

Schutz von Studienteilnehmern durch standardisierte Informationen

Vorschlag für einen einheitlichen Kriterienkatalog für die Arbeit der Ethikkommissionen – Ergebnisse einer Expertenbefragung

Bettina Berger, Kerstin Studt, Kay Krause, Rebecca Seyfert, Jörg Klemme und Anke Steckelberg,

Universität Hamburg, Fachwissenschaft Gesundheit

Zusammenfassung

Hintergrund: Die wesentliche Aufgabe der Ethikkommissionen besteht im Schutz von Studienteilnehmern vor unethischer Forschung. Der internationale Konsens zu den ethischen Aspekten wird jedoch nur teilweise in gesetzlichen Regelungen berücksichtigt. In Deutschland sind die Zulassungsbestimmungen für Studien zunehmend einheitlich geregelt, für Patienten-/Probandeninformationen gilt dies jedoch nicht. Ziel dieser Arbeit war, vorhandene Vorlagen für Patienten-/Probandeninformationen zu analysieren, mit internationalen Standards zu vergleichen und einen Vorschlag für einen einheitlichen Kriterienkatalog zur Erstellung und Überprüfung von Patienten-/Probandeninformationen für die Arbeit der Ethikkommissionen zu erarbeiten.

Methode: Exemplarisch werden die vorhandenen Kriterien für die Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen der Ethikkommissionen der Landesärztekammern in Deutschland (n = 16) analysiert und verglichen. Die identifizierten Kriterien werden durch Vorgaben aus internationaler Literatur ergänzt und zu einem Katalog zu-

sammengefasst. In einer Expertenbefragung mit Mitgliedern von Ethikkommissionen (n = 16) und Vertretern aus dem Bereich Patienten- und Verbraucherschutz (n = 18) wurde diese erste Version eines Kriterienkatalogs mit 58 Items evaluiert und anschließend überarbeitet.

Ergebnisse: In Deutschland sind die Vorgaben zur Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen nicht einheitlich. Die vorhandenen Kriterien der LÄK in Ergänzung durch internationale Kriterien ergeben einen vorläufigen Kriterienkatalog von 58 Items. In der Expertenbefragung wurde den Kriterien überwiegend zugestimmt. Eine überarbeitete Version des Kriterienkatalogs liegt vor.

Fazit: Der Kriterienkatalog kann zur Standardisierung von Vorgaben für die Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen über klinische Studien im Rahmen der Arbeit der Ethikkommissionen beitragen.

Sachwörter: Informierte Entscheidung – Studienteilnehmer – Patienten-/Probandenschutz – Patienten-/Probandeninformation – Einwilligungserklärung – Klinische Studien – Forschung – Ethikkommissionen

Protection of Study Participants through Standardised Information

Proposal of a Unified Criterion Catalogue for the Activities of Ethics Committees – Results of an Expert Survey

Summary

Context: The main task of the ethics committees is the protection of study participants against unethical research. The international consensus on ethical aspects, however, is only partially considered in legal regulations. In Germany, the regulations for approval procedures of clinical studies have been increasingly standardised, but this does not apply to information for study participants. The aim of this study was to propose a list of criteria for information for study participants based on comparisons of existing resources and international standards.

Methods: The available criteria for the development of information for study participants and consent forms of the ethics committees of the German State Medical Chambers (n = 16) were analysed and compared. The criteria identified were complemented with indications provided in international guidelines and compiled in a catalogue. This first version of a list of criteria (58 items) was submitted to an expert panel of members of the ethics committees (n = 16) and patient and consumer representatives (n = 18), and subjected to corresponding revision.

Results: In Germany, the guidelines for the development of information for study participants are not standardised. The list of criteria resulting from international guidelines and the available criteria of the State Medical Chambers consisted of 58 items. The expert panel agreed on most of the items, and a revised version of the catalogue is now available.

Conclusion: The list of criteria may contribute to standardisation of information for study participants in clinical studies for the activities of the ethics committees.

Key words: Informed consent – Study participant – Study participant protection – Information for study participants – Consent form – Clinical trials – Research – Ethics committees

Hintergrund

Auf Grundlage der Deklaration von Helsinki [1] und des Nürnberger Kodex [2] als Konventionen ethisch legitimer Forschung entwickelten sich im anglo-amerikanischen Raum Ethikkommissionen (EK). In Deutschland wurde dieser Prozess erst 1975 auf internationalen Druck hin initiiert [3]. Die zentrale Aufgabe der EK besteht im Schutz der Probanden und in der Erhöhung der Transparenz medizinischer Forschung. Die informierte Zustimmung (informed consent) der Studienteilnehmer ist seit der Nürnberger Erklärung und der Deklaration von Helsinki die Voraussetzung für die Durchführung ethisch legitimer Forschungsvorhaben.

Mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) [4] werden seit dem 6.8.2004 die Richtlinien des „Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften“ über die Anwendung der *Guidelines for Good Clinical Practice* (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln für Deutschland umgesetzt [5]. Klinische Prüfungen erfordern nun eine Genehmigung durch eine Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde. Zweifelhaft bleibt, ob gesetzliche Regelungen, wie die Einrichtung einer Kontaktstelle für Studienteilnehmer, die Möglichkeit der Ablehnung einer Studiendurchführung durch die EK und die zuständige Bundesoberbehörde sowie die Sammlung der Studiendaten in einer zentralen EU-Datenbank auch Verbesserungen für den Schutz der Studienteilnehmer mit sich bringen. Die Studienregister sind bislang nicht öffentlich zugänglich und ermöglichen so keine Recherche nach laufenden Studien oder Nachverfolgung der Veröffentlichung von Studienergebnissen. Wie die vorgeschriebene Kontaktstelle Informationen über alle Umstände, denen eine Bedeutung für die Durchführung bei klinischen Prüfungen beizumessen ist [4], für die Prüfungsteilnehmer bereithalten kann, lässt sich derzeit noch nicht beurteilen. Auch für die Patienten-/Probandeninformationen wurden auf Grundlage der GCP- Richtlinien für Deutschland

bislang keine einheitlichen Standards erstellt. Fraglich bleibt, ob eine informierte Zustimmung auf dieser Grundlage erfolgen kann. Internationale Studien verweisen darauf, dass Patienten-/Probandeninformationen oft unverständlich sind [6, 7]. Studienteilnehmer haben beispielsweise nicht verstanden, dass sie auch der Placebogruppe zugeordnet werden können. Unverstanden blieb auch, dass der Wirksamkeitsnachweis der zu untersuchenden Behandlung noch nicht vorlag [8, 9]. Die 2004 erschienene Übersichtsarbeit von Flory et al. weist darauf hin, dass dem Kommunikationsprozess (verfügbare Zeit, Gesprächsführung, Rückfragemöglichkeiten) zur Verbesserung des Verständnisses der Patienten-/Probandeninformationen mehr Beachtung geschenkt werden muss [10]. Bevor aber der Aufklärungsprozess als solcher untersucht werden kann, muss ein gemeinsamer Standard über die Inhalte von Patienten-/Probandeninformationen vorliegen. In Deutschland arbeiten EK an den Universitäten und den Landesärztekammern (LÄK) oder als freie EK.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die vorhandenen Vorlagen für Patienten-/Probandeninformation am Beispiel der EK der LÄK zu analysieren und mit den internationalen Standards zu vergleichen. Auf der Grundlage sollte ein Vorschlag für einen einheitlichen Kriterienkatalog zur Erstellung und Überprüfung von Patienten-/Probandeninformationen für die Arbeit der EK erarbeitet werden.

Methodik

1. Erstellung einer ersten Version des Kriterienkatalogs

Die verfügbaren Kriterien, Checklisten und Mustererklärungen zur Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen aller 16 EK der LÄK Deutschlands wurden per Internet oder durch schriftliche Anforderung ermittelt und miteinander verglichen.

In einer spezifischen Literaturrecherche wurde nach gesetzlichen und ethischen Vorgaben zum Thema Patienten-/Pro-

bandeninformationen sowie nach systematischen Übersichtsarbeiten und Studien zur Problematik der Patienten-/Probandeninformationen gesucht. Die Suche erfolgte in Medline (Pubmed), der Cochrane Library, und der Bioethikliteraturdatenbank BELIT des Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften unter Verwendung folgender Suchbegriffe und Schlagworte: *“consent forms/standard”* [MeSH]; *“consent forms/ethic”* [MeSH]; *“consent forms/statistics”* [MeSH]; *“patient information sheet”*; *“research”* [MeSH]; *“clinical trials”* [MeSH]; *“ethic committees, research”* [MeSH]; *“trial subject”*; *“trial participant”*. Es wurden nur englisch- und deutschsprachige Publikationen berücksichtigt. Zusätzlich wurde eine Internetrecherche mit den Suchmaschinen Copernic Agent Basic (www.copernic.com) und Google (www.google.de) durchgeführt. Außerdem wurden die Referenzlisten wichtiger Publikationen ausgewertet und eine nicht-systematische Internetsuche in fachbezogenen Internetquellen durchgeführt. Insgesamt wurden 453 Arbeiten identifiziert. Durch die Limitierung auf den Publikationszeitraum von 1999–2004 ergab sich eine Trefferzahl von 115 Arbeiten, von denen 34 Gesetzestexte, Studien, *Reviews* und *Editorials* als für das Thema relevant ausgewählt werden konnten.

Die aus dem Vergleich der EK gewonnenen Kriterien sowie die ethischen und rechtlichen Standards aus der Literatur wurden gesichtet und zu einer 1. Version eines Kriterienkatalogs zusammengestellt.

2. Überprüfung und Überarbeitung des Kriterienkatalogs durch Expertenbefragung

Mitte September 2004 wurde die 1. Version des Kriterienkatalogs ausgewiesenen Experten (n = 34) zur Bewertung vorgelegt. Als Experten wurden je ein Mitglied der EK der LÄK (n = 16) sowie weitere Personen (n = 18) ausgewählt, die zum Thema Verbraucher- bzw. Probandenschutz arbeiten. Letztere wurden aufgrund ihrer Tätigkeit (z.B. durch Publikationen im Bereich Patienten-/Probandenschutz, Mitarbeit in

EK, Forschungsarbeiten im Bereich Patienteninformationen) als Medizinjuristen (n = 1), Mediziner (n = 5), Patienten- und Verbrauchervertreter (n = 5), Sozialwissenschaftler (n = 1) bzw. Medizinethiker (n = 6) als Experten definiert. Die Datenerhebung erfolgte anonym.

Zusammen mit dem Kriterienkatalog wurde den Experten ein Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt. Zur Erstellung des Fragebogens wurden die 58 Kriterien in 12 Gliederungspunkte strukturiert [11]. Hauptfrage war, inwieweit die Kriterien aus Sicht der Experten in eine Standardvorlage zur Erstellung und Bewertung von Patienten-/Probandeninformationen aufgenommen werden sollten. Ergänzungsvorschläge bzw. Ablehnungen sollten begründet werden. Außerdem wurden vier offene Fragen gestellt, die sich auf Verständlichkeit, Gliederung, Durchführbarkeit und Vollständigkeit des Kriterienkatalogs bezogen. Die Antworten der Experten wurden sowohl quantitativ als auch qualitativ ausgewertet. Zur qualitativen Auswertung wurde eine kategoriale Inhaltsanalyse durchgeführt [12]. Die Antworten der Experten zu den einzelnen Items wurden kategorisiert. Aus der Expertenbefragung resultierende neue inhaltliche Aspekte wurden nach Diskussion und neuer Recherche ggf. in der Überarbeitung des endgültigen Kriterienkatalogs berücksichtigt. Die Beibehaltung bzw. Streichung eines Kriteriums auf Grund von Expertenäußerungen musste wissenschaftlich oder ethisch begründbar sein.

Ergebnisse

Vergleich der Ethikkommissionen der Landesärztekammern in Deutschland

Öffentlich im Internet präsentieren 11 EK ihre Kriterien zur Erstellung und Beurteilung von Patienten-/Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen. Weitere vier EK der LÄK sendeten ihre Kriterien auf Nachfrage zu. Eine Ethikkommission gab an, keine Kriterien zu haben. Tabelle 1 zeigt den Vergleich der Patienten-/Probanden-

informationen ohne die Einverständniserklärungen der EK der LÄK (48 Kriterien). Die Einverständnis- oder Einwilligungserklärung bezeichnet hierbei das vom Prüfungsteilnehmer eigenhändig datierte und unterzeichnete schriftliche Dokument über eine erfolgte mündliche oder schriftliche Aufklärung. Dieses Papier soll getrennt von einem eventuellen schriftlichen Informations- oder Aufklärungsbogen an den möglichen Studienteilnehmer ausgegeben werden. Die Einverständniserklärungen weisen auf Grund der im AMG verankerten gesetzlichen Regelungen eine weitgehende Homogenität auf und wurden in dieser Übersicht deshalb nicht berücksichtigt. Heterogenität findet sich jedoch hinsichtlich der Kriterien zur Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen, da die deutsche Gesetzgebung hier keine Standardisierung vorsieht. So gibt die Ethikkommission der LÄK Baden-Württemberg in dem Kriterium „Situation bei randomisierten Studien“ vor, dass eine Beschreibung und Begründung der Randomisierung zu nennen ist; die EK der LÄK Hamburg hingegen hält eine solche Vorgabe nicht für erforderlich. Die EK der LÄK Schleswig-Holstein fordert als einzige explizit eine Notfalladresse für unerwünschte Ereignisse während der Studie. Lediglich die EK der LÄK Brandenburgs und Rheinland-Pfalz verwenden idente Kriterien. Die EK der LÄK Bayern verweist ausschließlich auf internationale Vorgaben [13, 14]. Nur zwei LÄK beziehen sich auf die nationalen Konsensbemühungen des Arbeitskreises der Medizinischen Ethikkommissionen von 1998 [15].

Ergänzungen auf Grund der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergab, dass mehrere Aspekte, über die es im internationalen ethischen Bereich bereits einen Konsens gibt (Deklaration von Helsinki [1], Nürnberger Kodex [2]), keine Erwähnung in den Vorlagen der EK für die Erstellung von Patienten-/Probandeninformationen finden. Bereits 1996 wurden die GCP-Leitlinien von der „International Conference on Harmonisation“ (ICH) als einer der zahlreichen

gemeinsamen Standards, die für die Europäische Union, die USA und Japan zur gegenseitigen Anerkennung von klinischen Studien durch die jeweiligen Zulassungsbehörden beschlossen worden sind, anerkannt [13]. Im gleichen Jahr wurden die ICH/GCP-Leitlinien von der European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), der Europäischen Agentur für die Zulassung von Arzneimitteln für Europa angenommen. Die darin enthaltenen Vorgaben für Patienten-/Probandeninformationen werden aber in Deutschland auch nach der 12. AMG-Novelle bei weitem noch nicht von allen EK in den entsprechenden Vorlagen berücksichtigt. Der Vergleich mit der Umsetzung der ICH/GCP-Leitlinien für Patienten-/Probandeninformationen des Medical Research Councils [16] und den Leitlinien des General Medical Councils in Großbritannien [17] ergab weitere Ergänzungen für den Kriterienkatalog.

Folgende Kriterien wurden auf Grund der Literaturrecherche aufgenommen: das Datenzugriffsrecht der Studienteilnehmer [13]; die Benennung eines Ansprechpartners für Rückfragen zur Studie, für studienbedingte Schäden und über Patientenrechte [13], Angaben zur Qualifikation der aufklärenden Person [13], Angaben zu zusätzlichen Kosten für die Studienteilnehmer [13], das Recht auf Aufklärung in der Muttersprache [17], Rücksicht auf kulturelle und religiöse Unterschiede [17], die Möglichkeit für Rückfragen während des Aufklärungsgesprächs [13], das Verfahren bei Eintreten von Geschäftsunfähigkeit [13].

Die Angabe der Registrierungsnummer, um dem Studienteilnehmer den Zugang zu den Ergebnissen der Studien zu ermöglichen, ist ein Kriterium, das sich aus der Publikationspflicht nach der Deklaration von Helsinki [1] und des *General Research Councils* von Großbritannien [16] ableitet. Da es bislang keine gesetzliche Verpflichtung zur Publikation von Studienergebnissen gibt, stellt die Angabe der Registrierungsnummer die derzeit einzige Möglichkeit für den Probanden dar, die Ergebnisse der Studie gegebenenfalls identifizieren zu können.

Der Kriterienkatalog umfasste nach den Ergänzungen insgesamt 58 Items.

Tabelle 1. Vergleich der Kriterien (n = 48) der Patienten-/Probandeninformation der Ethikkommissionen der Landesärztekammern (ohne Einverständniserklärung).

Kriterien	RP	BB	BE	MV	SL	BW	HH	HB	SH	SN	TH	BY	NW	ST	HE	NI
1. Studientitel	+				+	+	+	+	+	+						
2. Me-too-Präparate	+	+	+													
3. Wiss. Fragestellung			+													
4. Beschreibung der zu prüfenden Substanz								+								
5. Substanz zugelassen?	+	+		+					+							
6. Krankheit: Prognose/Verlauf					+		+						+			
7. Behandlungsoptionen	+	+	+		+	+	+	+							+	
8. Chancen/Risiken	+	+	+		+	+	+	+			+					
9. Ethisch-rechtliche Aspekte	+	+	+		+											
10. Potenzielle Risiken/NW der Substanz	+	+	+	+	+			+	+	+						+
11. Arzneimittelprüfung/vom Standard abweichende Therapie								+								
12. Erläuterung Fachtermini	+	+	+		+			+	+							+
13. Studienablauf/Therapieschema	+	+	+		+			+	+						+	
14. Ein-/Ausschlusskriterien	+	+	+		+			+	+							+
15. Anforderungen an Teilnehmer			+		+											
16. Abbruchkriterien	+	+														
17. Verhalten bei Schwangerschaft	+	+			+		+	+	+							
18. Einblick in Prüfungsunterlagen	+	+			+	+	+	+	+				+			+
19. Ansprechpartner/ggf. Dolmetscher																
20. Forschung an Überschussmaterial																
21. Publikation der Ergebnisse	+	+	+													
22. Information über Erkenntnisse auch nach Studienende			+													
23. Teilnahme: Freiwilligkeit, Abbruch	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
24. Versicherung	+	+	+		+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
25. Prüfung gem. Deklaration v. Helsinki/AMG																
26. Studienausweis	+	+														
27. Überwachungsbehörden	+	+											+			+
28. Anlaufadresse																
29. Belange der Studienteilnehmer haben Vorrang					+											
30. Anzahl Studienteilnehmer					+											
31. Erlaubnis zur Datenübermittlung	+	+						+	+				+			+
32. Keine Erfassung individueller Körpermerkmale	+	+														
33. Anonymisierung der Daten	+	+	+		+	+	+	+	+				+	+	+	+
34. Aufklärende Person	+	+														
35. Träger der Studie							+	+	+		+					
36. Verantwortlicher Studienleiter							+	+	+							
37. Finanzierung der Studie							+	+	+							
38. Risikokommunikation	+	+	+				+	+	+				+			
39. Schriftliche Aufklärung			+							+						

+	+	+						
+	+	+	+					+
+	+	+	+					+
	+	+						
+	+	+						
+	+	+	+	+	+			+
+	+	+	+					
+	+	+						
+	+	+						
+	+	+						
+	+	+	+	+				
+	+	+	+	+	+			+
+	+	+	+	+	+			+

BW: Baden-Württemberg, BY: Freistaat Bayern, BE: Berlin, BB: Brandenburg, HB: Freie Hansestadt Bremen, HH: Freie und Hansestadt Hamburg, HE: Hessen, MV: Mecklenburg-Vorpommern, NI: Niedersachsen, NW: Nordrhein-Westfalen, RP: Rheinland-Pfalz, SL: Saarland, SN: Freistaat Sachsen, ST: Sachsen-Anhalt, SH: Schleswig-Holstein, TH: Freistaat Thüringen
+ = Aspekt wird in den Vorgaben der EK berücksichtigt.

Überarbeitete Version des Kriterienkatalogs unter Einbeziehung der Ergebnisse der Expertenbefragung

Von den 34 versendeten Fragebögen wurden 24 (71%) zurückgeschickt. Die Analyse bezieht sich auf diese 24 Fragebögen. Der Aufnahme der einzelnen Kriterien wurde überwiegend zugestimmt (Tabelle 2). Tabelle 3 zeigt die Antworten zu den Fragen nach Verständlichkeit, Struktur, Eignung und Vollständigkeit des Kriterienkatalogs.

Für die qualitative Auswertung wurden die Ergänzungen und Änderungsvorschläge genutzt. Alle Expertenäußerungen wurden kategorisiert und in zu berücksichtigende und nicht zu berücksichtigende Änderungsvorschläge unterteilt.

Neben den inhaltlichen Ergänzungs- und Änderungsvorschlägen kam es zu zahlreichen begrifflichen und formalen Vorschlägen, die ggf. in den Katalog aufgenommen wurden. Im Folgenden werden ausschließlich die inhaltlichen Änderungen beider Kategorien berichtet und begründet:

- *Nennung der Sponsoren*: Zwei Experten befürchten, dass dieser Aspekt zu Werbezwecken missbraucht werden könnte. Andererseits erhöht die Sponsorenennung die Transparenz und ermöglicht so die Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte [16]. Dieses Kriterium wird belassen.
- *Teilnehmerzahl*: Laut GCP/ICH soll die Teilnehmerzahl vorab bekannt sein [13]. Der potenzielle Studien-

Tabelle 2. Antworten auf die Frage ob die folgenden Kriterien in den Kriterienkatalog aufgenommen werden sollen (n = 24).

Fragen zu den Gliederungspunkten*	Ja	Ja, aber	Nein, weil	Keine Angaben
1. Aktueller wissenschaftlicher Stand/ Relevanz der klinischen Untersuchung	15	8	0	1
2. Nutzen-Risiko-Verhältnis	12	11	0	1
3. Begrifflichkeiten	17	6	0	1
4. Studienablauf/Besonderheiten der Studie	12	11	0	1
5. Transparenz	12	11	0	1
6. Freiwilligkeit	20	3	0	1
7. Absicherung	10	12	1	1
8. Datenschutz	12	9	2	1
9. Forschungsteam	18	5	0	1
10. Finanzierung	14	9	0	1
11. Kommunikation	12	11	0	1
12. Einwilligungserklärung	17	5	1	1

* in den Gliederungspunkten sind die 58 Items des Kriterienkatalogs zusammengefasst

Tabelle 3. Bewertung von Verständlichkeit, Struktur, Eignung und Vollständigkeit durch Experten (n = 24).

Fragen	Ja	Ja, aber	Nein	Keine Angaben
Ist der Kriterienkatalog in verständlicher Form geschrieben?	12	3	1	8
Halten Sie die Gliederung des Kriterienkataloges in die einzelnen Kategorien für sinnvoll?	12	4	0	8
Halten Sie diesen Kriterienkatalog für die Arbeit in Ethikkommissionen für geeignet?	6	11	0	7
Sind Ihrer Meinung nach alle Kriterien ausreichend berücksichtigt?	14	10	0	0

teilnehmer erhält die Möglichkeit zu unterscheiden, in welchem Rahmen die Studie durchgeführt wird und kann so ggf. Rückschlüsse auf das Risikoprofil der Studie ziehen. Obwohl einige Experten dieses Kriterium für überflüssig halten, wird es beibehalten und ergänzt.

- *Registrierung der Studie:* Einige Experten halten diesen Punkt für unwichtig. Andere fordern nicht nur die Erwähnung der Registrierung, sondern darüber hinaus die Angabe des Registers. Dieser Punkt wird um diesen Zusatz erweitert. Hierbei geht es um die Forderung nach Zugänglichkeit der Studienergebnisse [1, 16]. Die konsequente Registrierung von Studien trägt zur Vermeidung von überflüssiger Forschung bei und kann der Verzerrung der Ergebnisdarstellung durch Nichtveröffentlichung ungünstiger Studienausgänge vorbeugen. Die Registrierung ist eine wichtige Voraussetzung für die Schaffung von Transparenz über die Forschungsvorgänge [18].
- *Routine-/Studienverfahren-Vergleich:* Laut GCP/ICH soll eine Aufklärung über Routine- bzw. studienbedingte Maßnahmen erfolgen [13]. Hiermit wird dem Probanden ein direkter Vergleich der beiden Verfahren ermöglicht und somit die wissenschaftliche Bedeutung und die Relevanz der Ergebnisse des Forschungsanliegens verständlich gemacht. Ein Vergleich zwischen Routine- und Studienverfahren wird als Kriterium in den Katalog aufgenommen.
- *Interessenkonflikt:* Die Nennung eines möglichen Interessenkonflikts erhöht die Transparenz für den Aufzuklärenden. Der Aspekt des Interessenkonflikts wird mit dem Hinweis auf die Deklaration von Helsinki in den Kriterienkatalog eingefügt [1, 17].
- *Ausreichende Bedenkzeit:* Das Einräumen von ausreichender Bedenkzeit kann übereilte Entscheidung verhindern. Zur Gewährleistung einer informierten Entscheidung soll dem Prozess der Einwilligung mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Einhaltung einer Bedenkzeit stellt eine Möglichkeit dar, Gefahren des Missbrauchs einer eventuel-

len Patientenabhängigkeit vorzubeugen. Die ethischen Leitlinien des *General Medical Councils* von GB formulieren dieses Kriterium eindeutig. Dieses Kriterium wird eingearbeitet [10, 17].

- *Entscheidungsbeeinflussende Formulierung:* Dieses Kriterium wird auf Anraten der Experten neu aufgenommen, da keine Beeinflussung des potenziellen Studienteilnehmers durch Formulierungen erfolgen darf. Die Entscheidung muss frei und unbeeinflusst getroffen werden. [13].
- *Probandeninformation kurz formulieren:* Eine häufige Anmerkung der Experten ist, dass eine zu lang abgefasste Probandeninformation oft nur unzureichend gelesen wird. Dieses Argument wird von der Studienlage nicht unbedingt bestätigt. In den gesetzlichen Vorschriften finden sich hierzu keine Regelungen. Sicherlich muss unter Berücksichtigung der Vollständigkeit auf einen lesbaren Umfang geachtet werden. Deshalb wird dieses Kriterium hinzugefügt.
- *Verweis auf Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen:* Weiterhin wird ein Verweis auf die Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und des AMG sowie des MPG in den entsprechenden Kategorien aufgenommen [4].
- *Me-too-Präparate:* Dieses Kriterium wird gestrichen, da es derzeit keine gesetzliche Grundlage für ein Forschungsverbot an Arzneimitteln gibt, die auf einem bekannten und bereits erprobten Wirkstoff basieren. Zudem gibt es Beispiele für positive Aspekte durch geringe Änderung der Molekularstruktur der Substanzen (z.B. Beta-blocker und Kalzium-Antagonisten) [18]. Dagegen spricht, dass häufig nicht die Weiterentwicklung von Therapien, sondern Marktchancen die Beweggründe für Entwicklung solcher Präparate sind [19].

Die Aufnahme bzw. Streichung der Kriterien ergab eine überarbeitete Version des Kriterienkatalogs mit 65 Items [20].

Diskussion

Eine einheitliche Regelung für die Erstellung von Probandeninformationen

liegt für die EK der LÄK in Deutschland nicht vor. Durch rechtliche Bestimmungen bestehen jedoch einheitliche Vorgaben bezüglich der Einwilligungserklärungen. Internationale Standards des Probandenschutzes weisen über die Vorgaben fast aller deutscher LÄK hinaus und wurden deshalb im vorgeschlagenen Kriterienkatalog berücksichtigt. Dieser Vorschlag wurde von den Experten der LÄK und des Verbraucherschutzes insgesamt als positiv bewertet.

Der Katalog ist in seiner Anwendbarkeit limitiert, da er die Vorgaben der EK der Universitätskliniken unberücksichtigt lässt. Er ist nur zur Beurteilung von Patienten-/Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen bei klinischen Studien an bzw. mit einwilligungsfähigen Erwachsenen einsetzbar. Forschungen an Kindern und nicht-einwilligungsfähigen Personen sowie Forschung an genetischem Material werden nicht berücksichtigt.

Für einige der neu aufgenommenen Kriterien liegt lediglich das Votum der Experten vor. Sie erfordern daher eine weitere Überprüfung. Auch wird der Katalog für den Einsatz in Ethikkommissionen von manchen Experten (n = 5) für zu umfangreich gehalten. Ausführliche Patienten-/Probandeninformationen werden von potentiellen Studienteilnehmer laut Madsen et al. [21] bevorzugt, weshalb dieses Argument nicht unbedingt gegen den Katalog spricht und vorerst von Kürzungen zugunsten der Vollständigkeit abgesehen wurde. Auf die Fragen nach Verständlichkeit, Struktur und Eignung des Katalogs zur Arbeit in den Ethikkommissionen enthielten sich bis zu 30% der Experten einer Meinungsäußerung, auch wenn der Katalog in Bezug auf die Vollständigkeit positiv bewertet wurde. Die Gründe für die Meinungsenthaltungen sind bislang unbekannt, so dass der Katalog auf seine Anwendbarkeit hin weiter überprüft werden muss.

Ausblick

Die Ergebnisse des Projektes werden seit Mitte Februar 2005 im Rahmen eines Kooperationsvertrages mit der Telematikplattform für wissenschaftliche

Forschungsnetzwerke (TMF) e.V. (<http://www.tmf-net.de>) in das umfassende Standardisierungsprojekt für Probanden-/Patienteninformationen „Kommentierte Checkliste ‚Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Nutzung in medizinischen Forschungsnetzen‘“ eingearbeitet. Im Rahmen dieses Projektes werden auch die Kriterien der universitären Ethikkommissionen sowie die bislang unberücksichtigten Zielgruppen beachtet. Auch die Komplexität des vorliegenden Kriterienkataloges wird hier noch einmal problematisiert werden. Die Klärung der Frage, inwieweit eine inhaltliche Standardisierung der Patienten-/Probandeninformationen ausreicht, um zu einer informierten Zustimmung der Studienteilnehmer zu führen, sollte Aufgabe weiterer Forschungsprojekte sein.

Danksagung

Die Studie wurde im Rahmen eines Projektseminars an der Universität Hamburg in der Fachwissenschaft Gesundheit zum Thema „Ethikkommissionen und Bürgerbeteiligung“ von Studierenden der Fachwissenschaft Gesundheit durchgeführt. Eine finanzielle Förderung des Projektes lag nicht vor. Wir danken der Projektgruppe für ihre Mitarbeit und Herrn Urs Harnischmacher vom Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität zu Köln für die kritischen Anmerkungen und Kommentare.

Literatur

- [1] World Medical Association: Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 <http://www.wma.net> (Zugriff am 09.11.2004).
- [2] Der Nürnberger Kodex. <http://www.ippnw.de/20jahre/erklarungen/nuernbg.htm> (Zugriff am 06.06.2004).
- [3] Wölk F. Zwischen ethischer Beratung und rechtlicher Kontrolle – Aufgaben und Funktionswandel der Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung am Menschen. *Diskussionsforum Ethik Med* 2002;14:252–69.
- [4] Arzneimittelgesetz 12. Novelle zur Implementierung der EU GCP Richtlinie in deutsches Recht, Stand nach Vermittlungsausschuss vom 17.06.2004, Deutscher Bundestag vom 18.06.2004 und Bundesrat vom 09.07.2004. <http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/ZwölftesGesetzArzneimittelgesetz.pdf> (Zugriff am 11.01.2005).
- [5] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501de00340044.pdf (Zugriff am 11.01.2005).
- [6] Paasche-ORlow MK. Readability standards for informed consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348(8):721–6.
- [7] Sharp SM. Consent documents for oncology trial: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570–5.
- [8] Philipson SJ, Doyle MA, Gabram SG, Nightingale C, Philipson EH. Informed consent for research: a study to evaluate readability and processability to effect change. *J Investig Med* 1995;43:59–467.
- [9] Ogloff JR, Otto RK. Are research participants truly informed? Readability of informed consent forms used in research. *Ethics Behav* 1991;1:239–52.
- [10] Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research, a systematic review. *JAMA* 2004;13:1593–601.
- [11] Studt K, Seyfert R, Laß A, Krause K, Klemme J, Jupitz K, Hümme K, Fock K. Fragebogen zur 1. Version Kriterienkatalog für die Beurteilung von Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen bei klinischen Studien an/ mit einwilligungsfähigen Patienten. Wissensplattform der Fachwissenschaft Gesundheit/studentische Projekte http://www2.uni-hamburg.de/~fc1i046/cgi-bin/newsite/index.php?page=page_278 (Zugriff am 11.1.2005).
- [12] Flick U. Qualitative Sozialforschung. 6. Auflage. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt's Enzyklopädie 2002;257–86.
- [13] International Conference on Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95) http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=482&@_MODE=GLB (Zugriff am 11.01.2005).
- [14] European Commission: Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a critical trial on a medicinal product for human use, April 2004, Brussels. <http://euadract.emea.eu.int/docs/Detailed%20guidance%20Ethic%20Committee.pdf> (Zugriff am 11.01.2005).
- [15] Schmidke J (Hrsg). Guter Rat ist teuer: Was kostet die Humangenetik, was nutzt sie? Jahrbuch Medizinethik, Dokumentation der 16. Jahresversammlung des AK Medizinischer Ethikkommissionen in der BRD 21.11.1998, München, Urban und Fischer 2000, 170–172
- [16] Guidelines for Good Clinical Practice. Medical Research Council. 20 Park Crescent London March 1998. <http://www.mrc.ac.uk/pdf-ctg.pdf> (Zugriff am 09.11.2004).
- [17] General Medical Council. Research: the role and responsibilities of doctors, good practice in research, Februar 2002. <http://www.gmc-uk.org/standards/research.htm> (Zugriff am 05.12.2004).
- [18] Garattini S. Are me-too drugs justified? *J Nephrol* 1997;10:283–94.
- [19] Victor, N. Klinische Studien: Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethikkommissionen. *Dtsch Arztebl* 2004;30:2111–6.
- [20] Studt K, Seyfert R, Laß A, Krause K, Klemme J, Jupitz K, Hümme K, Fock K. Überarbeitete Version Kriterienkatalog für die Beurteilung von Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen bei klinischen Studien an/mit einwilligungsfähigen Patienten. Wissensplattform der Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg /studentische Projekte http://www2.uni-hamburg.de/~fc1i046/cgi-bin/newsite/index.php?page=page_278 (Zugriff am 11.01.2005)
- [21] Madsen SM, Holm S, Riis P. The extent of written trial information: preferences among potential and actual trial subjects. *Bull Med Ethics* 2000;159:13–8.

Korrespondenzadresse:

Bettina Berger, Universität Hamburg, FB 13, IGTW Fachwissenschaft Gesundheit, Martin-Luther-King-Platz 6, 20146 Hamburg
Tel.: +49(0)40/428383528
Fax: +49(0)40/428383732
e-mail: bettina.berger@uni-hamburg.de

