

Reihen-Herausgeber:
Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing
Direktor des Institutes
für Ethik und Geschichte der Medizin
Eberhard Karls Universität Tübingen
Gartenstraße 47
72076 Tübingen

ISBN 978-3-7691-1305-1

aerzteverlag.de

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Wichtiger Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.

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

Umschlagkonzeption: Hans Peter Willberg und Ursula Steinhoff

Titelgrafik: Bettina Beatrice Kulbe

Produktmanagement: Annette Affhüppe

Content Management: Alessandra Provenzano

Manuskriptbearbeitung: Dr. Margit Ritzka

Satz: Plaumann, 47807 Krefeld

Druck/Bindung: Warlich-Druck, 53340 Meckenheim

2 Prüfpunkte im Überblick

Heiner Raspe, Angelika Hüppe, Daniel Strech, Jochen Taupitz

2.1 Prüfpunkte

Tab. 2.1: Übersicht Prüfpunkte

Abschnitt/Prüfpunkt	Prüfkriterien
Unterlagen	Siehe Hinweise unter 2.2
Block A: Studienbasis	
1 Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung	<ul style="list-style-type: none"> • Titel der Studie genannt, passend? • Registrierung? (z.B. EudraCT-Nummer, ISRCT-Nummer, Deutsches Register Klinischer Studien DRKS) • Meldung bei Behörden (z.B. BfArM, PEI, BfS)? • Vorlage bei Ethik-Kommission(-en)? • Version, Datum des Studienprotokolls, Prüfplancode angegeben?
2 Studienleitung/prüfende Personen, Studien-/Prüfstellen	<ul style="list-style-type: none"> • Namen, Anschriften • Leiter der klinischen Prüfung, Hauptprüfer, Prüfer • Qualifikation, Erfahrung
3 Sponsor	<ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung, Details, Rechtsstellung • Rechte/Pflichten • Regelung von Verantwortlichkeiten, Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle
4 Studienfinanzierung	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifiziert? • Für Studiendurchführung ausreichend?
5 Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Mono- oder multizentrisch, Liste teilnehmender Zentren • Identifizierung des Antragstellers, der Projektleitung • In einem Studienprotokoll bzw. Prüfplan dargelegt? • Rolle der Ethik-Kommission (federführend, beteiligt, Zweitvotum)?
6 Interessenkonflikte	<ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinlichkeit unangemessener Beeinflussung? • Schweregrad des möglichen Schadens? • Umgang mit Interessenkonflikten (Offenlegung, Management, Ausschluss)?
7 Studiengremien	<ul style="list-style-type: none"> • Trial Steering Committee vorgesehen, erforderlich? • Data (and Safety) Monitoring Committee (Board) vorgesehen, erforderlich? • Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?

Tab. 2.1: Fortsetzung

Abschnitt/Prüfpunkt	Prüfkriterien
8 Rechtliche Bestimmungen	<ul style="list-style-type: none"> • Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen? (u.a. AMG, GCP-V, MPG, MPKP-V, RöV, StrlSchV)? • Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen? (z.B. Transfusionsgesetz, Gentechnikgesetz, Embryonenschutzgesetz, Transplantationsgesetz, Stammzellgesetz, Kosmetikverordnung, Nahrungsergänzungsmittelverordnung) • Europäische Verordnungen und Richtlinien einschlägig? (z.B. Verordnung über Kinderarzneimittel)
Block B: Fragestellung und Studiendesign	
9 Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert? • Thema überholt/wiederholt? Thema relevant? • Plausibilität von Fragestellung und Design? • Merkmale der Zielpopulation klar spezifiziert? • Konfirmatorisch oder explorativ angelegt?
10 Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes	<ul style="list-style-type: none"> • vorgelegt ja/nein? • Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt? • Bezug zu Leitlinien? • Eigene Vorarbeiten?
11 Auswahl von Studienteilnehmenden (Stichprobe)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielpopulation(-en), Stichprobenbasis, Stichprobe • Ein-/Ausschlusskriterien für Studienteilnahme spezifiziert, begründet? • Anzahl, Geschlecht, Alter, Sozialstatus, Charakterisierung ausreichend? • Anteil am Gesamtspektrum • Zugang, Rekrutierungsverfahren • Selektionsverzerrungen, Repräsentativität, Erreichbarkeit der Teilnehmenden
12 Fallzahl(-kalkulation), Stichprobenumfang	<ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße brutto/netto, erwartete Stichprobenverluste • Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert? • Grundannahmen überzeugend?
13 Studientyp/Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Passend für Forschungsfrage? • Experimentelle Studie, Beobachtungsstudie? • Kontroll-/Vergleichsgruppe (s. auch PP16) • Art der Zuweisung randomisiert? <ul style="list-style-type: none"> – Falls ja: Methode der Randomisierung? – Falls nein: mögliche Verzerrungsquellen, Kontrolle diskutiert? • Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien)
14 Studienprotokoll/Prüfplan mit Zeitplan, Arbeitsplan	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum, Katamnese/Follow-up-Zeitraum? Auswertungsperioden angegeben? • Gesamtdauer der Studie, für jede teilnehmende Person? • Flussdiagramm, Meilensteine

Tab. 2.1: Fortsetzung

Abschnitt/Prüfpunkt	Prüfkriterien
15 Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Ja/nein? • Art, Applikationsweise, Dauer, ggf. Unterschied zum Standard beschrieben? • Nutzenchancen ausreichend spezifiziert? • Schadenrisiken ausreichend spezifiziert? Belastungsgrad und Risikoschwellen definiert? • Gesetzliche Vorgaben zu Obergrenzen eingehalten (ggf. minimale Risiken und Belastungen)? • Reversibilität, Vertretbarkeit? • Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt? <p>Beim Einschluss von Kranken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klare Trennung von klinischer Routine und studienbedingten Anteilen? • Alternative Behandlungsmöglichkeiten außerhalb der Studie dargestellt? • Intervention unter dem Niveau der Standardbehandlung? • Falls keine Behandlung vorgesehen; adäquate Behandlung außerhalb der Studie behindert? • Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung)? Mögliche Interaktion bedacht? • Qualitätssicherung (standardisierte Durchführung der Intervention)
16 Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz	<ul style="list-style-type: none"> • Art der Kontrolle: • Keine Intervention? Placebo? Standard? Usual care? • Klinisch angemessen? • Equipoise-Kriterium erfüllt? • Überlegenheitsstudie, Äquivalenzstudie, Nichtunterlegenheitsstudie?
17 Verblindung/Entblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung: • Notwendig? Möglich? • Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen?
18 Ergebnisparameter/ Studienendpunkte (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre und sekundäre Outcomes spezifiziert, angemessen? • Studienendpunkte: Klinisch relevant? Surrogat-Endpunkte? • Patientenberichtete/klinische Studienendpunkte? • Erhebungsverfahren: Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität • Vergleichbarkeit mit anderen Studien? • Nennung aller eingesetzten Tests und Messzeitpunkte? (Klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere ...)
19 Vorzeitiger Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien festgelegt und angemessen für <ul style="list-style-type: none"> – Beendigung bei einzelnen Personen? – Beendigung der gesamten Studie? • Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch

Tab. 2.1: Fortsetzung

Abschnitt/Prüfpunkt	Prüfkriterien
Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit)	
20 Patienten-/Probanden-information und Einwilligungserklärung	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Bedenkzeit? Ausreichend Zeit zwischen schriftlicher/mündlicher Information und Einwilligungserklärung? • Rechte und Pflichten aller Beteiligten angesprochen
21 Einwilligungsunfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Einwilligungsfähigkeit fraglich? Wie wird sie festgestellt? • Rechtliche Kriterien zum Einschluss nicht einwilligungsfähiger Personen erfüllt? • Einschluss Nichteinwilligungsfähiger notwendig, begründet? • Angemessener Umgang mit Nichteinwilligungsfähigen (z.B. Einholung der Zustimmung, ablehnendes Verhalten als Abbruchkriterium)? • Aufklärungsmaterialien für gesetzliche Vertreter?
22 Weitere vulnerable Gruppen von Studienteilnehmenden	<ul style="list-style-type: none"> • Werden Personen in „besonderen Situationen“ rekrutiert? (z.B. Schwangerschaft, Notfallsituation, Freiheitsentzug) • Erhöhtes Schutzbedürfnis? (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis) • Begründung für Einschluss nachvollziehbar?
23 Versicherungen	<ul style="list-style-type: none"> • Probandenversicherung (Risikoversicherung) gesetzlich vorgeschrieben? • Freiwillige Probandenversicherung angebracht? • Produkthaftpflicht, Betriebshaftpflicht relevant? • Wegeunfallversicherung angebracht? • Versicherungsschutz ausreichend? • Verweis auf Rechte, Pflichten der Versicherten
24 Finanzielle Regelungen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für Studienteilnehmende notwendig/angemessen? • Aufwandsentschädigung, Honorar für Studiendurchführende angemessen, offengelegt?
25 Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> • Interferenz der Studienmaßnahmen mit <ul style="list-style-type: none"> – Standardversorgung? – Arzt-Patienten-Beziehung? • Spezielle Vorkehrungen notwendig/gesichert? • Beschwerdeverfahren (complaints procedure)? • Zentrale Kontaktstelle eingerichtet? • Fürsorgepflicht (ancillary care) erfüllt? • Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende geregelt?
26 Körper-(Bio-)materialien, genetische Untersuchung/Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Informationsgehalt der Marker (klinisch, Personen identifizierend) • Aufbau einer Biobank? Wenn ja, Qualitätssicherung, Registrierung? • Angemessene Information der Studienteilnehmer/-innen? • Reichweite der Nutzungserlaubnis (abgestufte Einwilligungserklärung)?

Tab. 2.1: Fortsetzung

Abschnitt/Prüfpunkt	Prüfkriterien
Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung	
27 Datenschutz	<ul style="list-style-type: none"> • Datenschutzkonzept spezifiziert? • Vorkehrungen angemessen und ausreichend? • Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung beschrieben? • Datenschutzrechtliche Aufklärung der Studienteilnehmenden? • Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten?
28 Datenerfassung	<ul style="list-style-type: none"> • Dateneingabe? • Datenmanagement? • Datenverarbeitung?
29 Datenhaltung	<ul style="list-style-type: none"> • Ort, verantwortliche Stelle, Dauer? • Kodierung, Zugangsrecht, Dekodierung im Notfall? • Weitere Verwendung der Daten, Datenweitergabe? • Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept?
30 Kontrolle der Studien- durchführung (Monitoring, Audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgesehen, angemessen? • Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees? • Behördliche Überwachung (Inspektionen)?
31 Dokumentationsbögen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgesehen, vorgelegt, angemessen?
32 Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert, angemessen? • Information des Sponsors/Finanziers, der Ethik-Kommission, der Behörden? • Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten?
33 Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertungskollektive definiert? • Vorgehen, Analyseplan beschrieben, angemessen? (Intention-to-treat-Analyse, Per-Protokoll-Analyse, Umgang mit fehlenden Daten) • Zwischenauswertungen vorgesehen, begründet? • Effektmaße, statistische Verfahren? • Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (Alter, Geschlecht, soziale Schicht etc.)? • Qualitätskontrollen?
34 Wissenschaftliche Veröf- fentlichungen, Kommuni- kation der Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)? • Zwischen-/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen? • Mitteilung an Ethik-Kommission? • Mitteilung an Behörde/Register? • Mitteilung an Studienteilnehmende, Angehörige, Hausarzt/-ärztin angeboten? • Einbezug der Öffentlichkeit?
Zusammenfassende Beurteilung	
35 Ethische Vertretbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Studienspezifische Probleme im Hinblick auf forschungsethische Grundprinzipien? • Von den Antragstellern selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt? • Durchführung des Forschungsvorhabens ethisch vertretbar?