfung nach § 42 AMG, Absatz 1 durch Ihre Ethik-Kommission.

Der **vollständige Titel** der klinischen Prüfung lautet: .....

Für die klinische Prüfung wurde die **EudraCT-Nr.** ..... vergeben. Der **Prüfplan-Code** lautet .....

**Sponsor** der klinischen Prüfung ist ..... (vollständige Bezeichnung, bei juristischen Personen vollständige Firma inkl. Rechtsform und Anschrift).

alternativ: In der EU bzw. in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassener **Vertreter des Sponsors** ist ..... (vollständige Bezeichnung, bei juristischen Personen vollständige Firma inkl. Rechtsform und Anschrift).

**Prüfer/Hauptprüfer/Leiter der klinischen Prüfung** ist Frau/Herr Dr. .... (vollständiger Name und Anschrift).

Wir erklären, dass wir keinen **weiteren Antrag** auf zustimmende Bewertung der o.g. klinischen Prüfung bei einer anderen nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommission gestellt haben oder stellen werden.

Im Hinblick auf die jeweilige örtliche Zuständigkeit für die in den einzelnen Prüfstellen verantwortlichen Prüfer/Hauptprüfer haben wir am ..... (**Datum**) den **beteiligten Ethik-Kommissionen zeitgleich** zwei Kopien des Antrags und der Unterlagen zugeschickt (nur bei multizentrischen klinischen Prüfungen).

Bei der **zuständigen Bundesoberbehörde** wird der Antrag auf Genehmigung zeitgleich gestellt (früher/später gestellt ..... [Datum, wenn bereits bekannt]).

Die **nach AMG und GCP-V erforderlichen Angaben und Unterlagen** entnehmen Sie den beigefügten Anlagen (inklusive Checkliste).

Folgende **Besonderheiten der klinischen Prüfung** liegen vor (soweit zutreffend, mit Angabe der Fundstelle in den Unterlagen):

Eine **Kostenübernahmeerklärung** liegt bei./Die **Rechnungsanschrift** für die Gebühren der Ethik-Kommission lautet wie folgt .....

(Unterschrift einer für den Sponsor zeichnungsberechtigten Person)

#### Begleitschreiben an eine beteiligte Ethik-Kommission

Betreff: **multizentrische klinische Prüfung** (Titel der klinischen Prüfung einschließlich EudraCT-Nr.)

Bezug: **Antrag auf zustimmende Bewertung** nach § 42 AMG bei der federführenden Ethik-Kommission ..... (genaue Bezeichnung) vom ..... (Datum)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die klinische Prüfung soll in folgender/n Prüfstelle/stellen (Prüfer/Hauptprüfer: ..... ) durchgeführt werden, das/die in Ihrer Zuständigkeit liegt/en: .....

Anbei erhalten Sie zur Beurteilung der Durchführung der o.g. klinischen Prüfung zwei Kopien sowie eine elektronische Version unseres Antrags an die federführende Ethik-Kommission zusammen mit den entsprechenden Unterlagen.

Der federführenden Ethik-Kommission haben wir die Unterlagen am ..... (Datum) zugesandt.

Eine **Kostenübernahmeerklärung** liegt bei./Die **Rechnungsanschrift** für die Gebühren der Ethik-Kommission lautet wie folgt .....

Mit freundlichen Grüßen

(Unterschrift einer für den Sponsor zeichnungsberechtigten Person)

### Anlage 3

EudraCT-Nr.:

### Checkliste: Erforderliche Antragsunterlagen für Studien nach AMG

Die Punkte entsprechen der 12. AMG-Novelle und der GCP-V § 7 Abs. 2 (S. 1 der Checkliste) u. Abs. 3 (S. 2 der Checkliste).

**EK** (Die Kästchen in der 1. Spalte bitte nicht ausfüllen, werden von Ethik-Kommission ausgefüllt)  
**Antragsteller** (Alle Kästchen in der 2. oder 3. Spalte bitte ausfüllen – per Mausklick: z für zutreffend; nz für nicht zutreffend, immer mit kurzer Erläuterung)

**Anmerkung:** Bitte immer Versionsnummer und -datum angeben (siehe punktierte Fläche). Sofern keine einzelnen Dokumente beigefügt sind, sondern die Informationen in anderen Dokumenten enthalten sind, bitte das Dokument sowie Kapitel- oder Seitenzahl angeben. Bei Anlagen immer die Anlagen-Nummer angeben.

**EK z nz**

- |                          |                          |                          |  |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans <input type="text"/>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 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 <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 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 <input type="text"/>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 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 <input type="text"/>   |

- 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 [REDACTED]
- 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 Prüffähigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs rechtfertigen [REDACTED]
- 7. Prüferinformation (Investigator's Brochure oder Fachinformation) [REDACTED]
- 8. Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe [REDACTED]
- 9. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele [REDACTED]
- 10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen [REDACTED]
- 11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der hierzu zugrunde gelegten statistischen Erwägungen (samt Rekrutierungsmaßnahmen) [REDACTED]
- 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 [REDACTED]
- 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung [REDACTED]
- 14. mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben [REDACTED]
- 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 [REDACTED]

**Der Ethik-Kommission sind ferner vorzulegen (Fortsetzung der Checkliste):**

**EK Antragsteller**

**z nz**

- 1. Erläuterung der Bedeutung der klinischen Prüfung [REDACTED]
- 2. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen [REDACTED]

- 3. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes in die klinische Prüfung [REDACTED]
- 4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen [REDACTED]
- 5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung [REDACTED]
- 6. Lebensläufe der Prüfer oder andere geeignete Qualifikationshinweise [REDACTED]
- 7. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten [REDACTED]
- 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 [REDACTED]
- 9. Informationen und Unterlagen, die die betroffenen Personen erhalten, in deutscher Sprache, sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung [REDACTED]
- 10. Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen [REDACTED]
- 11. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen [REDACTED]
- 12. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll [REDACTED]
- 13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes (Versicherungspolice und -bedingungen) [REDACTED]
- 14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffene Vereinbarungen [REDACTED]
- 15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes [REDACTED]
- 16. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge [REDACTED]
- 17. Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung [REDACTED]
- 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 [REDACTED]
- 19. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache, wenn der Prüfplan nach Absatz 2 Nr. 3 in englischer Sprache vorgelegt wird [REDACTED]

**Darüber hinaus liegen den Antragsunterlagen bei:**

(Für multizentrische Studien bitte immer beilegen, für monozentrische Studien je nach Vorgabe der zuständigen Ethik-Kommission)

Modul 1, unterschrieben am [REDACTED]

Modul 2, unterschrieben am [REDACTED]

Verantwortlich für den Sponsor (Unterschrift/Datum): .....

Verantwortlich für die Ethik-Kommission (Unterschrift/Datum): .....

## 4.2 Datenschutzerklärung

Die nachfolgende Erklärung ist entweder in optisch hervorgehobener Form in die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zu integrieren oder getrennt davon zusätzlich von den Studienteilnehmern und/oder gesetzlichen Vertretern (Personensorgeberechtigten, Betreuern) zu unterschreiben.

### (Titel der Studie)

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

### Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei/in (Institution/Ort der Aufzeichnung angeben) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an den Sponsor (hier Sponsor eintragen) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
  - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (z.B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
  - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (hier Sponsor eintragen), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (hier die Bundesoberbehörde eintragen, z.B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
- 2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (hier Sponsor eintragen) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
  - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,

- b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
  - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
- 4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (Vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
- 5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name, Datum, Unterschrift

## Autorenverzeichnis

Dr. phil. Angelika Hüppe  
Institut für Sozialmedizin des  
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein  
Beckergrube 43–47  
23552 Lübeck

Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe  
Direktor des Instituts für Sozialmedizin des  
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein  
Beckergrube 43–47  
23552 Lübeck

Dr. phil. Michael Steinmann  
Institut für Ethik und Geschichte der  
Medizin  
Schleichstraße 8  
72076 Tübingen

### Für den Anhang

Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld  
Vorsitzender des Arbeitskreises  
medizinischer Ethik-Kommissionen  
Dieselstr. 2  
50859 Köln

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. (F.J.G.H.)  
Hanjörg Just  
Ethik-Kommission des Universitäts-  
klinikums der Albert-Ludwigs-Universität  
Elsässer Str. 2M, Haus 1a  
79110 Freiburg

Prof. Dr. jur. Michael Köhler  
Fachbereich Rechtswissenschaft  
Universität Hamburg  
Schlüterstr. 28  
20146 Hamburg

Dr. med. Hans-Joachim Weber  
Lilly Deutschland GmbH  
Saalburgstraße 153  
61350 Bad Homburg

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