

Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg  
(Tel.: 06421-286 6487)

Version August 2002

## **Ratgeber**

### **für Projektleiter, die der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung (Ethik-Kommission) des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg Projekte vorlegen.**

Projektleiter, die der Ethikkommission Projekte zur Begutachtung vorlegen, sind daran interessiert, daß der Projektbeginn nicht verzögert wird. Die Ethik-Kommission versucht diesem Interesse zu entsprechen. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß es Projekte gibt, bei denen die Klärung der der Kommission aufgegebenen Fragen nicht oder nur nach weiteren Nachfragen möglich ist. Nur in ganz wenigen Fällen liegt das daran, daß das betreffende Projekt wissenschaftlich oder rechtlich oder ethisch unseriös wäre. In den meisten Fällen sind lediglich die Details, die für die der Kommission aufgebene Beurteilung nötig sind, nicht deutlich genug erkennbar. Die Kommission bietet daher den Projektleitern die Checkliste und diesen Ratgeber an. Sie hofft, daß damit die Arbeit aller Betroffenen erleichtert und Verzögerungen vermieden werden. Wichtig dabei ist es, daß alle Punkte der Checkliste abgearbeitet werden (bitte mit der gleichen Nummerierung entsprechend der Checkliste).

## **I. Zum Verfahren der Ethikkommission**

### **1. Vorlagepflicht von Forschungsprojekten bei der Ethikkommission**

Die Verpflichtung zur Vorlage beruht auf der Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen und - bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten<sup>1</sup> - auf dem Arzneimittelgesetz und dem Medizinproduktegesetz. In der Berufsordnung heißt es:

Der Arzt muß sich vor Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen und epidemiologischen Forschungsvorhaben durch eine bei der Ärztekammer oder bei einem Medizinischen Fachbereich gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen, sofern das betreffende Projekt nicht bereits durch eine Ethik-Kommission beraten wurde. Dasselbe gilt vor Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe (§ 15 Abs. 1).

---

<sup>1</sup> Die "klinische Prüfung" ist im Arzneimittelgesetz und im Medizinproduktegesetz nicht definiert. Eine Definition findet sich in der "Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" im Bundesanzeiger Jg. 39, Nr. 243 vom 30. Dezember 1987, S. 16617-16618: "Klinische Prüfung im Sinne dieser Grundsätze ist die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen zu dem Zweck, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert eines Arzneimittels, insbesondere über seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zu gewinnen; dies gilt unabhängig davon, ob die Prüfung in einer Klinik oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes durchgeführt wird".

Sie können Ihrer Vorlagepflicht durch Vorlage bei unserer Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung nachkommen.

Sie sind berufsrechtlich nicht verpflichtet, Ihr Projekt vorzulegen, wenn es schon von einer anderen deutschen Ethikkommission begutachtet worden ist; häufig wird dies dennoch von Auftraggebern gewünscht, ratsam ist es in jedem Fall. Unsere Kommission wird auch auf solche Wünsche hin tätig. Sie verlangt aber in jedem Falle die Vorlage der Vorvoten. Immer wieder taucht dabei die Frage auf, warum eine Vorlage bei der örtlichen Ethik-Kommission angestrebt werden sollte. Hierbei ist hervorzuheben, daß das Regelverhältnis der Normen nach deutschem Recht die Kumulation ist, d.h. die Normen gleichen Ranges werden nebeneinander oder miteinander verbunden angewandt. Als Ergebnis ist daher festzustellen, daß § 17 Abs. 7 MPG (Medizinproduktegesetz), die Berufsordnungen der Länder und die Organisationspflichten nebeneinander zur Anwendung kommen. Das bedeutet, daß die Ärzte nach der Berufsordnung verpflichtet sind, eine Begutachtung durch die lokale Ethik-Kommission vornehmen zu lassen. In § 40 Abs. 4 Nr. 6 AMG (Arzneimittelgesetz) steht, daß "das Votum der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission" vorgelegt wird. Davon werden indes die Pflichten nach dem Landesrecht entsprechend der Berufsordnung oder dem Satzungsrecht der Universitäten nicht berührt. Auf der Grundlage dieser Gegebenheiten ist die Vorlage von Forschungsvorhaben von Mitarbeitern des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg bei unserer Ethik-Kommission dringend angeraten. **Bei Vorlage eines Vorvotums erlauben die Statuten unserer Ethik-Kommission ein ermäßigtes Verfahren, so daß Sie innerhalb von Tagen mit einem Votum bzw. einer Stellungnahme rechnen können.**

## 2. Wie Sie Ihr Projekt beschreiben sollten.

Angesichts der noch immer steigenden Zahl von Projekten, die der Kommission vorgelegt werden, ist es unerlässlich, daß Sie Ihr Projekt anhand der Gliederungspunkte der von der Kommission ausgegebenen Checkliste beschreiben. Damit werden die für die Arbeit der Kommission wesentlichen Punkte abgefragt. Wenn Sie also z. B. ein DFG-Projekt vorlegen wollen, legen sie die DFG-Projektbeschreibung bei, aber verzichten Sie nicht auf die Beschreibung nach der Checkliste. Hierbei ist zu beachten, daß Sie bitte Ihren Antrag nach der gleichen Gliederung (Nummerierung) wie in der Checkliste aufbauen. Legen Sie eine Projektbeschreibung wie z.B. einen DFG-Antrag oder eine Investigator Brochure bei, so können Sie in Ihrem Antrag unter Angabe der Nummer auf einzelne Passagen zur näheren Erläuterung verweisen. Die Checkliste erhalten Sie - ebenso wie diesen Ratgeber - bei der Sekretärin der Ethikkommission (Frau Becker, Tel. 66487, tgl. von 8 - 12 Uhr).

## 3. Weitere Hinweise zum Verfahren:

1. Die Aufgabe der Kommission besteht in der Beratung von Mitgliedern, Angehörigen und Institutionen **nur** des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität. Die Kommission bearbeitet daher keine Anträge, die lediglich aus einem von einer Sponsorfirma erstellten Versuchsplan bestehen.
2. Die Ethikkommission tagt an jedem vierten Mittwoch des Monats. Während der vorlesungsfreien Zeit können sich Verschiebungen ergeben. Projekte, die das Sekretariat der Ethikkommission bis zum zweiten Mittwoch im Monat erreichen, werden in der Regel in der darauffolgenden Sitzung der Kommission behandelt.
3. Jedes Projekt wird von einem Berichterstatter während der Kommissionssitzung vorgestellt. Die Kommission braucht daher die Projektbeschreibung unbedingt in **2-facher Ausfertigung!**

4. Die Projektbeschreibung oder das Begleitschreiben dazu muß vom verantwortlichen Projektleiter unterschrieben sein.
5. Die am Projekt Beteiligten sollten sich auf einen verantwortlichen Projektleiter einigen. Wenn das nicht möglich ist, sollte zumindest ein Federführender benannt werden. Andernfalls kann es zu Verzögerungen und Unklarheiten kommen, weil die Kommission nicht weiß, wer ihr Korrespondenzpartner ist.
6. In bestimmten Fällen verlangt das Klinikum, daß ihm der Aufwand, den es für die Beratung der Projektleiter durch die Ethikkommission treibt, entgolten wird. Dies gilt nur für Projekte, die durch nichtöffentliche Drittmittel gefördert sind. In diesen Fällen schätzt die Ethikkommission ihren Beratungsaufwand anhand festgelegter Kriterien ab und teilt ihn dem Klinikum mit. Die Einzelheiten sind in einem Merkblatt beschrieben, das bei der Sekretärin der Ethikkommission (Frau Raiß, Tel. 66487) abgerufen werden kann (es ist im Anhang 5 zu diesem Ratgeber abgedruckt). Es ist ratsam, mit eventuellen Sponsorfirmen vor der Vorlage der Projektbeschreibung an die Ethikkommission über das zu erwartende Entgelt zu verhandeln, das in Form eines "Nutzungsentgelts" vom Klinikum erhoben wird.
7. Manchmal kann die Begutachtung durch die Ethikkommission durch Rückfragen bei dem Projektleiter beschleunigt werden. Geben Sie daher in Ihrem Anschreiben stets Ihre Telefon- und Ihre Piepernummer an.
8. Dem Ethikantrag ist immer ein **Studienprotokoll** beizufügen. Der Ethikantrag ersetzt in keiner Weise das ICH-GCP konforme Studienprotokoll!

## II. Die Bedeutung des Kommissionsvotums

Zu unterscheiden sind (1) Projekte der Auftragsforschung und (2) eigene Projekte von Mitgliedern und Angehörigen unseres Fachbereichs Humanmedizin. Als Auftragsforschung gelten alle Projekte, die von nichtöffentlichen Sponsoren gefördert werden, auch dann, wenn das Projekt nicht vom Sponsor initiiert wurde. Der Regelfall der Auftragsforschung ist die klinische Prüfung eines Arzneimittels im Sinne des Arzneimittelgesetzes bzw. die klinische Prüfung eines Medizinprodukts im Sinne des Medizinproduktegesetzes. Eigene Forschungsprojekte sind auch solche, die aus öffentlichen Mitteln (z. B. DFG, Stiftungen) gefördert werden.

(1) Bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittel- bzw. Medizinproduktegesetz ist die "zustimmende Bewertung" durch die Ethikkommission gesetzliche Bedingung<sup>2</sup> für den Beginn des Projekts. (Liegt keine zustimmende Bewertung einer Ethikkommission vor, so kann das Projekt – arzneimittel- und medizinproduktrechtlich - nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen nicht widersprochen hat<sup>3</sup>; berufsrechtlich bleibt es gleichwohl unzulässig).

(2) Bei eigenen Forschungsprojekten lautet das positive Votum der Ethikkommission zu einem Forschungsprojekt "keine Bedenken".

In beiden Fällen stellt das positive Votum einer Ethikkommission keine Unbedenklichkeitsbescheinigung im strengen Rechtssinne dar. Die ärztliche, wissenschaftliche und rechtliche Verantwortung für die Einbeziehung von Patienten oder Probanden in Forschungsprojekte liegt beim Projektleiter bzw. Prüfarzt. Bei klinischen Prüfungen im Sinne des Arzneimittel- und Medizinproduktegesetzes wird diese Verantwortung dem Prüfarzt nicht vom "Leiter der klinischen Prüfung" abgenommen.

<sup>2</sup> § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG, § 17 Abs. 6 Satz 1 MPG.

<sup>3</sup> § 40 Abs. 1 Satz 3 AMG, § 17 Abs. 6 Satz 3 MPG.

### III. Was beurteilt die Ethikkommission

Die Ethikkommission ist an die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki/Tokio, an die Bestimmungen des ärztlichen Berufsrechts, des Arzneimittelgesetzes, des Medizinproduktegesetzes, der Datenschutzgesetzgebung, der Strahlenschutz-, der Röntgenverordnung und an die vom Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit bekanntgemachten 'Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln'<sup>4</sup> gebunden. Sie hat zu beurteilen, ob in Versuchen an Menschen - insbesondere klinischen Prüfungen - die hier niedergelegten Normen erfüllt sind. Sie prüft im einzelnen

1. ob die zu erwartenden Ergebnisse des Projekts nicht bereits bekannt sind; d. h., ob die Belastung von Menschen und der Aufwand von Mitteln nicht absehbar nutzlos sind;
2. ob der Versuchsplan in sich stimmig ist und wissenschaftlichen Standards entspricht; d. h., ob die Belastung von Menschen und der Aufwand von Mitteln durch den Versuchsplan gerechtfertigt werden ( siehe dazu Anhang 1: Leitlinien für die Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien); dazu es es immer notwendig das ICH-GCP konforme Studienprotokoll mit einzureichen;
3. ob die mögliche Belastung und das Risiko für Menschen in einem vertretbaren Verhältnis zum erwartbaren Ergebnis des Projektes steht;
4. ob die Betroffenen über die Tatsache des Versuchs sowie über mögliche Belastungen und Risiken hinreichend aufgeklärt werden und die erforderliche Zustimmung frei geben können;
5. ob die erhobenen Daten der Betroffenen gegen unbefugten Zugriff geschützt sind.
6. ob die Ergebnisse des Projekts ungehindert veröffentlicht werden können.

#### Neuheit der zu erwartenden Ergebnisse (Kriterium 1)

Es ist selbstverständlich, daß sich die Kommission nicht aus Experten sämtlicher Disziplinen zusammensetzen kann. Man kann also nicht damit rechnen, daß jeweils ein Experte der Disziplin des Projektleiters der Kommission angehört. Die Kommission wird daher in der Mehrheit der Fälle nur prüfen können, ob dem Projektleiter das Kriterium bewußt war und ob er sich mit ihm auseinandergesetzt hat. Der Projektleiter kann dies leicht zeigen, indem er bei seiner Darstellung der Literatur deutlich herausstellt

1. welche Probleme gelöst sind und welche(s) Problem(e) offen,
2. welche(m) der offenen Probleme er das Projekt widmet und

---

<sup>4</sup> Bundesanzeiger Jg. 39, Nr. 243 vom 30. Dezember 1987, S. 16617-16618.

3. welche wissenschaftlichen und welche klinisch-praktischen Gründe es aus seiner Sicht dafür gibt, sich gerade dieses(r) Problems(e) anzunehmen (bei gemeinsamen Projekten, etwa mit der Industrie, fallen deren Gründe nicht immer mit denen des Projektleiters zusammen).

Beim Abfassen dürfte hilfreich sein, die betreffende Passage der Projektbeschreibung von einem Fachkollegen, der nicht auf dem gleichen Gebiet arbeitet, gegenlesen zu lassen. Wenn in der Projektbeschreibung Abkürzungen vorkommen, die nur dem Fachkundigen verständlich sind, so sollte sie eine Abkürzungsliste enthalten.

### **Versuchsplanung – biometrisches Studiendesign (Kriterium 2)**

Die Ethikkommission hat den Projektleiter zu den rechtlichen und ethischen Problemen seines Vorhabens zu beraten. Das schließt ein, daß sie das Projekt unter diesen Gesichtspunkten begutachten muß. **Auch die geringste Belastung und das geringste Risiko sind ethisch nicht vertretbar, wenn sie keinen wissenschaftlichen oder keinen praktischen Nutzen haben.** Dies ist auch dann der Fall, wenn die biometrische Methodik unzureichend ist, so daß die Ergebnisse des Projekts in absehbarer Weise nicht haltbar sein werden. Daher benötigt die Ethikkommission die zur Beurteilung der biometrischen Aspekte notwendigen Angaben bzw. Unterlagen, insbesondere das **ICH-GCP konforme Studienprotokoll**.

**Aus biometrischer Sicht wichtigster Hinweis:** Wer nicht selbst biometrische Expertise besitzt, sollte einen Biometriker spätestens vor dem Abfassen der Projektbeschreibung konsultieren! Fehler in der Versuchsplanung sind durch die statistische Auswertung selten korrigierbar. Nach biometrischer Beratung ist dann im Antrag aufzuführen durch wen und an welchem Institut die Beratung stattgefunden hat.

**Als Grundlage für die Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen sollte stets ein detailliertes Studienprotokoll (Projektplan) vorliegen, das die Voraussetzung, die Zielsetzung, das Studiendesign und die Methodik, die Durchführung und die Organisation und Auswertung des Vorhabens beschreibt.** Der Projektplan dient mehreren Zwecken:

- Gutachtergremien als Unterlage zur Begutachtung und ethischen Beratung der Studie
- den an der Durchführung der Studie beteiligten Personen als verbindliche Festlegung des Studienvorgehens in Durchführung, Auswertung und Ergebnisinterpretation
- ggf. zur Information für Personen, die nicht unmittelbar an der Studie beteiligt sind.

Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist das Vorliegen eines Projektplans (bei der Arzneimittelprüfung meist als Prüfplan oder nach dem Englischen “study protocol” als Studienprotokoll bezeichnet) rechtsverbindlich vorgeschrieben (Arzneimittelgesetz §40, 7b). Der Prüfplan muß dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Diese Anforderung ist in rechtskräftigen Leitlinien konkretisiert, in denen Inhalt und Aufbau des Prüfplans spezifiziert sind. Solche Projektpläne sollten, schon aus ethischen Gründen, für alle Studien am Menschen und insbesondere für Studien am kranken Menschen vor Studienbeginn erstellt werden. Die für die klinische Prüfung von Arzneimitteln geltenden Empfehlungen sind teilweise auf Studien mit anderen Fragestellungen, zumindest sinngemäß, übertragbar, in anderen Punkten jedoch nur spezifisch für die Arzneimittelprüfung anwendbar.

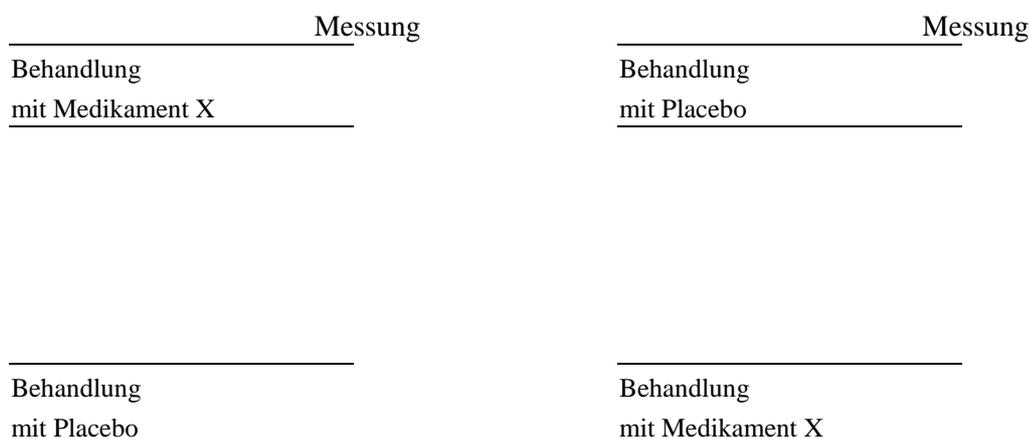
Für die Abfassung von Projektplänen sind die **“Leitlinien für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien”** zu berücksichtigen, die im Auftrag der Konferenz der Fachvertreter für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie von einem Ad hoc-Ausschuß erarbeitet und von der Konferenz der Fachvertreter bestätigt worden sind. Diese Leitlinien finden sie im Anhang 1 unseres Ratgebers, welche Ihnen als Hilfe dienen sollen.

Eine wichtige Angabe in Ihrem Antrag ist die Charakterisierung Ihrer Untersuchungen hinsichtlich Heilversuch, klinischem Versuch und Wissensversuch. Die Begriffe des “Heilversuchs” und des “Wissensversuch” werden – ebenso wie die der “therapeutischen” und der “nichttherapeutischen Forschung” – oft mißverständlich verwendet. Wichtig ist, daß in der Sache Klarheit herrscht und dazu im Antrag fundiert Stellung genommen wird:

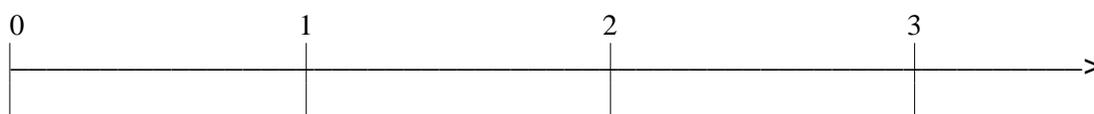
Für die Beurteilung einer Studie kommt es entscheidend darauf an, ob der jeweils betroffene Patient oder Proband selbst durch seine Einbeziehung in die Studie einen unmittelbaren oder mittelbaren Nutzen hat und wie dieser im Verhältnis zu den Belastungen, Gefahren oder sonstigen Nachteilen einzuschätzen ist. Dabei ist bei der Bildung verschiedener Gruppen – etwa der Einrichtung einer Placebo-Gruppe – sinnvollerweise eine differenzierende Einschätzung vorzunehmen (die in die Placebo-Gruppe Einbezogenen haben selbstverständlich keinen unmittelbaren Nutzen von dem Prüfmedikament; für diese kommt aber etwa ein mittelbarer Nutzen in Betracht, sofern die dieser Gruppe Zugeordneten noch zu einem späteren Zeitpunkt von der erfolgreich durchgeführten Studie profitieren können).

Soweit für einen konkret Betroffenen die Belastungen, Gefahren oder sonstigen Nachteile nicht durch den ihm zugleich zukommenden unmittelbaren oder mittelbaren Nutzen so aufgewogen werden, daß die Einbeziehung bereits dadurch gerechtfertigt werden kann, gelten dieselben rechtlichen Regeln wie für einen reinen Wissensversuch.

Im Antrag an die Ethik-Kommission ist die einfachste und klarste Darstellung des Versuchsplans immer die graphische. Erfolgen Experimente bzw. Datenerhebungen zu mehreren Zeitpunkten hintereinander, so werden über eine Zeitachse die verschiedenen Behandlungs- bzw. Vergleichsgruppen getrennt aufgezeichnet (s. u.).



Wochen



### **Belastung und Risiko für Personen (Kriterium 3)**

1. Es sind zwei grundsätzlich verschiedene Arten von Versuchen am Menschen zu unterscheiden: Der sogenannte "Heilversuch" oder "therapeutische Versuch" und der - von uns zur Verdeutlichung so genannte - "Wissensversuch" (oder auch "Humanexperiment"). Der Unterschied besteht darin, daß, beim "Heilversuch" der in das Projekt einbezogene Patient selbst von der zugleich erforschten Maßnahme profitieren soll, während es beim "Wissensversuch" um die Etablierung diagnostischen, therapeutischen oder theoretischen Wissens geht, das möglicherweise zu späterem Zeitpunkt praktisch (diagnostisch oder therapeutisch) genutzt werden kann, den am Projekt Beteiligten selbst jedoch nicht zugute kommt. Im "Heilversuch" wird vom Arzt ein eigenes therapeutisches Handeln erwartet, beim "Wissensversuch" der Schutz von Personen (Patienten wie Probanden). Dies kann für die Beurteilung des Verhältnisses von Belastung und Risiko einerseits und erwartetem Ertrag andererseits wichtig sein. Der Projektleiter sollte deshalb in jedem Falle angeben, welcher der beiden Kategorien (Wissensversuch oder Heilversuch) er sein Projekt (oder auch Teile seines Projekts) zurechnet.

2. Für die Kommission ist es sehr wesentlich, daß sie der Projektbeschreibung direkt entnehmen kann, was tatsächlich und im einzelnen mit der Versuchsperson bzw. dem Patienten geschieht. Im Falle von Patienten ist es deshalb unerlässlich, auch diejenigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren deutlich zu machen, die ohne das Projekt an ihnen durchgeführt werden. Am besten gibt der Projektleiter an, was über die "normalen" bzw. routinemäßigen Verfahren und Maßnahmen hinaus durch das Projekt hinzukommt oder sich ändert.

3. Die Projektbeschreibung sollte angeben, bei Eintritt welcher Belastung, Komplikationen oder Risiken das Projekt abgebrochen wird (sog. **Abbruchkriterien**). Davon sind die **Ein- und Ausschlußkriterien** für die Patienten/Probanden zu unterscheiden, sowie die Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten/Probanden hinsichtlich der Teilnahme an der initiierten Studie.

### **Aufklärung und Zustimmung ("informed consent") (Kriterium 4)**

1. Versuchspersonen und Patienten müssen über die an ihnen vorgesehenen Maßnahmen und ihre eventuellen Risiken aufgeklärt werden. Dies ist Vorbedingung für eine rechtsgültige Zustimmung. Die Zustimmung soll grundsätzlich schriftlich erfolgen. Der Patient bzw. die Versuchsperson soll sich zuvor mit einem ihm/ihr ausgehändigten Informationsblatt haben vertraut machen und rückfragen können. Das Informationsblatt soll ihm/ihr deshalb mindestens 24 Stunden vor der Einwilligung ausgehändigt werden. Die Einwilligung soll im Grundsatz nicht durch mündliche Erklärung vor Zeugen eingeholt werden. Wenn ungewöhnliche, zwingende Gründe gegen dieses Verfahren sprechen, sollen sie in der Projektbeschreibung genannt werden. - Der Projektleiter sollte deshalb (a) das dem Patienten oder Probanden auszuhändigende Informationsblatt und (b) eine Zustimmungserklärung, die auf das Informationsblatt Bezug nimmt, der Projektbeschreibung beifügen. Das Informationsblatt bzw. Aufklärungsblatt kann auch zusammen mit der Einwilligungserklärung als ein Dokument aufgesetzt sein. **Ein Exemplar (Kopie, Durchschrift) des Informationsblatts und der Einwilligungserklärung muß beim Einwilligenden verbleiben. Die Einwilligungserklärung (Zustimmungserklärung) sollte daher die Bestätigung enthalten, daß eine Durchschrift des Informationsblattes dem Patienten oder Probanden ausgehändigt wurde.** Sie finden in der Anlage 2 zu diesem Ratgeber ein formales Muster des Informationsblattes und in der Anlage 3 ein formales Muster der Einwilligungserklärung.

2. Der Projektleiter sollte das Informationsblatt für Patienten bzw. Versuchspersonen so allgemeinverständlich wie möglich formulieren. Die Information darf sich nicht nur auf die Behandlung beschränken, sie muß auch die durch die Studie bedingten zusätzlichen Untersuchungen und sonstigen Belastungen einschließlich des Zeitaufwands klar als solche bezeichnen.
3. Das Informationsblatt muß auch den Hinweis enthalten, daß der Zustimmungende seine Zustimmung jederzeit und ohne Angaben von Gründen zurückziehen kann, ohne dadurch Nachteile zu erleiden.
4. Das Informationsblatt soll Namen, Adresse und Telefonnummer des für die Durchführung der Studie in Marburg verantwortlichen Arztes enthalten (z.B. Briefkopf der Klinik bzw. Abt.), so daß Patienten Gelegenheit zu Nachfragen haben.
5. Das Informationsblatt soll im Regelfall den Patienten/die Versuchsperson auch darüber aufklären, ob die an ihm/ihr erhobenen Daten anonymisiert und wo sie gespeichert werden und ob eine Übermittlung (über die Grenze der eigenen Abteilung hinaus) vorgesehen ist und an wen (bei Übermittlung über die Abteilungsgrenze hinaus; vgl. unten Abschnitt Datenschutz).
6. Wenn eine Probanden- oder Patientenversicherung abgeschlossen wurde (bei klinischen Prüfungen im Sinne des Arzneimittel- und des Medizinproduktegesetzes zwingend vorgeschrieben), soll das Informationsblatt dies erwähnen und auf die Obliegenheiten des Versicherten hinweisen.
7. Für Forschungsprojekte bei einwilligungsunfähigen und beschränkt einwilligungsfähigen Patienten und Probanden gelten die von der Ethikkommission beschlossenen "Marburger Richtlinien". Sie können bei der Sekretärin der Ethikkommission angefordert werden.

### **Datenschutz (Kriterium 5)**

Durch "Datenschutz" sollen Personen davor geschützt werden, daß sie betreffende Informationen von Dritten gegen sie ausgenutzt werden können. Insofern ist "Datenschutz" ein zwar eingeführter, aber irreführender Ausdruck: Es sollen nicht Daten geschützt werden - dies wäre eher eine Sache der "Datensicherheit" - sondern Personen und ihre Rechte. Datenschutz ist also ein Teil der ärztlichen Schweigepflicht, die dem Schutz der Patienten dient. Er bezieht sich auf solche personenbezogenen Daten, die in irgendeiner Form materiell dokumentiert sind oder werden sollen. Die "Verarbeitung" solcher Daten - d. h. die Erhebung, Speicherung, Verarbeitung und Löschung - ist gesetzlich geregelt. **Oberster Grundsatz ist, daß die Datenverarbeitung nur zulässig ist, wenn entweder eine gesetzliche Regelung sie erlaubt oder wenn der Betroffene über die vorgesehene Datenverarbeitung informiert ist und ihr freiwillig zugestimmt hat.**

1. Da die gesetzlichen Regelungen nur für Daten gelten, die personenbezogen - oder personenbeziehbar - sind, lassen sich alle Datenschutzprobleme aufheben, wenn Patienten- oder Probandendaten ohne Personenbezug, d. h. in anonymisierter Form erhoben bzw. weiterverarbeitet werden. Als anonymisiert gilt ein Datensatz in der Regel dann, wenn er nicht den Vor- und Nachnamen, nicht den Geburtsnamen, nicht den Geburtstag und den Geburtsmonat, nicht die Anschrift, nicht die Telefonnummer, nicht den Arbeitgeber und die Krankenversicherung, nicht den Aufnahmetag, nicht das Klinikum, nicht die Patientenidentifikationsnummer und nicht die Fallnummer enthält. Dieses Verfahren ist also zu empfehlen.

Ist unter bestimmten Umständen eine Re-Identifizierung notwendig, so kann eine **Schlüsselliste** angelegt werden, in der z.B. dem Patientennamen ein ansonsten inhaltsleeres eindeutiges Kennzeichen des Datensatzes, vorzugsweise eine laufende Nummer, zugeordnet wird. **Anonymisierte Daten in Verbindung mit einer solchen, sicher zu verwahrenden und**

**geheim zu haltenden, Schlüsselliste sind pseudonymisiert.** Pseudonymisierung und Anonymisierung sind gleichwertig. Es ist sorgfältig darauf zu achten, daß das im Datensatz verwendete Kennzeichen keinerlei Rückschlüsse auf die Person erlaubt. Eine laufende Nummer gewährleistet dies, **die Verwendung z.B. der Initialen des Patientennamens läßt hingegen Rückschlüsse zu, insbesondere bei den oft üblichen sehr kleinen Patientenzahlen.**

2. Für den Fall, daß Anonymisierung nicht möglich ist, oder bei Pseudonymisierung für die Schlüsselliste, gelten die einschlägigen Regelungen des Datenschutz- und Datensicherheitskonzepts des Klinikums einschließlich der **Grundsatzbeschlüsse**. Die letzteren sind im folgenden abgedruckt:

#### § 12 Personenbezogene Daten in der medizinischen Forschung

(1) Innerhalb einer Abteilung erhobene Patientendaten können unabhängig vom Ort ihrer Speicherung ohne Einwilligung des Betroffenen innerhalb der Abteilung zu Forschungszwecken weitergegeben und verarbeitet werden, soweit

1. es sich um unabhängige wissenschaftliche Forschung handelt und
2. es sich um ein bestimmtes Forschungsprojekt handelt und
3. schutzwürdige Belange des Betroffenen wegen der Art der Daten, ihrer Offenkundigkeit oder wegen der Art der Verwendung nicht beeinträchtigt werden,  
oder
4. wenn das öffentliche Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens die schutzwürdigen Belange des Betroffenen erheblich überwiegt,

In Fällen von Satz 1 Ziffer 4 ist der Datenschutzbeauftragte des Klinikums zu konsultieren.

(2) Für die Übermittlung von Patientendaten an andere Stellen innerhalb des Klinikums gilt Abs. 1 entsprechend.

(3) Zu Forschungszwecken zu verarbeitende personenbezogene Daten sind zu anonymisieren, sobald der Forschungszweck dies erlaubt. Soll der Personenbezug wiederherstellbar sein, so sind die dazu erforderlichen Merkmale in einer von den Forschungsdaten gesonderten Liste zu speichern (Pseudonymisierung). Die Merkmale sind zu löschen, sobald der Forschungszweck dies erlaubt oder eine vorgeschriebene Aufbewahrungsfrist abläuft<sup>5</sup>. Die Verantwortung für die Sicherheit der Liste bis zur Löschung liegt beim Abteilungsleiter.

Innerhalb der eigenen Abteilung wird § 12 Absatz 1 Ziffer 3 in der Regel unproblematisch sein. Er ist aber insbesondere dann zu beachten, wenn personenbezogene Patientendaten über die Grenzen der eigenen Abteilung hinaus weitergegeben werden sollen.

***Eine Übermittlung personenbezogener Daten ins Ausland unterliegt besonderen Bestimmungen. Datenschutzmaßnahmen entsprechend dem hiesigen Standard sind Voraussetzung. Aufgrund der EU-Datenschutzrichtlinie kann im Bereich der EU davon ausgegangen werden, daß ein entsprechender Standard vorliegt. Sollen personenbezogene Daten ins Ausland übermittelt werden, ist aber auf jeden Fall der Datenschutzbeauftragte rechtzeitig und vorab zu konsultieren.***

3. Patienten und Probanden müssen im Informationsblatt darüber aufgeklärt werden,

- a) worin Sinn und Zweck des Forschungsprojekts bestehen,
- b) wo die Daten gespeichert werden sollen (Krankenakte, andere Akten, EDV, Ort),
- c) ob bzw. wie weit die Daten anonymisiert sind,

<sup>5</sup> Die Good Clinical Practice-Empfehlungen sehen eine Aufbewahrungsfrist von 15 Jahren für personenbezogene und personenbeziehbare Daten vor. Sie sind derzeit rechtlich nicht bindend und widersprechen in diesem Punkt dem Hessischen Datenschutzgesetz. Die Aufbewahrung personenbezogener bzw. personenbeziehbarer Daten über den Termin hinaus, zu dem - vom Forschungszweck her gesehen - der Personenbezug gelöscht werden könnte, ist deshalb nur bei vollständiger Information über und Zustimmung zur Speicherung zulässig.

- d) an wen die Daten ggf. außerhalb der eigenen Abteilung übermittelt werden sollen,
- e) bei Verwendung einer Referenzliste (in der Patientenidentifikationsdaten und Codes patientenbezogener Datensätze zusammengeführt sind): von wem sie verwahrt und wann sie gelöscht wird.

4. Bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz und dem Medizinproduktegesetz - z. B. bei von der pharmazeutischen Industrie geförderten Projekten mit Arzneimitteln - gilt nach der Novellierung des Arzneimittelgesetzes vom September 1998 das Folgende: Die Patienten bzw. Probanden müssen in jedem Fall über Aufzeichnung und Weitergabe ihrer Krankheitsdaten an Auftraggeber, zuständige Überwachungsbehörde oder zuständige Bundesoberbehörde informiert werden, sowie darüber, ob die Weitergabe personenbezogen erfolgt oder nicht. Nur wenn der Betroffene der Weitergabe bzw. bei personenbezogenen Daten der Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden ist, darf er in das Projekt einbezogen werden.

**Hier ist unbedingt zu empfehlen, daß Sie dem Antrag bei der Ethik-Kommission einen Prüfbogen bzw. eine Case Report Form (CRF) als Kopie beifügen,** da Ihnen dann eine Angabe darüber gemacht werden kann, ob die weiterzugehenden Daten anonymisiert sind wie im Antrag beschrieben.

### **Merkpunkte, zu denen Ihr Antrag ggf. Angaben enthalten sollte.**

#### **1. Werden Forschungsdaten an Stellen außerhalb der Fachabteilung übermittelt?**

- a) *klinikumsintern, bundesweit oder EU-weit an Personen/Stellen, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.*
  - => Anonymisierung oder
  - => Einwilligung des Patienten
- b) *klinikumsintern, bundesweit oder EU-weit an Personen/Stellen, die NICHT der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.*
  - => Anonymisierung oder
  - => Einwilligung des Patienten + Verpflichtung der Empfänger auf das Datengeheimnis + Verpflichtung der Empfänger zur Nicht-Weitergabe an Dritte.
- c) *an Personen/Stellen außerhalb der EU:*
  - => Anonymisierung oder
  - => in spezieller Absprache mit dem Hessischen Datenschutzbeauftragten sowie
  - => Einwilligung des Patienten + umfassende Information des Patienten + Verpflichtung der Empfänger auf das Datengeheimnis + Verpflichtung der Empfänger zur Nicht-Weitergabe an Dritte + Verpflichtung des Empfängers (und ggf. Kontrolle) zur Realisierung eines den hiesigen Forderungen entsprechenden Datenschutzes für die übermittelten Daten (Anlehnung an Mustervertrag Fernwartung des BDSB).

#### **2. Werden Forschungsdaten personenbezogen elektronisch gespeichert, z.B. in einer Datenbank?**

- a) *Handelt es sich um eine neu entwickelte oder neu gekaufte Datenbank?*
  - => Verfahren der Vorab-Begutachtung
  - => Dokumentation für das vom BDSB geführte Verfahrensverzeichnis
- b) *Handelt es sich um eine bereits existierende Datenbank?*
  - => Aktualisierungsmeldung für das vom BDSB geführte Verfahrensverzeichnis

#### **3. Sollen personenbezogene Forschungsdaten elektronisch übermittelt werden? In diesem Falle handelt es sich um ein Telemedizin-Verfahren.**

- => Verfahren der Vorab-Begutachtung
- => Einholen der Zustimmung des Hess. Datenschutzbeauftragten
- => Dokumentation für das vom BDSB geführte Verfahrensverzeichnis

#### IV. Was sind Ihre Aufgaben nach Erhalt eines positiven Ethik-Kommissionsvotums

1. Jede **Änderung in der Protokolldurchführung** muß der Ethik-Kommission bekannt gemacht werden, da durch diese dann geklärt werden muß, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat. Neben der Anzeige der Protokolländerung, z.B. durch ein Amendment, muß der Antragsteller in einem Anschreiben an die Ethik-Kommission die Änderungen zusammenfassend darstellen und eine Einschätzung darüber abgeben, inwiefern die Protokolländerungen den Charakter der ursprünglichen Studie ändert. Da die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung am Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg entsprechend ihrer Statuten nur für Mitglieder des FB Humanmedizin und in Ausnahmefällen auch für andere Fachbereiche der Philipps-Universität tätig sein kann, werden Antragseinreichungen oder Einreichungen von Amendments durch den Sponsor bzw. Auftraggeber einer Studie nicht akzeptiert und zurückgeschickt.
2. Über **alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse**, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können, muß der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden. Darüberhinaus besteht eine Anzeigepflicht aller schwerwiegenden und unerwartet aufgetretener Nebenwirkungen (AE und SAE) bei der zuständigen Bundesbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Seestraße 10, D-13353 Berlin (Tel. 030/4548-30).
3. Der Ethik-Kommission muß nach Abschluß der Untersuchungen ein **Schlußbericht** zugehen (Anlage 4).
4. **Anmeldepflicht einer jeden Studie bei der zuständigen Landesbehörde**
  - a.) **Jede klinische Studie i.S. des Arzneimittelgesetzes muß nach § 67 Abs. 1 AMG der zuständigen Landesbehörde angezeigt werden!** Die zuständige Landesbehörde ist z.Z. das Regierungspräsidium. Da die gesetzlichen Regelungen nicht zwischen dem sog. "Sponsor" und "Investigator" unterscheiden, besteht diese Meldepflicht sowohl für den pharmazeutischen Unternehmer als auch für den Prüfarzt. In der Praxis hat es sich aufgrund der Empfehlungen der Überwachungsbehörden bewährt, daß der Initiator der klinischen Prüfung diese Meldepflicht für den Prüfarzt bei der für ihn zuständigen Aufsichtsbehörde erfüllt. Sie sollten sich davon überzeugen ob dies in Ihrem Fall so ist, ansonsten sind alle Studien selbst bei der zuständigen Aufsichtsbehörde (RP) anzuzeigen. Es ist zu empfehlen, für diese Meldungen das Formblatt zu verwenden, das der Ausschuß Arzneimittel-, Apotheken- und Giftwesen der Länder in seinem Beschluß vom 19. Und 20 Mai 1987 in der Fassung vom 3. November 1987 veröffentlicht hat. Diese Formblätter können Sie bei Ihrer zuständigen Aufsichtsbehörde anfordern (Regierungspräsidium Darmstadt Tel. 06151-12 0).
  - b.) **Handelt es sich bei Ihrer Studie um eine Prüfung, die dem Medizinproduktgesetz unterliegt, so muß nach § 17 Abs. 6 MPG eine Anzeige bei der zuständigen Behörde gemacht werden.** Die Anzeige muß vom Hersteller (Sponsor) des Medizinproduktes abgegeben werden. Die Anzeige darf nicht durch die medizinische Einrichtung erfolgen, in der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, es sei denn, diese medizinische Einrichtung ist selbst Hersteller des Medizinproduktes oder als Bevollmächtigter des Herstellers benannt. Die Anzeige muß bei der für den Sitz des Herstellers oder des Bevollmächtigten zuständigen Landesbehörde abgegeben werden. Haben weder Hersteller noch Bevollmächtigter ihren Sitz in Deutschland, ist die Anzeige bei der zuständigen Behörde des Bundeslandes anzugeben, in deren Bereich der Leiter der klinischen Prüfung seinen Sitz hat. Für den Fall, daß auch der Leiter der klinischen Prüfung nicht in Deutschland niedergelassen ist, ist die Landesbehörde zuständig, in deren Bereich mit der klinischen Prüfung begonnen werden soll. In Hessen nimmt für aktive Medizinprodukte das Regierungspräsidium Darmstadt (Tel. 06151-12 0) die Anzeige zur klinischen Prüfung entgegen.



## **Anhang 1**

**Aus: Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie, 1999, 30 (3): 141-154.**

---

### **Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien**

SCHÄFER, H.<sup>1</sup>, BERGER, J.<sup>2</sup>, BIEBLER, K.-E.<sup>3</sup>, FELDMANN, U.<sup>4</sup>, GREISER, E.<sup>5</sup>, JÖCKEL, K.-H.<sup>6</sup>, MICHAELIS, J.<sup>7</sup>, NEIB, A.<sup>8</sup>,  
RASPE, H.H.<sup>9</sup>, ROBRA, B.-P.<sup>10</sup>, SCHUMACHER, M.<sup>11</sup>, TRAMPISCH, H.-J.<sup>12</sup>, VICTOR, N.<sup>13</sup>, WINDELER, J.<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Institut für Med. Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg

<sup>2</sup> Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin

<sup>3</sup> Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Greifswald

<sup>4</sup> Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätskliniken des Saarlandes

<sup>5</sup> Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin Bremen

<sup>6</sup> Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Essen

<sup>7</sup> Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz

<sup>8</sup> Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München

<sup>9</sup> Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Lübeck

<sup>10</sup> Institut für Sozialmedizin der Universität Magdeburg

<sup>11</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg

<sup>12</sup> Abteilung für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Bochum

<sup>13</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg

#### **Zusammenfassung**

*Es werden Empfehlungen für die Abfassung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien gegeben. Diese Empfehlungen sind über den Bereich der klinischen Arzneimittelprüfung hinaus anwendbar auf klinische Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen. Besonderes Gewicht wird auf Therapiestudien, Diagnosestudien und Prognosestudien gelegt. Die Empfehlungen betreffen den Inhalt des Studienprotokolls und können auch als Checkliste für die Abfassung von Studienprotokollen dienen. Im Anhang werden methodische Grundprinzipien therapeutischer, diagnostischer und prognostischer klinischer Studien zusammengestellt. Die biometrische und klinisch-epidemiologische Methodik findet besondere Berücksichtigung bei dieser Darstellung.*

#### **Stichwörter**

Klinische Studien, klinische Forschung, Therapiestudien, Diagnosestudien, Prognosestudien, Studienprotokoll, Biometrie, klinische Epidemiologie

## Summary

This paper provides recommendations concerning the contents of study protocols for clinical trials. These recommendations are not limited to trials with drugs and can be applied to trials with other objectives. Special weight is given to therapeutic, diagnostic and prognostic trials. The recommendations can be used as a checklist for the writing of study protocols. In an appendix, the basic methods of therapeutic, diagnostic and prognostic trials are summarized. Special consideration is given to biostatistics and clinical epidemiology.

## Keywords

Clinical trials, clinical research, therapeutic study, diagnostic study, prognostic study, study protocol, biostatistics, clinical epidemiology

## Präambel

Die vorliegenden Empfehlungen wurden im Auftrag der Konferenz der Fachvertreter für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie von einem Ad hoc-Arbeitsausschuß unter Federführung des Erstautoren erarbeitet und von der Konferenz der Fachvertreter auf der Sitzung am 14.05.1999 in Halle bestätigt. Die Empfehlungen werden von der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, von der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention unterstützt.

## EINLEITUNG

Als Grundlage für die Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen sollte stets ein detaillierter Studienplan (nach dem Englischen "study protocol" auch als Studienprotokoll bezeichnet) vorliegen, der die Voraussetzung, die konkrete Fragestellung (Zielsetzung der Studie), das Studiendesign, die Durchführung und die Organisation und Auswertung des Vorhabens beschreibt sowie Anhaltspunkte für die Interpretation verschiedener möglicher Studienergebnisse gibt. Der Studienplan dient den an der Durchführung der Studie beteiligten Personen als verbindliche Festlegung des Studienvorgehens in Durchführung, Auswertung und Ergebnisinterpretation und als Basis für Publikationen. Er dient Gutachtergremien (zum Beispiel Ethikkommissionen) als Unterlage zur Beurteilung der Studie.

Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist das Vorliegen eines Studienplans (bei der Arzneimittelprüfung meist als Prüfplan bezeichnet) rechtsverbindlich vorgeschrieben (Arzneimittelgesetz 17.08.1995 §40, Abs. (1) Pkt. 6). Der Prüfplan muß dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Diese Anforderung ist in rechtskräftigen Empfehlungen konkretisiert [Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996], in denen Inhalt und Aufbau des Prüfplans spezifiziert sind. Klinische Arzneimittelprüfungen stellen aber nur einen Teil der patientenbezogenen klinischen Forschung (klinische Studien) dar. Außer der Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln umfaßt die patientenbezogene klinische Forschung eine Vielzahl anderer Forschungsziele aus den Bereichen der Vorbeugung, Erkennung, Prognosestellung, Behandlung und Rehabilitation von Krankheiten. Wie für Studien zur klinischen Arzneimittelprüfung sollte auch für jede andere klinische Studie, schon aus ethischen Gründen, vor Studienbeginn ein ausführlicher Studienplan erstellt werden. Empfehlungen wie zum Beispiel [Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996], die für Studien zur klinischen Arzneimittelprüfung

gelten, sind nur teilweise auf Studien mit anderen Fragestellungen (siehe oben) anwendbar.

Die vorliegenden Empfehlungen für die Abfassung von Studienplänen sind allgemeiner formuliert und nicht auf Studien aus dem Bereich der klinischen Arzneimittelprüfung oder auf Therapiestudien beschränkt. Sie sind grundsätzlich anwendbar auf alle Studien, in denen Probanden oder Patienten die Beobachtungseinheit darstellen, zielen jedoch in besonderer Weise auf Studien mit klinisch-evaluativen Fragestellungen. Hierzu gehören insbesondere Studien mit dem Ziel der Evaluation von Nutzen, Risiken oder Kosten therapeutischer, präventiver, rehabilitativer, diagnostischer oder qualitätssichernder Maßnahmen, Evaluation von Früherkennungsmaßnahmen, Konstruktion oder Evaluation von Prognoseschemata sowie Studien mit ätiologischen Fragestellungen. Zu einigen dieser Zielsetzungen liegen bereits spezifische Empfehlungen vor, auf die verwiesen wird [JESDINSKY et al., 1978; KÖBBERLING et al., 1989; WICHMANN et al., 1991]. Es besteht Bedarf, derartige spezifische Empfehlungen für weitere Zielsetzungen zu erstellen. Die vorliegenden Empfehlungen umfassen alle Inhalte eines Studienplans, wobei besonderes Gewicht auf der Beschreibung der epidemiologischen und biometrischen Methodik sowie den damit zusammenhängenden Aspekten des Studienplans liegt.

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Empfehlungen wurden frühere Vorschläge anderer Autoren berücksichtigt [BERGER et al., 1988; DUTINÉ et al., 1989; Etikkommission Marburg, 1994, 1999; VICTOR et al., 1992].

Die Empfehlungen richten sich an Wissenschaftler, die in der klinischen Forschung tätig sind, an Gutachter und Forschungsförderer. Ihre sachgerechte Anwendung setzt biometrischen und klinisch-epidemiologischen Sachverstand voraus. Die Empfehlungen können insbesondere als Grundlage für die Abfassung und die Beurteilung von Anträgen an Ethik-Kommissionen dienen. Jedwede Belastung und Risiken sind nur dann ethisch vertretbar, wenn neben der Einwilligung (informed consent) des Patienten/Probanden die bestmöglichen Voraussetzungen dafür erfüllt sind, daß aus dem Forschungsvorhaben Erkenntnisse resultieren, die neu sind oder die Zuverlässigkeit bisheriger Erkenntnisse erhöhen und die einen praktischen medizinischen Nutzen erwarten lassen. Dies setzt voraus, daß die biometrische und die klinisch-epidemiologische Methodik der Studie dem Stand der Wissenschaft entspricht. Daher benötigen Gutachter die zur Beurteilung der biometrischen und klinisch-epidemiologischen Aspekte notwendigen Angaben bzw. Unterlagen.

Spezifische Anforderungen ergeben sich an Studienvorhaben, aus denen

- a) therapeutische Empfehlungen bzw. Empfehlungen zur Verhütung von Krankheiten,
- b) Empfehlungen zur Diagnostik
- c) Aussagen über die Prognose von Krankheiten im Sinne von Empfehlungen für die medizinische Praxis abgeleitet werden sollen. Solche Studien werden nachfolgend als
  - a) Therapie- bzw. Präventionsstudien
  - b) Diagnosestudien
  - c) Prognosestudien

bezeichnet. Die wichtigsten speziellen Anforderungen an derartige Studien werden wegen deren besonderer Bedeutung im **Anhang** zusammengestellt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

## Inhalt des Studienprotokolls

Falls mit der Studie neben der Hauptzielsetzung weitere Fragestellungen beantwortet werden sollen, so müssen die nachfolgend aufgeführten Punkte für jede Zielsetzung getrennt spezifiziert werden.

### 1. Zielsetzung der Studie (Hypothesen) und Einordnung der Studie als Pilot-Studie oder Haupt-Studie

Die Fragestellung ist präzise und ausführlich zu formulieren. Dazu ist insbesondere anzugeben, um welche Art von Fragestellung es sich handelt (Therapiestudie, Diagnosestudie, Prognosestudie, ätiologische Fragestellung, usw., siehe Einleitung), auf welche Erkrankung sich die Studie gegebenenfalls bezieht und welche Therapie(n) bzw. welche diagnostischen Verfahren bzw. welche prognostischen Variablen usw. Gegenstand der Untersuchung sind. Die diesbezüglichen Angaben sollten einleitend summarisch dargestellt und in den folgenden Teilen des Studienprotokolls gemäß nachfolgenden Abschnitten präzisiert und detailliert werden.

Zur präzisen Formulierung der Zielsetzung einer Studie gehört weiterhin die eindeutige Feststellung, ob und gegebenenfalls welche Empfehlungen für die medizinische Praxis aufgrund der Studienergebnisse ausgesprochen werden sollen, oder welche Schlußfolgerungen für die medizinische Praxis, für weitere Forschung o.a. aus den verschiedenen möglichen Studienergebnissen gezogen werden sollen, gegebenenfalls unter Berücksichtigung des bisherigen Standes der Forschung und bisher publizierter Studien. Angestrebte Empfehlungen bzw. Schlußfolgerungen müssen im Studienplan explizit formuliert werden (siehe Beispiel).

#### Beispiel:

Eine eindeutige Formulierung der Zielsetzung einer Studie zum Vergleich eines neuen blutdrucksenkenden Medikamentes X mit einem Standard-Medikament könnte lauten: *”Je nach Studienergebnis soll eine der folgenden Empfehlungen ausgesprochen werden: a) Der Einsatz des Arzneimittels X zur Behandlung von Patienten mit ... Bluthochdruck wird empfohlen. b) Eine weitere Anwendung des Arzneimittels X bei Patienten mit Bluthochdruck innerhalb und außerhalb klinischer Prüfungen sollte unterbleiben, da das Medikament keine klinisch relevante Wirksamkeit als Antihypertensivum besitzt. c) Bis Studien mit eindeutigem Ergebnis vorliegen, sollte das Medikament weiterhin nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien zur Prüfung seiner blutdrucksenkenden Wirkung angewendet werden, da die vorliegende Studie zusammen mit früheren Studien keine eindeutige Aussage bzgl. der blutdrucksenkenden Wirksamkeit erlaubt”*. In ähnlicher Weise können die Schlußfolgerungen formuliert werden, die aus einer Diagnose- bzw. Prognosestudie gezogen werden sollen.

Je konkreter die beabsichtigten Schlußfolgerungen und Konsequenzen im Studienprotokoll vorformuliert werden, umso zuverlässiger kann die biometrische und methodologische Planung bzw. deren Beurteilung erfolgen. Die Wahl der Methodik und der biostatistischen Verfahren hängt essentiell von den beabsichtigten Schlußfolgerungen und Konsequenzen ab. Natürlich können die tatsächlich gezogenen Schlußfolgerungen in der Publikation von den im Studienprotokoll getroffenen Festlegungen mit Begründung abweichen, insbesondere wenn seit der Studienplanung weitere Ergebnisse anderer Studien vorliegen.

Falls es sich bei der geplanten Studie um eine Pilot-Studie handelt, ist dies im Studienprotokoll ausdrücklich festzu-

stellen. Eine Pilot-Studie dient der Informationsgewinnung für die Planung der weiteren Forschung. Sie dient häufig zur Planung einer bestimmten klinischen Studie, die dann als Haupt-Studie bezeichnet wird. Die Planung der Pilot-Studie ist nur möglich, wenn die medizinisch-wissenschaftliche Fragestellung der Haupt-Studie bereits klar formuliert vorliegt. Eine Pilot-Studie kann aber nicht der Beantwortung der für die Haupt-Studie formulierten Fragestellung dienen. Eine Pilot-Studie kann bereits die wesentlichen Charakteristika der Haupt-Studie enthalten. Der Studienumfang (Fallzahl, Beobachtungsdauer) muß sich jedoch ausschließlich an der Zielsetzung der Pilot-Studie orientieren und darf nicht über das zur gezielten Vorbereitung der Haupt-Studie notwendige Maß hinausgehen. Falls es sich um eine Pilot-Studie handelt, ist eine Projektskizze gemäß der vorliegenden Empfehlungen für die geplante Haupt-Studie beizufügen, mindestens in Kurzform. Zusätzlich ist die Notwendigkeit der Durchführung einer Pilotstudie zu begründen. Dazu soll dargelegt werden, welche spezifischen Informationen aus der Pilot-Studie gewonnen werden sollen, inwiefern diese Informationen für die Planung der Haupt-Studie erforderlich sind und wie diese Informationen bei der Planung der Haupt-Studie berücksichtigt werden sollen. Die Möglichkeit, andere Informationsquellen zu nutzen, ist zu diskutieren, und der Vorteil der Durchführung einer Pilotstudie ist gegenüber den mit der Studie gegebenenfalls verbundenen Risiken für die Patienten oder Probanden abzuwägen.

Beispiele:

- 1) Vorbereitung einer Fallzahlberechnung für die Haupt-Studie: Um die für eine statistisch abgesicherte Aussage notwendige Fallzahl berechnen zu können, müssen Vorstellungen über die Streuung der Hauptzielgröße vorhanden sein. Wenn diese zum Beispiel aus publizierten Daten nicht entnommen werden können, kann zu deren Ermittlung eine Pilot-Studie durchgeführt werden. Allerdings sollte in einem solchen Fall begründet werden, warum die zu diesem Zweck verfügbaren modernen statistischen Verfahren der adaptiven Studiendesigns mit adaptiver Fallzahlschätzung nicht statt dessen angewendet werden.
- 2) Überprüfung der Praktikabilität der geplanten Haupt-Studie und Identifikation von praktischen Problemen einer Studiendurchführung (Pilotphase, "Feasibility"-Studie).

Eine Pilot-Studie ist keine "Haupt-Studie unter erleichterten Bedingungen". Daher können aus dem Ergebnis einer Pilot-Studie in aller Regel keine Konsequenzen für die medizinische Praxis gezogen werden. Ausnahmen sind zu begründen. In entsprechenden Veröffentlichungen muß eindeutig der Charakter der Pilot-Studie erkennbar sein. Die Projekt-Beschreibung muß klar angeben, ob das Projekt als Pilot-Studie geplant ist.

## **2. Darstellung des Standes der Forschung (mit Literaturziten für alle getroffenen Aussagen)**

Relevantes Vorwissen zur Thematik soll im Überblick und in notwendigen Details dargestellt werden mit Quellenangaben. Hierzu soll nach Möglichkeit in Form einer systematischen Übersicht [CHALMERS et al., 1995] der Stand der medizinischen Forschung über die Erkrankung, über verfügbare Therapie- und Diagnosemethoden und prognostische Faktoren dargestellt werden. Dabei sind außer einschlägigen Forschungsergebnissen auch die Art der Literatursuche, -auswahl und -synthese und die biometrischen und klinisch-epidemiologischen Methoden der einbezogenen Arbeiten zu beschreiben und hinsichtlich der Zuverlässigkeit in bezug auf das berichtete Ergebnis kritisch zu würdigen (vergleiche Anhang). Bei der Beschreibung von Therapie-, Diagnose- bzw. Prognosestudien sollen insbesondere die Ergebnisse bisher durchgeführter/publizierter klinischer Studien zu den in der Studie geprüften Thera-

pien bzw. diagnostischen Verfahren bzw. prognostischen Merkmalen bei der jeweiligen Erkrankung beschrieben werden. Falls in dem geplanten Projekt die Wirksamkeit eines Therapie-Verfahrens durch Vergleich mit einem etablierten Standard (also nicht mit Placebo bzw. unbehandelten Kontrollen) nachgewiesen werden soll, sind zusätzlich die Ergebnisse von Studien, die die Wirksamkeit der in der Kontrollgruppe angewendeten Standardbehandlung belegen, in quantitativer Form (Schätzungen der Therapie-Effekte) anzugeben (Literaturzitate). In diesem Zusammenhang wird auf die besondere Problematik von sogenannten Äquivalenzstudien zum Zwecke eines Wirksamkeitsnachweises hingewiesen [WINDELER et al., 1995]. Falls eine Placebogruppe oder Kontrollgruppe ohne spezifische Behandlung einbezogen wird, ist anzugeben, ob es eine Standardtherapie mit belegter Wirksamkeit gibt, und es ist zu begründen, daß eine Placebobehandlung ethisch und medizinisch vertretbar ist.

- 3. Definition der Beobachtungseinheit und Festlegung der Ein- und Ausschlußkriterien.** Beobachtungseinheiten sind die Einheiten, an denen die Meßgrößen gemäß Punkt 5 erhoben werden sollen, also in der Regel Patienten oder Probanden. Festzulegen sind die teilnehmenden Institutionen und der Patienten- bzw. Probandenzugang innerhalb der Institutionen, die Kriterien für die Aufnahme eines Patienten/Probanden in die Studie sowie die Laufzeit der Patienten-/Probandenrekrutierung (vergleiche Punkt 8). 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 eines Patienten/Probanden in die Studie dokumentiert wird (zum Beispiel zentrale telefonische Anmeldung).

#### **4. Studien-Design**

Hier ist der Studientyp anzugeben (zum Beispiel prospektive Kohortenstudie, randomisierte Therapiestudie, Fall-Kontroll-Studie, Querschnittsstudie). Zu beschreiben sind im einzelnen Zahl und Art der Vergleichsgruppen, gegebenenfalls mit Unterscheidung in Prüfgruppen und Kontrollgruppen, Verfahren der Zuteilung zu den Vergleichsgruppen bzw. Kriterien und Verfahren für die Festlegung der Gruppenzugehörigkeit, bei randomisierter Zuteilung genaue Beschreibung des Randomisierungsverfahrens im zeitlichen Ablauf, auf den einzelnen Probanden bzw. Patienten bezogene Beschreibung aller Maßnahmen inkl. Diagnostik und Behandlung, getrennt nach Vergleichsgruppen, Kriterien für den vorzeitigen Abbruch von Behandlungs- und Diagnosemaßnahmen, Maskierung ("Verblindung", siehe hierzu die näheren Ausführungen im Anhang Punkt A3). Alle Verfahrensweisen im Rahmen der Studie (Patientenrekrutierung, Patientenzuteilung, Patientenbehandlung, usw.) sind so detailliert zu beschreiben, daß dadurch die Abläufe eindeutig vorgegeben sind. Bei der Beschreibung des Randomisierungsverfahrens und des zeitlichen Ablaufs einer Randomisierung sind insbesondere Angaben zu den statistischen Eigenschaften des Verfahrens wie Blockbildung (jedoch nicht die Blocklänge), Balancierung/Stratifizierung nach prognostischen Variablen erforderlich, ferner Angaben zu den an der Durchführung der Randomisierung beteiligten Institutionen mit ihren Aufgaben (zum Beispiel zentrale telefonische Randomisierung durch eine Stelle außerhalb der Klinik). Es muß festgelegt werden, wann, wo und wie das Randomisierungsergebnis für jeden einzelnen Patienten dokumentiert wird, wie es bei der Auswertung der Studie berücksichtigt werden soll (zum Beispiel Auswertung "as randomised") und wie ein zuverlässiges "concealment" erreicht werden soll (zum Begriff des "concealment" siehe Anhang Abschnitt A3).

#### **5. Definitionen aller Merkmale bzw. Meßgrößen**

Alle Merkmale bzw. Meßgrößen, die an den Beobachtungseinheiten erhoben werden sollen, sind zu definieren inkl. des Beobachtungszeitraums und der Meßzeitpunkte. Die Funktionen der Meßgrößen als Zielgrößen, Störgrößen und Einflußgrößen sind festzulegen, insbesondere ist die Haupt-Zielgröße zu definieren. Alle Merkmale, Kriterien und Meßgrößen, die als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie oder im Verlauf der Studie an den Beobachtungseinheiten erhoben werden sollen, müssen operational definiert werden, daß heißt das Meß- und Erhebungsverfahren für jede Größe bzw. Merkmal muß eindeutig beschrieben werden. Zu den wichtigsten Größen bzw. Merkmalen, insbesondere zu den Hauptzielgrößen, sollen qualifizierende Merkmale (zum Beispiel Sensitivität, Validität, Reliabilität und andere) der eingesetzten Meß- und Erhebungsinstrumente angegeben und mit Literaturangaben belegt werden, falls es sich nicht um etablierte Größen handelt.

## **6. Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse und Maßnahmen zu deren Kontrolle in der Studiendurchführung und/oder in der Auswertung**

Mögliche Störeinflüsse (Definition siehe unten) sind zu diskutieren, und es ist anzugeben, welche Methoden angewendet werden sollen, um diese auszuschalten oder zu kontrollieren. Im Anhang dieses Leitfadens sind die wichtigsten methodischen Prinzipien zur Kontrolle von Störeinflüssen bei Therapie-, Diagnose- und Prognosestudien zusammengestellt. Abweichungen von diesen Prinzipien sind zu begründen.

Unter Störeinflüssen sind alle Quellen systematischer Fehler zu verstehen. Zum Verständnis des Begriffes des systematischen Fehlers gehe man davon aus, daß in der Studie ein Zusammenhang zwischen Einflußgrößen und Zielgrößen ermittelt werden soll, und daß das ermittelte Ergebnis von dem tatsächlich bestehenden Zusammenhang abweichen kann. Diese Abweichung wird als Fehler bezeichnet. Ein Fehler hat eine Richtung und ein Ausmaß. Systematische Fehler (im Gegensatz zu zufälligen Fehlern) sind solche, die durch Vergrößerung des Stichprobenumfangs nicht reduziert werden können.

## **7. Beschreibung des biometrischen Auswertungsvorgehens**

Diese Beschreibung muß explizit Bezug nehmen auf die mit der Studie angestrebten Empfehlungen oder Schlußfolgerungen gemäß Punkt 1 zweiter Absatz. Zu jeder der möglichen Empfehlungen bzw. Schlußfolgerungen ist anzugeben, wie das Ergebnis der biometrischen Auswertung aussehen muß, um die jeweilige Empfehlung zu stützen. Falls dazu statistische Tests und/oder Schätzverfahren angewendet werden sollen, müssen die Prüfhypothesen (Nullhypothese und Gegenhypothese) formuliert und/oder die Parameter definiert werden, die geschätzt werden sollen. Die Beschreibung 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 bzw. die zu schätzenden statistischen Parameter ermittelt werden sollen. Dazu sind insbesondere der Zeitpunkt der Auswertung und die anzuwendenden statistischen Verfahren inkl. gegebenenfalls der Irrtumswahrscheinlichkeiten bzw. Konfidenzwahrscheinlichkeiten anzugeben, und es ist festzulegen, welche Probanden/Patienten in die Auswertung einbezogen werden und wie gegebenenfalls die Gruppeneinteilung in der Auswertung erfolgt. Bei randomisierten Therapiestudien soll die Gruppeneinteilung in der Auswertung in der Regel nach dem Ergebnis der Randomisierung (daß heißt Auswertung entsprechend dem sogenannten intention-to-treat-Prinzip) erfolgen, wenn Unterschiede gezeigt werden sollen. Soll ein Äquivalenznachweis geführt werden, ist in der Regel eine Einschränkung auf die protokollgerecht behandelten Fälle ("valid cases") angebracht (vergleiche [CPMP/ICH/363/96E9,1998]). Abwei-

chungen von diesen Auswertungsprinzipien sind zu begründen.

Die Details der statistischen Auswertung können in einem separaten statistischen Analyseplan festgelegt werden. Nötigenfalls kann auf der Basis eines "blind review" (daß heißt ohne jede Information über die Zugehörigkeit der Patienten zu einzelnen Vergleichsgruppen) dieser Analyseplan den spezifischen Erfordernissen angepaßt werden. Die Grundelemente der statistischen Auswertung (siehe oben) müssen jedoch bereits im Studienprotokoll festgestellt werden.

Falls Empfehlungen im Sinne der Zielsetzung der Studie (Punkt 1 zweiter Absatz) möglicherweise auch aufgrund von Ergebnissen einer **Zwischenauswertung** ausgesprochen werden sollen, sind die vorstehenden Festlegungen für jede Zwischenauswertung zu treffen. Zusätzlich sind die Zeitpunkte der geplanten Zwischenauswertungen und die geplanten speziellen statistischen Methoden für Zwischenauswertungen (adäquate Kontrolle der globalen Irrtumswahrscheinlichkeiten bzw. Konfidenzwahrscheinlichkeiten durch sequentielle statistische Verfahren) zu beschreiben. Der Einfluß von Zwischenauswertungen auf den weiteren Verlauf der Studie ist einzuschätzen. Es ist festzulegen, welchen Personen die Ergebnisse von Zwischenauswertungen vor der abschließenden Öffnung des Random-codes oder vor der Veröffentlichung der Studienergebnisse zur Kenntnis gegeben werden.

## **8. Planung des Studienumfanges und Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie sowie gegebenenfalls vorgesehene Möglichkeiten zu Anpassungen/Änderungen des Studien-Designs im Studienverlauf**

Zur Planung des Studienumfanges gehören eine nach dem Stand der biometrischen Wissenschaften durchgeführte Planung der zur Beantwortung der Fragestellung notwendigen Zahl von Patienten (Probanden) bzw. Zielereignisse (bei Überlebenszeitanalysen) in den einzelnen Vergleichsgruppen und die darauf abgestimmte Planung der Beobachtungsdauer mit Festlegung der Beobachtungs- bzw. Meßzeitpunkte für jeden Einzelpatienten. Ausnahmen sind zu begründen. Die Kriterien für die Beendigung der Studie müssen vollständig und eindeutig formuliert werden und müssen Bedingungen für den Einschluß des letzten Patienten/Probanden sowie Bedingungen für die Beendigung der Nachbeobachtung enthalten. Dies kann von einer festen Zeitdauer ab Studienbeginn oder von der Anzahl eingebrachter Patienten bzw. aufgetretener Zielereignisse abhängen oder von dem Ergebnis von Zwischenauswertungen. Im letzteren Fall sind festzulegen: Zeitpunkte, Auswertungsverfahren, Entscheidungskriterien und Entscheidungsträger (siehe Punkt 7).

In bestimmten Fällen und unter Einsatz bestimmter statistischer Planungs- und Auswertungsverfahren ist es möglich, eine Studie auch dann noch zur Beantwortung einzelner Fragestellungen heranzuziehen, wenn im Studienverlauf Änderungen des Studien-Designs vorgenommen werden (zum Beispiel vorzeitiges Schließen eines Studienarms bei mehrarmigen Studien, Anpassung der vorgesehenen Patientenzahl). Solche Studien-Designs werden als adaptive Studien-Designs bezeichnet. Dies setzt voraus, daß die Art der möglichen Design-Änderungen und die Bedingungen dafür (Zeitpunkte, Auswertungsverfahren, Entscheidungskriterien, Entscheidungsträger) im Studienprotokoll festgelegt werden und speziell dafür entwickelte statistische Verfahren zur Anwendung kommen.

## **9. Studienorganisation und Verantwortlichkeiten**

Zeitliche Strukturierung (Definitionsphase, Vorphase, Hauptphase, Auswertephase, Berichtsphase), Auflistung *aller*

an der Studie beteiligten Einrichtungen und Kooperationspartner (patienteneinbringende Institutionen, Referenzzentren, Datenzentrum/Biometrie/Epidemiologie, Entscheidungsgremien, Sponsor bzw. finanzierende Institution, usw.) mit deren Funktion und Verantwortlichkeiten, jeweils verantwortliche Personen mit Angabe von deren Qualifikation und Unterschrift dieser Personen. Organisation der Studienabläufe innerhalb jeder Institution, insbesondere Patienteneinbringung, Patientenbehandlung und studienbezogenen Dokumentation innerhalb der patienteneinbringenden Institutionen, Organisation des Informationsflusses und der Zusammenarbeit zwischen den Institutionen, Entscheidungsstrukturen für die Gesamtstudie, Organisation des Datenflusses und Datenmanagements, mit Angaben zu Hard- und Software.

## **10. Ethik und Datenschutz**

Ethische Vertretbarkeit der angewendeten Behandlungsmethoden, gegebenenfalls der Randomisierung (Gleichwertigkeit der Behandlung nach dem Stand der Wissenschaft) und der Maskierung, Art und Umfang der Probanden/Patientenaufklärung, Zustimmung zur Weitergabe von Daten, gegebenenfalls Zustimmung zur Einsichtnahme in Patientendokumentation zum Zwecke der "source data verification", Anonymisierung der Daten, Datenschutz- und Datensicherheitskonzept, einschließlich Angaben über Aufbewahren von Originalunterlagen. Anstelle von Einzelausführungen zum Datenmanagement (Punkt 9) und zum Datensicherheitskonzept kann die Benennung einer mit diesen Aufgaben verantwortlich betrauten biometrischen Einrichtung erfolgen unter Bezug auf Standard Operating Procedures (SOPs) dieser Einrichtung.

## **11. Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements**

Standardisierung aller Verfahren und Kriterien, Schulung des Personals, Prüfung der Validität und Reabilität der eingesetzten Erhebungsinstrumente und Meßverfahren (gegebenenfalls Pilot-Studie). Art, Umfang, Ort und Zeitpunkte durchzuführender Qualitätskontrollen (zum Beispiel Monitoring), geplante externe Qualitätskontrollen (Audit), vorgesehene Maßnahmen und Kriterien für deren Auslösung, Verantwortlichkeiten. Qualitätssicherungsmaßnahmen müssen insbesondere die Sicherung der Datenqualität von der Erfassung am Patienten bis zur Verarbeitung in der Auswertung und der planmäßigen Interpretation (siehe Punkt 1 zweiter Absatz und Punkt 7) umfassen, zum Beispiel durch unabhängige Auswertung kritischer Ergebnisse durch mehrere unabhängige Wissenschaftler oder Institutionen. Qualitätsindikatoren, die zu überwachen sind, sind insbesondere die Rekrutierungsrate (Erreichen der benötigten Patienten-/Probandenzahlen), die Einhaltung der Ein- und Ausschlußkriterien, die protokollgerechte Behandlung der Patienten, die Einhaltung der Maskierung ("Verblindung"), die korrekte und vollständige Dokumentation der Merkmale bzw. Meßgrößen laut Punkt 5.

## **12. Maßnahmen zur Gewährleistung der Probanden-/Patientensicherheit**

Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Risiken der angewendeten medizinischen Maßnahmen, Zwischenauswertungen im Hinblick auf Wirksamkeitsunterschiede inkl. der geplanten statistischen Zwischenauswertungsverfahren (siehe Punkt 7), vorgesehene Meldewege, Verantwortlichkeiten, vorgesehene Maßnahmen beim Einzelpatienten und Maßnahmen für die gesamte Studie, einschl. Kriterien für deren Auslösung, gegebenenfalls Art und Umfang von Probanden-/Patientenversicherungen.

## **13. Diskussion der Erfolgsaussichten**

Studienbezogene Struktur- und Prozeßqualität in den beteiligten Einrichtungen, insbesondere Erreichen der Fallzahl, Kalkulation der Kosten und Finanzierung der Studie, Diskussion der Eignung des Studienkonzepts und der angewandten Methodik, auch im Vergleich zu anderen möglichen Studienansätzen, im Hinblick auf die beabsichtigten Schlußfolgerungen laut Punkt 1 zweiter Absatz. Diese Diskussion sollte außer der Frage der internen Validität auch die Frage der externen Validität des Studienkonzepts umfassen, also das Problem der Übertragbarkeit der in einem selektierten Kollektiv gewonnenen Ergebnisse auf zukünftige Patienten bzw. Probanden (zum Beispiel durch Bezug auf externe Referenzdaten). Die Diskussion zur Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse sollte insbesondere die Frage der Einbeziehung beider Geschlechter und unterschiedlicher Altersgruppen in die Studie einschließen. In Form einer Schwachstellenanalyse sollten erwartete Probleme und Limitationen des Studiendesigns und der Studiendurchführung a priori dargestellt werden.

#### **14. Einhaltung publizierter Empfehlungen und Guidelines**

Berücksichtigung des Standes der Wissenschaft inkl. der biometrischen und klinisch-epidemiologischen Prinzipien, bei nicht-therapeutischen Studien gegebenenfalls in sinngemäßer Anwendung. Insbesondere wird auf die Good Clinical Practice-Richtlinien [Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987; CPMP/ICH/135/95, 1996; CPMP/ICH/363/96E9,1998], die Empfehlung zur Publikation klinischer Studien [BEGG et al., 1996], die DFG-Denkschrift [DFG, 1997, 1998] sowie gegebenenfalls zusätzliche Anforderungen von Zulassungsbehörden verwiesen. Je nach den institutionellen Rahmenbedingungen und den Finanzierungsmodalitäten einer klinischen Studie können Anpassungen notwendig sein, wie sie zum Beispiel in den MRC-Guidelines [Medical Research Council, 1998] zu finden sind. Die wichtigsten methodischen Prinzipien therapeutischer, diagnostischer und prognostischer Studien finden sich im Anhang, in Anlehnung an [SACKETT et al., 1997].

#### **15. Publikation der Ergebnisse**

Bekanntgabe und Empfänger von Zwischenergebnissen vor der Abschlußpublikation, Zeitpunkt und Inhalt von Publikationen, Autorenschaft, Zustimmungspflicht, Angaben zur Projektförderung in den Publikationen. Es sollte in jedem Fall eine Verpflichtung zur Publikation der Ergebnisse festgehalten werden, unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.

#### **16. Anlagen**

Dem Studienprotokoll sind die Erfassungsbögen, Formular für die Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Versicherungsurkunden und andere studienwichtige Unterlagen beizufügen.

**ANHANG:**

**Methodische Grundprinzipien  
therapeutischer, diagnostischer und prognostischer klinischer Studien**

Spezifische Anforderungen ergeben sich an Studienvorhaben, aus denen therapeutische Empfehlungen, Empfehlungen zur Diagnostik oder Aussagen über die Prognose von Krankheiten im Sinne von Empfehlungen für die medizinische Praxis abgeleitet werden sollen. Die besonderen methodischen Anforderungen sind in der einschlägigen Fachliteratur dargestellt, siehe zum Beispiel [SACKETT et al., 1997] (Section 3.A.1 für Diagnosestudien, Section 3.A.2 für Prognosestudien und Section 3.A.3 und 3.A.4 für Therapiestudien) sowie die Lehrbücher [POCOCK, 1983] für Therapiestudien und [KÖBBERLING et al., 1991] für Diagnosestudien und die Arbeit [SIMON et al., 1994] für Prognosestudien. Die wichtigsten methodischen Prinzipien werden nachfolgend zusammengestellt. **Auf diese Prinzipien sollte in einem Projektantrag Bezug genommen werden. Abweichungen von diesen Prinzipien sollen begründet werden.**

**A1. Diagnosestudien**

- Vergleich mit einem Referenz-Standard (möglichst "Gold-Standard") für die Diagnosestellung. Die Erhebung des Referenz-Standards kann gegebenenfalls eine Verlaufsbeobachtung der Patienten erforderlich machen.
- Begründung der Zuverlässigkeit des Referenz-Standards mit Literaturangaben
- Erhebung und Dokumentation des Ergebnisses des zu prüfenden diagnostischen Tests bzw. des diagnostischen Verfahrens ohne Kenntnis des Ergebnisses im Referenz-Standard, und umgekehrt
- repräsentative Einbeziehung solcher Patienten, für die aufgrund der Studienergebnisse die Anwendung des diagnostischen Tests empfohlen werden soll (insbesondere Repräsentativität hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung und der bereits erfolgten diagnostischen Vorabklärung im Sinne einer Patientenselektion aufgrund der Ergebnisse vorher durchgeführter diagnostischer Tests oder der Anamnese)
- Anwendung des Referenz-Standards auf alle Patienten unabhängig vom Ergebnis des zu prüfenden diagnostischen Tests
- Falls diagnostische Variablen aus einer größeren Variablenzahl ausgewählt werden oder falls diagnostische Variablen zu einer Diagnoseregeln kombiniert werden oder falls Schwellenwerte für stetige diagnostische Variablen aufgrund der Studienergebnisse festgelegt werden, ist die Validierung an einem unabhängigen Kollektiv von nach den gleichen Methoden beobachteten, dokumentierten und ausgewerteten Patienten erforderlich. In begründeten Ausnahmefällen können Erkenntnisse zur Validität einer Diagnoseregeln durch die Anwendung spezieller statistischer Resampling-Techniken gewonnen werden.
- Empfehlungen zur Anwendung des geprüften diagnostischen Tests sollen auf einer Schätzung der prädiktiven Werte (positiver und negativer prädiktiver Wert) beruhen, müssen also außer Sensitivität und Spezifität des Tests auch die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit einbeziehen.
- hinreichende Genauigkeit der Schätzung aufgrund biometrischer Fallzahlplanung
- Als Alternative kommt das Studiendesign der randomisierten diagnostischen Studie in Frage: In der Prüfgruppe wird der in Frage stehende diagnostische Test durchgeführt, in der Kontrollgruppe wird er nicht durchgeführt, dann erfolgt die Nachbeobachtung aller Patienten mit vollständiger Erfassung eines klinisch relevanten Zielkriteriums, gemäß den Prinzipien der randomisierten Therapiestudie (siehe A3). Dieses Studiendesign bietet die höchste Aussagekraft.

## A2. Prognosestudien

- Zusammenstellung einer oder mehrerer repräsentativer Kohorten von Patienten zu einem ähnlichen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (Krankheitsstadium)
- Ableitung von prognostischen Aussagen nur für Patienten in dem damit definierten Krankheitsstadium
- eindeutige Definition der Merkmale, die hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht werden sollen, inkl. Meßvorschriften, Messung bzw. Erhebung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
- ausreichend lange und vollständige Nachbeobachtung aller in die Kohorte eingeschlossenen Patienten
- klinisch relevanter Endpunkt (Zielereignis) mit Begründung der klinischen Relevanz (Literaturangaben)
- Erhebung und Dokumentation der Endpunkte ohne Kenntnis der Ausprägungen der in der Studie untersuchten Prognosefaktoren bzw. der Zugehörigkeit zu verschiedenen Prognosegruppen
- Adjustierung bezüglich bereits bekannter prognostischer Faktoren (Angabe von Art und Ergebnis der Literatur- und Datenbankrecherchen bezüglich bekannter prognostischer Faktoren)
- Falls aus den auf ihre prognostische Bedeutung geprüften Faktoren eine Teilmenge ausgewählt wird oder Faktoren zu einer Prognoseregeln kombiniert werden oder falls Schwellenwerte für stetige Variablen aufgrund der Studienergebnisse festgelegt werden, ist eine Validierung der so konstruierten Prognoseregeln an einer nach den gleichen Prinzipien beobachteten und dokumentierten unabhängigen Patientengruppe erforderlich. In Ausnahmefällen können Erkenntnisse zur Validität einer Prognoseregeln durch die Anwendung spezieller statistischer Resampling-Techniken gewonnen werden, deren statistische Validität im Einzelfall abgesichert werden muß.
- ausreichende Genauigkeit der Schätzung der Überlebensraten (bzw. Ereignisraten) oder medianen Überlebenszeiten (bzw. Zeit bis zum Eintritt des Zielereignisses) in Abhängigkeit von der Ausprägung der untersuchten prognostischen Variablen, entsprechende statistische Fallplanung

## A3. Therapiestudien

- randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Therapiegruppen. Falls keine Randomisierung vorgesehen ist, ist eine ausführliche Darstellung nachvollziehbarer Gründe für den Verzicht auf die Randomisierung erforderlich und eine ausführliche Erläuterung, warum trotzdem ein Erkenntnisgewinn erwartet wird.
- Begründung der klinischen Relevanz der Zielgröße (Endpunkt, siehe Hauptteil der vorliegenden Leitlinie, Punkt 5) im Hinblick auf die geplanten Konsequenzen der Studie laut Hauptteil, Punkt 1 zweiter Absatz
- Zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Patienten erforderlich, die entweder unbehandelt bleiben bzw. ein Placebo erhalten oder mit einer Therapie mit anerkannter Wirksamkeit (Zitate der Studien, in denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde) behandelt werden.
- Bevor dem Arzt und/oder dem Patienten das Ergebnis der Therapiezuweisung bekannt gegeben wird, müssen die Einwilligung des Patienten vorliegen und der Einfluß des Patienten in die Studie und das Ergebnis der Therapiezuweisung unabänderlich dokumentiert sein ("Concealment").
- Festlegung der Patientenzahl mittels statistischer Planungsmethoden auf der Basis einer vorher festgelegten minimalen klinisch relevanten Differenz im Zielkriterium zwischen den Therapiegruppen bei Prüfung auf Unterschied, bzw. eines Äquivalenzbereichs bei Prüfung auf Ebenbürtigkeit.
- Falls dies von der Form der angewandten Therapien her möglich ist, soll eine doppelblinde Studiendurchführung vorgesehen werden. Dies bedeutet, daß weder dem Patienten noch dem behandelnden Arzt noch gegebenenfalls dem Arzt,

der die Therapieergebnisse beurteilt, die Therapie des jeweiligen Patienten bekannt ist. Bei sogenannten dreifachblinden Studien besitzt auch der auswertende Biometriker nicht die zur Identifikation der Therapien notwendige Information. Falls doppel- oder dreifachblinde Studiendurchführung nicht möglich ist, sind die Möglichkeiten einer einfachblinden Studiendurchführung (daß heißt nur der Patient ist nicht über die Therapie informiert) sowie die Möglichkeit einer verblindeten Beurteilung der Therapieergebnisse durch einen unabhängigen Arzt (zum Beispiel bei Röntgenaufnahmen) zu diskutieren.

- geeignete Berücksichtigung bekannter prognostischer Faktoren bei der Studiendurchführung (Stratifizierung) und Auswertung (Adjustierung), Angabe von Art und Ergebnis durchgeführter Literatur- und Datenbankrecherchen bzgl. bekannter prognostischer Faktoren.
- vollständige Nachbeobachtung, Dokumentation und Auswertung aller Patienten unabhängig vom tatsächlichen Therapieverlauf, soweit möglich auch nach Protokollabweichungen
- biometrische Auswertung anhand einer klinisch relevanten Zielgröße, Darstellung der Unterschiede dieser Zielgrößen zwischen den beiden Gruppen mit Angabe eines Konfidenzintervalls für diesen Unterschied, Interpretation der Konfidenzgrenzen unter dem Aspekt der klinischen Relevanz der Effekte
- Präsentation einer Auswertung aller Patienten in der durch die Randomisierung festgelegten Therapiegruppe, unabhängig vom tatsächlichen Verlauf der Therapiedurchführung und gegebenenfalls Protokollverletzungen ("as randomised", "intention-to-treat", "full analysis set"). Daneben können je nach Fragestellung zusätzliche Auswertungen notwendig sein, bei denen nur protokollgerecht behandelte Patienten in der jeweiligen Gruppe einbezogen werden ("per protocol"). Ausnahmen von dem Prinzip der primären Auswertung "as randomised" ergeben sich bei manchen Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung, zum Beispiel bei Auswertungen zur Beurteilung unerwünschter Ereignisse und bei Studien zum Äquivalenznachweis (siehe Hauptteil dieser Empfehlungen, Abschnitt 7).

In allen Studienformen ist eine adäquate statistische Auswertung, die eine Kontrolle bzw. Darstellung der Zufallsvariabilität des Ergebnisses (Konfidenzintervall) beinhaltet, sowie eine Planung der zur Erreichung einer vorgegebenen Genauigkeit (bei Therapiestudien: minimale klinisch relevante Differenz) notwendigen Fallzahl vorzusehen.

Bei klinischen Studien mit anderen als den vorstehend aufgeführten Zielsetzungen (zum Beispiel Studien zur Ätiologie, zu Risikofaktoren und andere) sind die vorstehend dargestellten Prinzipien in analoger Weise anzuwenden.

**Literatur:**

- BEGG, C. et al., 1996: Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials. The CONSORT-Statement, *JAMA* **276** (8), 637-639.
- BERGER, J., BERGMANN, K.E., GREISER, E., KEIL, U., LEHMACHER, W., SCHÄFER, H., SCHWARTZ, F.W., WICHMANN, H.E., 1988: Manual für die Planung und Durchführung epidemiologischer Studien auf dem Gebiet allergischer Krankheiten. *Allergologie* **11**, 479-492.
- Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, 1987: Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. 9.12.1987. Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987, 16167.
- CHALMERS, I., ALTMAN, D.G. (eds.), 1995: Systematic Reviews. BMJ Publishing Group, London.
- CPMP/ICH/135/95, 1996: Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Commission (CPMP) and International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Note for Guidance on Good Clinical Practice: Consolidated Guideline.
- CPMP/ICH/363/96E9, 1998: Note for Guidance on Statistical Principles in Clinical Trials.
- DFG, 1997, 1998: Empfehlungen der Kommission "Selbstkontrolle in der Wissenschaft".
- DUTINÉ, G., GENTH, E., FRANKE, M., LAASER, U., WICHMANN, E., RASPE, H.-H., ZINK, A., 1989: Fachliche Hinweise für die Abfassung von klinisch-epidemiologischen Studienprotokollen und Förderungsanträgen. Unveröffentlicht.
- Etikkommission Marburg, 1994, 1999: Ratgeber für Projektleiter, die der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung (Ethikkommission) des Fachbereichs Projekte vorlegen. Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität, Vorsitzender F. Heubel, ab 1998 G. Richter.
- JESDINSKY, H. J. unter der Mitarbeit von FINK, H., VAN DE LOO, J., OBERHOFFER, G., 1978: Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien. Schriftenreihe der GMDS (1). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- KÖBBERLING, J., TRAMPISCH, H.-J., WINDELER, J., 1989: Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Schriftenreihe der GMDS (10). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- KÖBBERLING, J., RICHTER, K., TRAMPISCH, H.J., WINDELER, J., 1991: Methodologie der medizinischen Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin.
- Medical Research Council, 1998: MRC Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials. MRC Clinical Trials Series.

POCOCK, S.J., 1983: Clinical Trials. A Practical Approach. John Wiley & Sons Ltd., Chicester.

SACKETT, D.L., RICHARDSON, W.S., ROSENBERG, W., HAYNES, R.B., 1997: Evidence-based Medicine. Churchill Livingstone, New York .

SIMON, R., ALTMAN, D.G., 1994: Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. Br J Cancer **69**, 979-985.

VICTOR, N., HOLLE, H., SCHÄFER, H., 1992: Gliederungsvorschlag für Studienprotokolle bei vergleichenden Therapiestudien. In: RASCH, D. et al. (Hrsg.): Verfahrensbibliothek - Versuchsplanung und Auswertung. Band II. Oldenbourg Verlag, München 1998, pp 655-662.

WICHMANN, H. E., LEHMACHER, W., unter der Mitarbeit von BERGER, J., BERGMANN, K. E., GREISER, E., KEIL, U., SCHÄFER, H., SCHWARTZ, F. W., 1991: Manual für die Planung und Durchführung epidemiologischer Studien. Schriftenreihe der GMDS (11). Schattauer Verlag, Stuttgart.

WINDELER, J., TRAMPISCH, H.J., DIETLEIN, G., ELZE, M., GÖRTELMAYER, R., HASFORD, J., HAUSCHKE, D., HERBOLD, M., HILGERS, R., LANGE, S. et al., 1995: Empfehlungen zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie **26** (4), 350-355.

Prof. Dr. H. Schäfer

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie  
der Philipps-Universität Marburg

Bunsenstraße 3

D - 35037 Marburg

Tel.: 06421 / 28 – 6207

Fax: 06421 / 28 – 8921

## Anhang 2

### **Formale Mustervorlage für eine Patienten/Probandeninformation bzw. – aufklärung**

1. Vollständige Adresse des Prüfarztes mit Telefonnummer (z.B. Briefkopf der Klinik oder des Instituts)
2. Titel der Studie
3. Anrede: Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr  
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient  
(die Anrede “Sehr geehrte/r Studeinteilnehmer/in” ist nicht korrekt)
4. Bitte um Teilnahme an der o.g. Studie
5. Erklärung der Studie (Sinn und Zweck der wissenschaftlichen Untersuchung) in allgemein verständlicher Sprache
6. Aufführung der am Probanden durchzuführenden Handlungen. Unter dieser Rubrik sollten alle Handlungen einzeln aufgeführt werden. Erwähnenswert sind hierbei unter anderem die Vorstellungstermine sowie die Anzahl derselben zur Durchführung der Studie, die Anzahl der einzelnen Handlungen (z.B. 3 malige Blutentnahme, 2 Gastroskopien o.ä.), die benötigte Menge an Blut (oder anderen Körperflüssigkeiten) exakt zu jedem Untersuchungszeitpunkt und die benötigte Gesamtmenge während der gesamten Studie, u.a.m.
7. Aufklärung über alle, auch seltene und unwahrscheinliche, Risiken der Handlungen an den Patienten/Probanden.
8. Aufklärung über den Umgang mit den erhobenen Daten.
9. Angabe über eine abgeschlossene Versicherung mit Information über die Obliegenheiten des Patienten/Probanden.
10. Angabe folgender Information: “ Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne daß das Vertrauensverhältnis zu ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dieses nachteilige Folgen für Ihre weitere ärztliche Behandlung hat”.

**Anhang 3****Formale Mustervorlage einer Einwilligungserklärung****Titel der Studie**

Ich, (Name des Patienten/Probanden in Blockschrift).....  
bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patientenin-  
formation/aufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von  
Herrn/Frau Dr. med. .... zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen. Ich  
bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weiter-  
gabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, daß ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an  
dieser Studie widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungs-/Informationsblatts und der Einwilligungserklärung habe ich er-  
halten.

---

Ort, Datum, Stempel und  
Unterschrift des Arztes

---

Ort, Datum und Unterschrift des Patienten/Probanden

**Anhang 4****Zwischen- bzw. Abschlußbericht**

Prüfnummer (der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung):

Titel:

Projektleiter:

Veröffentlichung:

Zeitraum der Untersuchung (exakte Datenangabe):

Zahl der Versuchspersonen:

- |           |  |                |
|-----------|--|----------------|
| <b>1.</b> | <b>wurde die biometrisch ermittelte Rekrutierungszahl erreicht?</b>  | <b>ja/nein</b> |
| <b>2.</b> | <b>Wurde die Untersuchung abgebrochen oder geändert?</b><br>a) Falls ja, warum:  | <b>ja/nein</b> |
| <b>3.</b> | <b>Traten während der Untersuchung Komplikationen auf?</b><br>a) Falls ja, waren die Komplikationen zu erwarten?<br>Bitte Art und Anzahl der Komplikationen angeben. | <b>ja/nein</b> |
|           | b) Wurden diese an die zuständige Bundesbehörde (BfArM) gemeldet?  | <b>ja/nein</b> |
| <b>4.</b> | <b>Wurden Ansprüche geltend gemacht?</b>   | <b>ja/nein</b> |
| <b>5.</b> | <b>Wurde die Untersuchung von Probanden als belastend empfunden?</b><br>Falls ja, welche Klagen:   | <b>ja/nein</b> |
| <b>6.</b> | <b>Welche Schlußfolgerungen zieht der Untersucher aus seiner Arbeit?</b><br>Für die Planung neuer Untersuchungen:  |                |
| <b>7.</b> | <b>Sonstige Bemerkungen:</b>   |                |

... , den ...

(Unterschrift)