



## Abschlussbericht

# Herausforderungen deutscher Ethikkommissionen mit eingereichten Forschungsanträgen während der COVID-19 Pandemie – Ergebnisse einer orientierenden Abfrage

Alice Faust<sup>1,2</sup>, Anna Sierawska<sup>1,2</sup>, Katharina Krüger<sup>3</sup>, Anne Wisgalla<sup>3</sup>, Joerg Hasford<sup>3,4</sup>, Daniel Strech<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> QUEST Center, Berlin Institute of Health (BIH), Berlin

<sup>2</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

<sup>3</sup> Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., Berlin

<sup>4</sup> Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München, München

\*korrespondierender Autor: [daniel.strech@charite.de](mailto:daniel.strech@charite.de)

## Hintergrund

Im Dezember 2019 geriet, vermutlich durch einen Ausbruch in der Provinz Hubei, China, erstmalig das bisher unbekannte Coronavirus SARS-CoV-2 in den Fokus der Aufmerksamkeit, welches sich anschließend rapide global verbreitete. Am 11.03.2020 wurde die Infektionslage von der WHO als Pandemie eingestuft. Der plötzliche Ausbruch des neuartigen Virus stellt die internationale biomedizinische Forschungsgemeinschaft vor die verantwortungsvolle Aufgabe, ihre Anstrengungen nach besten wissenschaftlichen Standards auf die rasche Erforschung von Therapie-, Diagnostik- und Präventionsansätzen zu richten. Das Studienregister Clinicaltrials.gov verzeichnet 2.341 klinische Studien von denen 1.314 (56%) als interventionelle Studien (Trials) geführt werden (Stand 27.06.2020). In der EU sind 257 klinische Prüfungen zu Covid-19 in der EudraCT-Datenbank der EMA gelistet und das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) verzeichnet 110 Studien zu COVID-19 (Stand jeweils 27.06.2020).

Aber wie ist es um die Ethik dieser klinischen Forschung bestellt, die in kürzester Zeit geplant, gefördert, begutachtet, durchgeführt und publiziert wird? Die WHO veröffentlichte am 29.03.2020 das Dokument „Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D“ [1], das auf bereits existierende Empfehlungen für ethische Forschung in Pandemien verweist und wichtige Punkte kurz zusammenfasst. Die „Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic“ der Europäischen Kommission und der EMA geben einige spezifischere Empfehlungen unter anderem zum Thema Informierte Einwilligung [2]. In einem Beitrag im Science Magazin erläutern Alex London und Jonathan Kimmelman die Wichtigkeit der Einhaltung wissenschaftlicher Standards auch in Krisenzeiten und weisen auf ethisch relevante Risiken und Schadenpotenziale schlecht geplant und durchgeführter Forschung hin [3].

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, mit welchen Herausforderungen die Ethikkommissionen in der Begutachtung von COVID-19 Studien konkret konfrontiert sind und wie sie damit umgehen. Bislang liegt nur ein Bericht zur Arbeit von Ethikkommissionen in der Pandemie Situation vor, der die Situation an einem chinesischen Krankenhaus beschreibt[4]. Zhang et al. berichten in dieser Arbeit darüber, welche Typen von Modifikationen in 41 begutachteten Anträgen und Aufklärungsdokumenten notwendig waren.

Das Ziel der hier berichteten Studie war eine Status-quo Erhebung zum 21.04.2020 bei allen deutschen Ethikkommissionen zur Anzahl der beratenen COVID-19 Anträge und zu den wahrgenommenen Herausforderungen und praktizierten bzw. erwägten Lösungsansätzen.

Die Rückmeldungen zu Herausforderungen und Lösungen sollten, wenn möglich, die Informationsbasis bilden für die Entwicklung einer FAQ Liste mit praxisnahen Empfehlungen für Ethikkommissionen und Antragsteller. Hier sei vorausgegriffen, dass die Fragen und Rückmeldungen für diesen Zweck noch nicht ausreichend detailliert waren und es weiterer Klärung und Forschung in diesem Bereich bedarf. Die Durchführenden des Surveys haben zu diesen Zwecken einen Förderantrag beim BMBF eingereicht, der ein positives Votum erhalten hat. Voraussichtlich startet im Juli/August 2020 das Projekt „PRECOPE – Preparedness and Response for Ethical Challenges in Human Subject Research during COVID-19 and similar Pandemics“ mit einer Laufzeit bis Dezember 2021. Weitere Informationen zu PRECOPE sind im Diskussionsteil beschrieben.

Die Surveyergebnisse stellen aber bereits in der aktuellen Form eine umfangreiche Informationsbasis dar, um die verschiedenen Akteure im Bereich klinischer Forschung für die Herausforderungen der Ethikbegutachtung in einer Pandemiesituation und mögliche Lösungsansätze zu sensibilisieren. Weiterhin können mit Bezug auf die im folgenden dargestellten Ergebnisse die Bereiche identifiziert werden, die der intensiveren Bearbeitung benötigen, um spezifische Praxisempfehlungen zu entwickeln.

## Methoden

*Sampling:* Das Sample bildeten alle 52 nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommissionen die sich in Deutschland an der im Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktgesetz (MPG) vorgeschriebenen Bewertung klinischer Prüfungen beteiligen. Sie gehören alle zugleich dem Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen (AKEK) als Mitglieder an (Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern, der Universitäten und einiger Bundesländer).

*Fragebogen:* Um in einer möglichst wenig zeitaufwendigen ersten Abfrage ein orientierendes Bild vom „qualitativen Spektrum der Herausforderungen und korrespondierenden Lösungsansätze“ zu erhalten, wurde offen nach Herausforderungen und Lösungsansätzen im Zusammenhang mit der Beratung von COVID-Studien durch die jeweiligen Ethikkommissionen gefragt. Für weitere Details siehe den Originalfragebogen im Anhang.

Darüber hinaus wurde nach der Anzahl der bis zum 21.04.2020 beratenen interventionellen (nach Arzneimittelgesetz/AMG, Medizinproduktgesetz/MPG, Berufsrecht/Berufsordnung) und nicht-interventionellen Anträge gefragt. Abschließend bestand die Möglichkeit, weitere Anregungen zu Unterstützungsmöglichkeiten für Ethikkommissionen zu nennen.

*Survey Durchführung:* Der Survey wurde vom 21.04.2020 bis zum 30.04.2020 durchgeführt. Der Fragebogen wurde mit einem Anschreiben von der AKEK Geschäftsstelle als E-Mail versendet und die Antworten gingen an die AKEK Geschäftsstelle zurück. Die Fragebögen wurden ohne Information über die entsprechende Ethikkommission an die beteiligten Mitarbeitenden (AF, AS,DS) des QUEST Centers vom Berlin Institute of Health (BIH) zur Auswertung weitergeleitet.

*Auswertung:* Die Rückmeldungen wurden unabhängig von zwei Personen (AS, AF) anhand einer thematischen Textanalyse mit MaxQDA Version 2020 ausgewertet. Die in den Rückmeldungen

genannten Herausforderungen und Lösungsansätze wurden im Sinne einer deduktiven Kategorienanwendung sieben der acht forschungsethischen Prinzipien zugeordnet, die auch die Struktur des Buches „Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen“ [5] ausmachen. Die Zuordnung wurde anschließend besprochen und verglichen, wobei es nur geringfügige Diskrepanzen gab, die jeweils geklärt werden konnten. Anschließend wurden detailliertere Unterkategorien für die Herausforderungen entwickelt. Ebenfalls wurden Kategorien für die Lösungsansätze entwickelt, welche dann den Kategorien der Herausforderungen oder den ethischen Prinzipien direkt zugeordnet wurden. Wenn für einige der sieben forschungsethischen Prinzipien keine spezifischeren Herausforderungen in Unterkategorien beschrieben werden konnten, wurde auf eine entsprechende Strukturierung verzichtet. Mehrfachnennungen, unverständliche Antworten oder Antworten, die einen zu großen Interpretationsspielraum ermöglichten, wurden nicht in die qualitative Auswertung eingeschlossen.

Auf der Basis der Auswertungsergebnisse fanden Telefonkonferenzen zwischen dem AKEK (KK, AW, JH) und Mitarbeitenden des QUEST Centers statt, um zu klären, welche Schritte zur Unterstützung der Arbeit der Ethikkommissionen auf der Basis der Abfrageergebnisse angezeigt und evtl. in Zukunft durchführbar sind. Die Ergebnisse dieser Klärung werden in der Diskussion präsentiert.

## Ergebnisse

Es wurden 52 Ethikkommissionen angeschrieben, von denen sich 22 (42%) an dem Survey beteiligten. Nach Informationen der AKEK Geschäftsstelle haben diese 22 Ethikkommissionen zusammengenommen im Jahr 2017 50% der insgesamt 15.501 Ethikanträge und im Jahr 2018 53% der insgesamt 17.182 Ethikanträge in Deutschland beraten.

Die 22 EKs berichteten, dass sie bis zum 21.04.2020, insgesamt 441 Ethikanträge zu COVID-19 beraten haben. Dabei handelte es sich um 229 Anträge für interventionelle COVID-19 Studien, davon 42 im Bereich AMG, eine im Bereich MPG und 187, die in die Kategorie Berufsrecht fielen. Dazu kamen 212 Anträge zu nicht-interventionellen Studien.

Tabelle 1 beschreibt in Stichpunkten die qualitativen Ergebnisse der thematischen Textanalyse zu Herausforderungen und Lösungsvorschlägen. Im Folgenden werden ausgewählte Themen für sieben der acht forschungsethischen Prinzipien narrativ erläutert, die häufiger adressiert wurden oder zu denen besonders unterschiedliche Angaben gemacht wurden. Dem Prinzip Gemeinschaftliche Teilhabe konnten keine Herausforderungen oder Lösungsansätze zugeordnet werden.

Im Kontext „**Wissenschaftliche Validität**“ wurde ein Mangel an bewertungsesentiellen Informationen beklagt und eine mangelhafte Statistik und Studienplanung moniert, öfters auch das teilweise Fehlen einer klaren Rationale z.B. bei „Repurposing Studien“. Es wurde thematisiert, dass an den Anträgen sichtbar werde, dass die Antragsstellenden unter Zeitdruck stünden und sich dies teilweise negativ auf die methodische Qualität der Anträge auswirke. Die genannten Lösungsansätze für den Informationsmangel waren divers und zum Teil gegensätzlich, die Vorschläge reichten von der Tolerierung einer pragmatischen Abschätzung der eingereichten Unterlagen, bis hin zum Abhalten zusätzlicher Sitzungen für die Beratung. Um einen effektiveren Beratungsprozess durchführen zu können und den Antragsstellenden eine bessere Studienplanung zu ermöglichen, gab es ebenfalls mehrere Vorschläge, beispielsweise wurde die zwingende biometrische Beratung vor Abgabe des Antrags empfohlen.

Beim Thema „**Informierte Einwilligung**“ wurde insbesondere die Vulnerabilität der Patientinnen und Patienten, die einen schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung durchmachen und intensivmedizinisch behandelt werden müssen, als Herausforderung betont. Wesentlich schien hier

erstens das Problem des Einschlusses von nicht oder eingeschränkt Einwilligungsfähigen in die Forschung und die Unsicherheit oder Unvorbereitetheit mit alternativen bzw. modifizierten Einwilligungsformaten. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Frage, welche Gruppen von COVID-19 Patienten nach welchen Kriterien als nicht oder eingeschränkt einwilligungsfähig einzustufen seien. Das dritte größere genannte Problem entstehe durch die Isolationsmaßnahmen, die den direkten Kontakt mit betreuenden/vertretenden Personen erschweren. Als Lösungsvorschläge für den Studieneinschluss von Nicht-Einwilligungsfähigen wurden stellvertretende und/oder nachträgliche Einwilligungen genannt. Es wurde einerseits auf die Wichtigkeit einer schriftlichen Einwilligung verwiesen, andererseits wurde die Möglichkeit einer telefonischen Einwilligung und die Nutzung von Fotos der erteilten schriftlichen Einwilligung in Isolationssituationen erwähnt.

Dem Bereich **„Sozialer Wert“** ordneten wir als Herausforderung die Durchführung mehrerer dezentral koordinierter, thematisch unzureichend abgegrenzter Studien in einem Klinikum sowie einen allgemeinen Mangel an klaren Zielvorhaben in der Planung von Registerprojekten zu. Als Lösungsansätze wurden die Koordinierung der Studien auf Universitätsebene oder auf nationaler Ebene angegeben. Zudem wurde teilweise eine Abwägung der Dringlichkeit der Forschungsvorhaben angeregt.

Eine weitere von vielen Ethikkommissionen als relevant eingestufte Herausforderung die dem Prinzip der **„Unabhängigen Begutachtung“** zugeordnet wurde, ist der Zeitdruck bei der Bearbeitung der COVID-19 Anträge. Durch den Zeitmangel sei es schwer, stets eine hohe Qualität der Beratung/Prüfung zu gewährleisten. Zu dem von der Gesellschaft erwarteten äußerst zügigem Abarbeiten der Anträge käme die zum Teil starke Anspruchshaltung der Antragsstellenden an eine schnelle Prüfung. Erschwerend kämen logistische Probleme wie Arbeit aus dem Homeoffice hinzu. Als Lösungen wurden u.a. außerordentliche Sitzungen, eine Priorisierung der Anträge und die Nutzung von Onlinediensten für die Kommunikation innerhalb der Ethikkommission und mit Antragsstellenden vorgeschlagen. Zum Teil gab es verschiedene Lösungsvorschläge, abhängig davon ob es sich um eine federführende Beratung oder nicht handelte.

Das Prinzip der **„fairen Auswahl von Studienteilnehmenden“** kann u.a. durch die folgenden Gegebenheiten gefährdet werden: es soll hauptsächlich Klinikpersonal eingeschlossen werden oder es bestehen Unklarheiten bei der lokalen Zuweisung von Patientinnen und Patienten, wenn es nur sehr wenig Infizierte und gleichzeitig mehrere Studien an einer Prüfstelle gibt. Als Lösungsvorschlag um den Schutz von Abhängigen, in diesem Falle Krankenhauspersonal, zu gewährleisten, wurden Stellungnahmen der Antragsstellenden „zum sorgsamem Umgang mit besonders gefährdetem Klinikpersonal“ vorgeschlagen.

Eine **„vorteilhafte Risiko-Nutzen Abwägung“** sei bei dem derzeitigen Wissensstand bezüglich eines heterogenen und sich schnell verändernden Krankheitsbildes schwierig zu bewerten. Die Probleme ergäben sich insbesondere bei Interventionsstudien. Vor allem der Nutzen für die betreffenden Patientinnen und Patienten sei schwer einschätzbar. Auch die Häufigkeit an Blutentnahmen sei zum Teil unzureichend begründet. Eine Lösung hierfür könne eine Überprüfung sein, ob nicht Restblutmengen aus der Routine verwendet werden könnten. Für das Problem der schwierigen Nutzenbewertung wurden keine Lösungsansätze genannt.

Schließlich habe es diverse Herausforderungen mit dem Datenmanagement und Datenschutz bezüglich sensibler Informationen der Studienteilnehmenden gegeben, was wir dem Prinzip **„Respekt gegenüber den Studienteilnehmenden“** zuordneten. Als Lösungsvorschläge wurden eine Anonymisierung oder wenn möglich Pseudonymisierung der Daten und eine Eingrenzung der Verwendung der Daten auf COVID-19 spezifische Forschungsvorhaben vorgeschlagen.

## Diskussion

In einem nationalen Survey unter allen 52 deutschen medizinischen Ethikkommissionen vom 21. bis 30.4.2020 wurden die Anzahl beratener COVID-19 Studienanträge quantitativ und die damit verbundenen Herausforderungen und Lösungsansätze qualitativ erfasst. Die 22 Ethikkommissionen, die sich an dem Survey beteiligt haben, berichteten über insgesamt 441 beratende COVID-19 Studienanträge (229 interventionell, 212 nicht-interventionell). Die Rückmeldungen zu Herausforderungen und Lösungsansätzen konnten sieben forschungsethischen Leitprinzipien zugeordnet werden.

Im Folgenden ergänzen wir die oben deskriptiv dargestellten Surveyergebnisse um eine weitergehende Interpretation und um Informationen zu zwischenzeitlich gestarteten Initiativen, welche in den kommenden Monaten einige der Herausforderungen direkt adressieren sollen.

Kurz nach Versendung des Surveys wurde vom BMBF das Nationale Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin (NFN) gefördert, welches unter der Leitung der Charité – Universitätsmedizin Berlin verschiedene Ansätze für eine verbesserte Koordinierung der nationalen Forschung zu COVID-19 erarbeitet [6]. Die **wissenschaftliche Validität** könnte u.a. gestärkt werden durch standardisierte Kerndatensets für COVID-19 Projekte, eine nationale Datenbank und Maßnahmen zur Koordinierung und zur Schaffung von Qualitätsstandards in der medizinischen Forschung zu COVID-19.

Zum Thema **Einwilligung** bei Nicht- oder eingeschränkt Einwilligungsfähigen bestehen im Kontext der Notfall- und Intensivmedizin bereits diverse Vorerfahrungen [7-9]. Allerdings entstehen durch die hohe Ansteckungsgefahr und andere Spezifika des Sars-Cov-2 Virus, die beispielsweise mit rigorosen Isolationsmaßnahmen bekämpft werden, weitere erschwerende Herausforderungen für den Einwilligungsprozess. Um dieses Thema möglichst praxisrelevant zu bearbeiten, arbeiten die Autorinnen und Autoren dieser Studie an einer Zusammenstellung von Empfehlungen zum Thema Einwilligung bei nicht bzw. eingeschränkt Einwilligungsfähigen mit dem Fokus auf isolierte Patientinnen und Patienten und auf Infektionsschutzmaßnahmen. Beispielsweise sollen konkrete Empfehlungen zum Thema nachträgliche Einwilligung („deferred consent“) oder zum Monitoring von Consent Prozessen („consent monitor“) erarbeitet werden [10, 11].

Mit Bezug auf den **sozialen Wert** von Studien und insbesondere für die Frage nach einer Priorisierung akuter Forschungsanliegen bestehen wenig Vorerfahrungen. Die Priorisierung von Forschungsvorhaben wird i.d.R. langfristig gedacht und ist fokussiert auf die Priorisierung von Förderbereichen [12]. Für eine kurzfristige Priorisierung könnte man sich möglicherweise auf ethisch relevante, konsensfähige Priorisierungskriterien einigen wie „klinische Relevanz“ und „ausreichend hohe Erfolgswahrscheinlichkeit“. Während die „prinzipielle“ klinische Relevanz für verschiedene Therapieansätze für eine bestimmte Erkrankung noch einigermaßen gut zu objektivieren ist, bestehen sehr hohe Herausforderungen bei der Klärung der Erfolgswahrscheinlichkeit. Die Erfolgsrate früher klinischer Forschung ist generell sehr niedrig [13] und bislang fehlen robuste Konzepte zur Identifizierung von Studienvorhaben mit besonders hoher Erfolgswahrscheinlichkeit. Allerdings ermöglicht die strikte Anwendung allgemein anerkannter methodischer Qualitätskriterien wie Vorhandensein einer aktuellen Übersicht über den Stand des Wissens, einer möglichst randomisierten Vergleichsgruppe und einer adäquaten Fallschätzung schon eine frühzeitige Erkennung geringer Erfolgsaussichten.

Der hier berichtete orientierende Survey hat verschiedene Limitationen. Erstens fokussierten viele Antworten auf die Bereiche **Wissenschaftliche Validität** und **Informierte Einwilligung**, was damit zu tun haben kann, dass im Fragebogen explizit nach Herausforderungen und Lösungen zu a) Statistik/Studienqualität und b) Einwilligung und dazu ergänzend nach weiteren Herausforderungen gefragt wurde. Es ist möglich, dass der Fokus somit durch uns teilweise vorgegeben wurde. Allerdings

zeigt das breite Spektrum weiterer genannter Herausforderungen, dass viele Ethikkommissionen den Fokus wie erhofft erweitert haben. Zweitens, erhielten wir eine Antwortrate von 42%. Es ist möglich, dass vor allem die Ethikkommissionen antworteten, bei denen auch besondere Herausforderungen im Zusammenhang mit COVID-19 Studien aufgetreten sind. Wie oben bereits beschrieben, kann unser Survey keine Aussage über die Häufigkeit der beschriebenen Herausforderungen treffen. Die Angaben zur Anzahl der bearbeiteten Anträge konnten von uns nicht überprüft werden.

International erscheinen gegenwärtig viele Beiträge, die COVID-19 spezifische forschungsethische Herausforderungen behandeln, wie z.B. den Umgang mit „Provokationstudien/Challenge Studies“ [14] oder faire Rekrutierung bei COVID-19 Studien mit hohem Teilnahmeinteresse [15]. Auf der Basis der hier berichteten Ergebnisse eines orientierenden Surveys unter Ethikkommissionen in Kombination mit der aktuellen Literatur zur Forschungsethik im Kontext der COVID-19 Pandemie sollten in nächsten Schritten praxis-orientierte Empfehlungen erarbeitet werden, um Antragstellende, Ethikkommissionen und weitere Akteure im Kontext der biomedizinischer Forschung in ihren aktuellen ethischen Herausforderungen bestmöglich zu unterstützen („Pandemie-Response“) und für zukünftige Pandemiesituationen vorzubereiten („Pandemie-Preparedness“). Das im August 2020 startende, BMBF-geförderte Projekt „PRECOPE - Preparedness and Response for Ethical Challenges in Human Subject Research during COVID-19 and similar Pandemics“ (Leitung: Daniel Strech, Berlin; <https://www.bihealth.org/de/forschung/quest-center/projekte/translazionale-bioethik/precope/>) adressiert diese Aufgaben. Zum einen wird die in dem hier berichteten Survey dargestellte Übersicht zu aktuellen ethischen Herausforderungen bei der Forschung zu COVID-19 anhand von Literaturübersichten und Stakeholder-Interviews ergänzt und vertieft. Aufbauend auf diesen Informationen werden praxis-orientierte Empfehlungen zu besonders drängenden/relevanten ethischen Herausforderungen erarbeitet. Bei der Auswahl dieser Herausforderungen werden wiederum die relevanten Interessengruppen einbezogen. In den Entwicklungsprozess werden externe Experten einbezogen. Die PRECOPE Arbeitsgruppe wird dabei eng mit dem AKEK zusammenarbeiten.

## Referenzen

1. WHO, *Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D*; <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/liverecovery-save-of-ethical-standards-for-research-during-public-health-emergencies.pdf>. 2020.
2. European Commission, *Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic. Version 3 28/04/2020*, [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf). 2020.
3. London, A.J. and J. Kimmelman, *Against pandemic research exceptionalism*. *Science*, 2020. **368**(6490): p. 476-477.
4. Zhang, H., et al., *Ethics Committee Reviews of Applications for Research Studies at 1 Hospital in China During the 2019 Novel Coronavirus Epidemic*. *Jama*, 2020. **323**(18): p. 1844-6.
5. Raspe, H., et al., *Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen*. Vol. 2. 2012, Berlin: Deutscher Ärzteverlag.
6. Nationale Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin (NFN), <https://www.bmbf.de/de/faq-zum-nationalen-forschungsnetzwerk-der-universitaetsmedizin-11570.html>.
7. Berg, R.M., K. Moller, and P.J. Rossel, *An ethical analysis of proxy and waiver of consent in critical care research*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013. **57**(4): p. 408-16.
8. Silverman, H., *Protecting vulnerable research subjects in critical care trials: enhancing the informed consent process and recommendations for safeguards*. *Ann Intensive Care*, 2011. **1**(1): p. 8.

9. Schweickert, W. and J. Hall, *Informed consent in the intensive care unit: ensuring understanding in a complex environment*. *Curr Opin Crit Care*, 2005. **11**(6): p. 624-8.
10. Wendler, D. and K. Prasad, *Core safeguards for clinical research with adults who are unable to consent*. *Ann Intern Med*, 2001. **135**(7): p. 514-23.
11. Jansen, T.C., E.J. Kompanje, and J. Bakker, *Deferred proxy consent in emergency critical care research: ethically valid and practically feasible*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(1 Suppl): p. S65-8.
12. Viergever, R.F., et al., *A checklist for health research priority setting: nine common themes of good practice*. *Health Res Policy Syst*, 2010. **8**: p. 36.
13. Hay, M., et al., *Clinical development success rates for investigational drugs*. *Nat Biotechnol*, 2014. **32**(1): p. 40-51.
14. Shah, S.K., et al., *Ethics of controlled human infection to address COVID-19*. *Science*, 2020. **368**(6493): p. 832-834.
15. Iyer, A., S. Hendriks, and A. Rid, *Advantages of Using Lotteries to Select Participants for High-Demand Covid-19 Treatment Trials*. *Ethics&Human Research*, 2020.

## Tabellen

Tabelle 1: Qualitatives Spektrum von Herausforderungen und korrespondierenden Lösungsansätzen in der Beratung von COVID-19 Anträgen durch Ethikkommissionen

Ethische Prinzipien	Herausforderungen	Lösungsvorschläge
Sozialer Wert (social value)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb eines Klinikums werden mehrere COVID-19 Studien unkoordiniert durchgeführt und der EK vorgelegt.</li> <li>• Es gibt eine Vielzahl kleiner Studien, die sich thematisch teilweise überlappen und die nicht selten schlecht strukturiert sind.</li> <li>• Mangel an konkretem Zielvorhaben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Koordinierung</b> der Vielzahl der Studien auf Dekanatebene</li> <li>• <b>Abwägung der Dringlichkeit</b> von Studien in der jetzigen Pandemiesituation. Teilweise auch Projekte, die retrospektiv und besser geplant durchgeführt werden könnten. Genauere Prüfung des zu erwartenden Erkenntnisgewinns.</li> </ul>
Wissenschaftliche Validität (scientific validity)	<p><u>Schlechte Informationslage der Ethikkommissionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knappe bzw. unvollständige Antragsdokumente bzw. Studienprotokolle</li> <li>• keine Biometrie</li> <li>• keine Offenlegung der Finanzierung</li> <li>• keine ausführliche Beschreibung des Datenmanagements bzw. des Einwilligungsprozesses (bei nicht-AMG/MPG Studien)</li> <li>• Bei noch unsicherem Wissen bzgl. Verlauf der Erkrankung sind valide Endpunkte noch schwierig zu bewerten und können deshalb nur unzureichend für Fallzahlberechnungen „einkalkuliert“ werden.</li> </ul>	<p><u>Bessere Informationslage</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachforderungen von Expertenrat (z.B.) Biometrie angeregt. Zusätzliche Sitzungen zur ausführlichen Beratung der Anträge.</li> <li>• Unterteilung der Studien in eine Hauptstudie mit der Möglichkeit der Einreichung von (ethisch problematischeren) Substudien über Amendments</li> <li>• Sofern die wesentlichen Aspekte aus den Unterlagen ersichtlichen waren und keine grundsätzlichen Bedenken bestanden, wurde ein zustimmendes Votum mit Hinweisen erteilt, in dem mitgeteilt wurde, welche Aspekte im Studienprotokoll noch zu ergänzen sind.</li> </ul>

	<p><u>Schlechte, provisorische Studienplanung/ Mangel an klaren Zielvorgaben/ mangelhafte Statistik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienplan hat Charakter einer groben Skizze</li> <li>• klare Rationale fehlt</li> <li>• Fehlende Dokumentation zur Identifizierung unabhängiger Einflussfaktoren auf den Studienausgang</li> <li>• Zu geringe Anzahl an Studienteilnehmer*innen eingeplant</li> <li>• Falsches Studiendesign für Wirksamkeitsnachweis gewählt</li> <li>• Befragungen/ Register schlecht durchdacht und ausgearbeitet</li> <li>• unklare Studienlänge (Patient*innen sollen eingeschlossen werden, solange die Pandemie anhält)</li> <li>• Überarbeitungen zu primären und sekundären Endpunkten oftmals erforderlich</li> <li>• individueller Heilversuch geplant</li> <li>• Statistische Beratung im Voraus selten möglich</li> <li>• Interventionelle Studien: Fallzahlplanung oft unzulänglich (z.B. am Anfang nur kleine Einschlusszahlen, die dann laufend erhöht werden)</li> <li>• Die Antragsstellenden wissen teilweise nicht nach welchen Guidelines sie sich richten sollen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pragmatische Abschätzung toleriert bei ohnehin vorgesehener Zwischenauswertung</li> </ul> <p><u>Verbesserung der Studienplanung und des Beratungsprozesses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstellung der Dokumente mit Hilfe Koordinierungszentren für Klinische Studien</li> <li>• Telefonische Beratung und Hilfestellungen zur Vervollständigung</li> <li>• In der Primärberatung: Fokus auf wissenschaftliche Aspekte bleibt, Reduktion der Prüfung von Formalia</li> <li>• Einbinden eines Statistikers, Aufstellen eines Analyseplans und Benennung klarer Zielvorgaben</li> <li>• Statistiker in der EK gibt Hinweise und/oder ermöglicht Beratung</li> <li>• Zusätzlich: Kontakt des Vorsitzenden zu LKP/Sponsor/Studienleiter zur schnellen Klärung von Fragen/Problemen</li> <li>• Hilfestellung bei der Antragstellung anbieten</li> <li>• Kontakt zu Biometriker*in vor Votierung empfohlen</li> <li>• Bei zu wenigen Patient*innen: auf multizentrische Studien mit ausreichend vielen Patient*innen bestehen</li> </ul>
<p>Informierte Einwilligung (informed consent)</p>	<p><u>Problem der Einwilligung bei Nicht-Einwilligungsfähigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompletter Verzicht auf eine informierte Einwilligung der Patienten in die Studienteilnahme mit der Begründung, die im Fokus der Studie stehenden Intensivpatienten seien weitgehend einwilligungsunfähig, so dass § 9 Abs. 2 DSGVO greife</li> <li>• Wie können Patient*innen in reine Forschungsstudien eingeschlossen werden, wenn kein*e Vertreter*in bestellt oder erreichbar ist?</li> <li>• mündliche Einwilligungen</li> <li>• Berücksichtigung, dass auch Patient*innen, die nicht intubiert sind, nicht einwilligungsfähig sein</li> </ul>	<p><u>Alternative Formen der Einwilligung bei Nicht-Einwilligungsfähigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kritik der EK, dass bei Durchführung der Studie ohne Einholen einer informierten Einwilligung schutzwürdige Interessen vulnerabler Patientengruppen missachtet werden könnten. Es konnte im speziellen Fall der Studie nicht davon ausgegangen werden, dass für die Studienteilnahme ausschließlich nicht einwilligungsfähige Teilnehmer rekrutiert werden somit muss eine informierte Einwilligung implementiert werden, die zumindest einwilligungsfähigen Patienten oder – falls vorhanden –</li> </ul>



	<p>können auf Grund der Schwere der Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Einwilligung für Probeentnahmen</li><li>• Einholen der Einwilligung wird auf Telefonkontakt umgestellt, die Dokumentation und Verifizierbarkeit aber nicht beschrieben</li><li>• Einwilligung durch Betreuer ist ein Problem, wenn diese nicht ins Krankenhaus kommen dürfen</li><li>• Eingeschränkte Möglichkeit der Befragung/Aufklärung Angehöriger</li></ul> <p><u>Formale Probleme mit der Einwilligung</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mangelnde Laienverständlichkeit, unklare Formulierungen, mangelnde Aufklärung über den Datenschutz</li><li>• Patienteninformationen teilweise dürftig/ nicht vorhanden</li><li>• In der Sekundärberatung: zu viele AMG+MPG-Amendments, um hier eine inhaltliche Prüfung zu gewährleisten (Bei</li></ul>	<p>dem gesetzlichen Vertreter vorgelegt wird. Einwilligungsunfähigen Patienten können die Unterlagen ggf. nach Erlangung der Einwilligungsfähigkeit vorgelegt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• generell: Einwilligung durch gesetzliche*n Vertreter*in</li><li>• Einwilligung nach Wiedererlangen der Einwilligungsfähigkeit</li><li>• Schriftliche Einwilligungen gefordert. Nachreichen der Unterschriften per Post bzw. Fax., Einholen der Unterschrift des Betreuers und Kontrolle der Betreuungsvollmacht.</li><li>• Prozess zum Einschluss nicht einwilligungsfähiger Patienten im Studienprotokoll näher beschreiben</li><li>• Wenn es sich um eine reine Datenerhebung handelt, bei der ausschließlich Daten aus der klinischen Routine erfasst und wiss. ausgewertet werden sollen, besteht kein Zeitdruck. In dem Fall kann abgewartet werden, bis der Patient entweder wieder einwilligungsfähig ist oder ein gesetzlicher Betreuer eingerichtet ist, der die Einwilligung erteilen kann. Die Daten können dann retrospektiv erfasst werden, sobald die Einwilligung vorliegt. Sollte der Patient zwischenzeitlich versterben, können die Daten in anonymer Form erfasst werden.</li><li>• Mutmaßlicher Wille durch Angehörige bei Verstorbenen: Auflage, dass Proben anonymisiert werden und keine identifizierende Forschung (Ganz- oder Teilgenom-Sequenzierungen) durchgeführt wird</li><li>• Remote Lösungen über Telefon mit unabhängigen Zeugen bei Studienärztin/beim Studienarzt, Foto der Unterschrift inklusive Ausweisdokument und anschließender Zusendung der Einwilligungsdokumente</li><li>• Konsiliararztverfahren bei AMG mit zumindest potentielltem Eigennutzen, mutmaßlicher Wille bei Registern.</li></ul>
--	---	--

	<p>Ersteinreichungen: Fokus auf die Prüfstellen-/ Prüferqualifikation)</p>	<p><u>Formale Verbesserung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laienverständlichkeit verbessern, Aufklärung und Einwilligung zum Datenschutz an die gesetzlichen Vorgaben anpassen (EK gibt zu allen Punkten klare Hilfestellungen/ Hinweise).</li> <li>• Über Einzelhinweise der EK hinaus, wird Sponsor/Antragsteller auf europäische und nationale Empfehlungen verwiesen</li> <li>• Nachbearbeitung der Aufklärungsunterlagen erforderlich/Nachreichen nötig</li> <li>• Sammlung von Daten, Proben, Bildern, etc. in Krisensituationen ohne Einwilligung auf rechtl. sicherer Basis ermöglichen (z.B. Aufnahme in IfSG)</li> </ul>
<p>Respekt gegenüber den Studienteilnehmenden (respect for participants)</p>		<p><u>Verbessertes Datenmanagement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anonymisierte Datenweitergabe am Ende des in der Regel relativ kurzen Verlaufs der Erkrankung - Dies würde auch eine informierte Einwilligung verzichtbar machen.</li> <li>• Zu Biobanken: Einschränkung des Forschungsvorhabens auf COVID-19 und Infektionskrankheiten, außerdem Einwilligung zur Anonymisierung nach Ablauf der Studie / Verwendung zu nicht-spezifizierten Forschungsvorhaben</li> </ul>
<p>Unabhängige Begutachtung (independent review)</p>	<p><u>Zeitmangel/ Zeitdruck</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitberatung lokal zuständiger EK bei stark verkürzten Fristen („Bitte/Druck von BMG/ BfArM“) für COVID-19 AMG-Studien</li> <li>• Erwartungshaltung der Antragsstellenden an schnelle Rückmeldungen</li> <li>• erhöhte Arbeitsbelastung</li> <li>• sehr schnelle Beratung</li> <li>• Empfehlung von Prüferkursen (vermutlich für Studienärzt*innen; Anm. d. Verf.)</li> <li>• Abwägung wissenschaftliche Relevanz in Hinblick auf prioritäre Bearbeitung bei Notbesetzung (Primärberatung)</li> <li>• Unvollständige Unterlagen zur Prüfstellen-/ Prüferqualifikation</li> </ul>	<p><u>Besseres Zeitmanagement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückstellung von BO- Anträgen zu anderen Themen</li> <li>• nach mehrmaliger versuchter Kontakt- aufnahme mit lokal zuständiger EK Bewertung ohne deren Mitberatung</li> <li>• Beratung außerhalb der üblichen Fristen und Terminabläufe durch die Mitglieder in außerordentlichen Sitzungen, unter Beibehaltung der üblichen Beratungsinhalte und -qualität</li> <li>• Priorisieren so gut es geht</li> <li>• In Bezug auf die Prüferkurse: Abweichungen notwendig, da Präsenzkurse derzeit gar nicht möglich. Zumindest</li> </ul>

	<p>werden in Hinblick auf die Dringlichkeit bei AMG-Neuanträgen nicht nachgefordert. (Sekundärberatung)</p>	<p>vorübergehende Akzeptanz von Online-Kursen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es findet keine inhaltliche Prüfung bei AMG+MPG statt</li> <li>• Generell: Kommunikation mit den EK Mitgliedern und den Vorsitzenden über eine webbasierte Cloud statt regelmäßiger physischer Jour Fix</li> <li>• Kommunikation mit Antragstellern via Mail, kurzfristige Prüfung und Zeichnung durch Vorsitzenden möglich aufgrund webbasierter Cloud und Versand gescannter gezeichneter Bescheide</li> <li>• In der Primärberatung: Aktuell wissenschaftliche relevante Einreichungen werden ohne Verzug im erweiterten schriftlichen Umlaufverfahren (von Einreichung bis Bewertung 5 Werktage) von der EK beraten; Erweiterungen von laufenden Forschungsvorhaben werden regulär bearbeitet jedoch mit Fokus auf COVID-19</li> <li>• In der Sekundärberatung: Bei AMG/MPG Studien wird auf das Mitberatungsrecht weitestgehend verzichtet</li> <li>• In der Sekundärberatung: Nachforderungen werden in den Bescheid als aufschiebende Bedingung bzw. Voraussetzung formuliert</li> <li>• Müssen nicht-interventionelle klinische Studienvorhaben tatsächlich auch so „schnell“ durchlaufen wie interventionelle? Die meisten Fragen lassen sich auch noch etwas später angehen Eine Diskussion wäre angebracht...</li> </ul>
<p>Vorteilhafte Risiko-Nutzen-Bewertung (favorable risk-benefit analysis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Interventionsstudien z.T. schwierig, weil wenig Vordaten vorliegen bzw. sich die Situation ständig ändert und eine gewisse Extrapolation erforderlich ist</li> <li>• Das heterogene Krankheitsbild macht die Bewertung schwierig</li> <li>• Aufgrund des aktuell unzureichenden Wissens über den „natürlichen Verlauf“ der Erkrankung bei individuellen Patienten ist die Nutzenbewertung (i.S. des</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu den Blutentnahmen: Einwilligung zur Verwendung der Restblutmengen aus der Routine. (nach Wiedererlangen der Einwilligungsfähigkeit)</li> </ul>

Faire Auswahl der Studienteilnehmer*innen (fair participant selection)	Eigennutzens) sehr eingeschränkt möglich <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menge/ Häufigkeit an Blutentnahmen nicht überdacht</li> <li>• Nutzen auch bei geringem Risiko schwer erkennbar</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidemiologie: Ausschluss bestimmter Probanden</li> <li>• vor Ort nur sehr wenig Infizierte, dennoch bereits 5 klinische Prüfungen gemeldet; man fragt sich, nach welchen Kriterien eine Zuweisung zu der einen oder anderen Studie erfolgen mag</li> </ul> <p><u>Einschluss von Abhängigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gehäuft Studien ausschließlich mit Klinik- und Pflegepersonal</li> </ul>	<p><u>Schutz von Abhängigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungnahme zum sorgsamem Umgang mit besonders gefährdeten Berufsgruppen in dieser kritischen Situation</li> </ul>

## Anhang

- Anschreiben und Fragebogen