

## **Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen**

Heiner Raspe, Angelika Hüppe und Michael Steinmann

Für die Autoren:

Prof. Dr. med. et phil. Heiner Raspe  
Institut für Sozialmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
Beckergrube 43-47  
D 23552 Lübeck  
Tel. 0049-451-7992520  
Fax. 0049-451-7992522  
e-mail [heiner.raspe@sozmed.uni-luebeck.de](mailto:heiner.raspe@sozmed.uni-luebeck.de)

## **Zur Projektgeschichte**

In der Bundesrepublik gibt es mehr als 50 nach Landesrecht gebildete Ethikkommissionen, 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. Ethikkommissionen sind in diesen Feldern quasi zu einer Genehmigungsbehörde geworden.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen 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 Ethikkommissionen 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 Ethikkommissionen 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 zwischen Juni 2003 bis Dezember 2004 bearbeitet und von einem zehnköpfigen interdisziplinären Projektbeirat begleitet (Einzelheiten unter [www.zentrale-ethikkommission.de](http://www.zentrale-ethikkommission.de)).

## **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 Ethikkommission bzw. eines klini-

schen oder epidemiologischen Studienprotokolls. Dargestellt ist hier die „Kurzform“ der Empfehlungen. Sie kann als eine Liste von Merk- oder Erinnerungsposten verstanden werden. Sie thematisiert Details des Studiendesigns und des geplanten Vorgehens, die Gegenstand einer wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Prüfung und Beurteilung werden sollten, jedenfalls könnten. In diesem Sinne mögen sie Wert vor allem für neue Mitglieder von Ethikkommissionen haben. Selbstverständlich muss man nicht bei jedem Projekt jeden einzelnen Punkt in aller Ausführlichkeit prüfen.

Die Langfassung 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 Ethikkommissionen 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. Die Hauptadressatinnen und –adressaten unserer Empfehlungen sind die Mitglieder der Ethikkommissionen, die in die Prüfung jeder Art klinischer und epidemiologischer Studien involviert sind.

Wir glauben, dass die Prüfpunkte auch für diejenigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bedeutsam sind, die eine solche Studie und einen Antrag bei ihrer Ethikkommission 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 Gutachter und Gutachterinnen zu informieren.

### **Eine doppelte Prüfung, ihre Grenzen und Defizite**

Die Empfehlungen folgen, wie angedeutet, einer doppelten Perspektive: Einerseits haben Ethikkommissionen 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 Biomedizinkonvention des Europarates und ihr im Juni 2004 verabschiedetes Zusatzprotokoll sprechen von dem „wissenschaftlichen Wert einschließlich der Wichtigkeit des Forschungsziels“ und der Notwendigkeit einer „unabhängige(n) Prüfung“. In der Deklaration von Helsinki heißt 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 – aus verschiedenen Gründen - auf eine ethisch-philosophische Begründung, d.h. auf eine Begründung im eigentlichen Sinn verzichtet wird.

### **Grenzen und Einschränkungen**

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. Juristische, ethische oder methodologische Fachleute werden rasch Lücken und Defizite entdecken. Sie werden sich hier und dort eine umfassendere oder systematischere Bearbeitung wünschen. Die Zentrale Ethikkommission ist für alle Hinweise und Ergänzungen dankbar. Sie sollten allerdings die Hauptadressatinnen und –adressaten der Empfehlungen, die Mitglieder von Ethikkommissionen 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.

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 Ethikkommission 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.

Nach kritischen Hinweisen und Änderungsvorschlägen von Seiten des Projektbeirats hat die Zentrale Ethikkommission eine überarbeitete Version der Empfehlungen am 29.04.2005 beraten. Dies hat zu weiteren Änderungen geführt, deren Berücksichtigung die Zentrale Ethikkommission am gleichen Tag zu einer zustimmenden Kenntnisnahme des Textes veranlasst hat. Die Empfehlungen sind am 4.6.2005 in Berlin dem Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen vorgestellt worden. Wir hoffen, mit diesen Empfehlungen die zur Zeit sehr aktiven und erfolgreichen Bemühungen des Arbeitskreises um eine Harmonisierung der Beratungs- und Begutachtungsprozesse seiner Mitglieder unterstützen zu können.

Der gesamte Text ist im Internet auf den Seiten des Arbeitskreises und der Zentralen Ethikkommission erreichbar. Er wird in gedruckter Form im Jahrbuch 2005 des Arbeitskreises erscheinen (Deutscher Ärzteverlag).

(Literaturangaben finden sich unter [www.zentrale-ethikkommission.de](http://www.zentrale-ethikkommission.de))

## Kurzform der Empfehlungen

Abschnitt/Prüfpunkt	Kriterien für experimentelle Studien und Beobachtungsstudien
0. Unterlagen	Je nach Studientyp und gesetzlichen Vorschriften

Block A: Studienbasis	
1. Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung	Titel der Studie genannt, passend? Registrierung, Meldung: Ja/nein Register (z.B. EudraCT-Nummer, ISRCT-Nummer), Meldung bei Behörden Code, Version des Prüfplans
2. Studienleitung/-prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen	Namen, Anschriften Qualifikation, Erfahrung
3. Sponsor	Identifizierung, Details, Rechtsstellung Rechte / Pflichten, Regelung von Verantwortlichkeiten, Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle
4. Finanzierung der Studie	Spezifiziert, für Studiendurchführung ausreichend?
5. Studiendurchführung	Uni- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren Identifikation des Antragstellers/ der Antragstellerin
6. Interessenskonflikte	Angegeben, unbedenklich? Regelungen für mögliche Interessenskonflikte
7. Studiengremien	Trial Steering Committee (TSC), Data and Safety Monitoring Board Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?
8. Rechtliche Bestimmungen	Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen (u.a. AMG, GCP-Verordnung, MPG, StrlSchV, RöV, Transfusionsgesetz, Antikorruptionsgesetz)? Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen?  Falls Anwendung von Arzneimittel (AM) oder Medizinprodukt (MP): AM/MP in Deutschland zugelassen/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?

Block B: Fragestellung und Studiendesign	
9. Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen Zielpopulation	Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert? Merkmale klar spezifiziert?
10. Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes	Ja/nein; Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt? Bezug zu Leitlinien Eigene Vorarbeiten

<p>11. Studienteilnehmer/innen (Stichprobe)</p>	<p>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</p>
<p>12. Fallzahl(schätzung)</p>	<p>Brutto/Netto, Stichprobenverluste          Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert?          Grundannahmen überzeugend?</p>
<p>13. Studientyp/-design</p>	<p>Passend für Forschungsfrage?          Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien)          Kontroll/Vergleichsgruppe?          Herkunft/Auswahl ihrer Teilnehmer/innen          Art der Zuweisung          Methoden der Randomisierung          Bei Nichtrandomisierung: mögliche Verzerrungsquellen diskutiert?          Kontrolle?</p>
<p>14. Zeitplan, Arbeitsplan</p>	<p>Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum          (Nach-)Beobachtung, Auswertungsperiode          Gesamtdauer der Studie insgesamt, für jeden Teilnehmer / jede Teilnehmerin          Flussdiagramm, Meilensteine</p>
<p>15. Intervention</p>	<p>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, studien-unabhängige Behandlung), mögliche Interaktionen          Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?</p>
<p>16. Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz</p>	<p>Keine Intervention? Placebo? Standard?          Chancen, Risiken, Belastungen          Klinisch angemessen?          Equipoise Bedingung erfüllt?          Überlegenheits-, Äquivalenz-, Nicht-Unterlegenheitsstudie?</p>
<p>17. Verblindung/Entblindung</p>	<p>Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen?          Bei diagnostischen Studien: unabhängige verblindete Testungen</p>
<p>18. Ausgangs- und Ergebnisparameter (Outcomes)</p>	<p>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</p>
<p>19. Vorzeitiger Studienabbruch</p>	<p>Kriterien festgelegt und angemessen?          - für Beendigung bei einzelnen Teilnehmern /Teilnehmerinnen          - für Beendigung der gesamten Studie          Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch, Weiterbehandlung</p>

<b>Block C: Studienteilnehmer/innen (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 Rechtliche Kriterien zum Einschluss Nicht-Einwilligungsfähiger erfüllt (vgl. AMG, MPG, Betreuungsgesetz)? 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 notwendig/angemessen? Aufwandsentschädigung, Honorar für Untersucher angemessen, offengelegt?
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 Ethikkommissionen 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 der/des 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, Hausärztinnen und -ärzte angeboten? Einbezug der Öffentlichkeit?

**Block E: Zusammenfassende Beurteilungen in 3 Dimensionen**

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) Von der Antragstellerin bzw. vom Antragsteller selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt? Bewertung und Abwägung des Nutzen/Schadenpotentials (Studienteilnehmer/innen, Gruppe, Fremde)