## Inhaltsverzeichnis

Vorwort
Klinische Forschungsagenda zu COVID-19 – die ersten zwei Jahre in Deutschland und darüber hinaus
Ethische und rechtliche Aspekte der informierten Einwilligung bei klinischen Studien im Pandemiekontext
Placebokontrolle in Covid-19-Studien: Eine verpasste Gelegenheit für internationale Leitlinien
Praxis der Covid-19-Forschung aus der Sicht des BfArM 71 Thomas SUDHOP
Covid-19 Human Challenge Studien – Ist es ethisch vertretbar Freiwillige zu Forschungszwecken mit COVID-19 zu infizieren? 79 Lisa TAMBORNINO, Dirk LANZERATH
How to develop an operational research ethics and integrity framework to improve overall pandemic preparedness – a proposal 95 Doris SCHROEDER, Emma LAW
Vertrauen in Wissenschaft und Forschung: Hohe Ansprüche in Krisenzeiten
Die Autorinnen und Autoren

#### Vorwort

#### Dirk Lanzerath, Sebastian Graf Kielmansegg

Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste COVID-19-Pandemie hat zu einer globalen Krise geführt, die nicht nur die Gesundheit vieler Menschen bedroht und Menschen das Leben gekostet, sondern weltweit auch schwerwiegende wirtschaftliche, kulturelle und psychologische Schäden verursacht hat. Die wirtschaftlichen Auswirkungen haben die verschiedenen Branchen unterschiedlich nachhaltig und hart getroffen. An den Unterbrechungen von Produktions- und Lieferketten haben dies viele Menschen unmittelbar spüren können. Die sozialen Folgen haben sich in vielerlei Facetten bemerkbar gemacht, von Schulschließungen, über den Ausfall von kulturellen Veranstaltungen bis hin zur Zunahme von häuslicher Gewalt aufgrund der Enge des Zusammenlebens in Zeiten des Lockdowns. Nicht nur eine Erkrankung an COVID-19, sondern auch Formen der Isolation oder wirtschaftliche Existenzängste haben manche Betroffene psychisch negativ beeinträchtigt. Die Krise hat daher auf einer breiten Basis zu vielerlei Herausforderungen für die Gesellschaft, aber auch für Wissenschaft und Forschung geführt.

Der Mangel an Informationen und die Verbreitung von falschen Informationen haben dazu beigetragen, dass die Bewältigung der Krise gerade im Gesundheitssystem für die Entscheidungsträger oft schwierig gewesen ist. Häufig haben vertrauenswürdige Quellen und zuverlässige Orientierungshilfen zur Krisenbewältigung gefehlt. Forschung hat auf vielen Ebenen dazu beigetragen, die Krise klüger und schneller zu bewältigen, wie etwa durch die Entwicklung von Impfstoffen oder durch Modellberechnungen zur Verbreitungswahrscheinlichkeit des Virus. Auch in der endemischen Phase nach der Pandemie spielt Forschung in der Aufarbeitung des Erlebten und Versäumten eine wichtige Rolle. Dennoch muss man auch kritische Fragen in Richtung Forschung richten. Denn viele Felder wurden nicht intensiv genug bearbeitet, für einige Bereiche haben Daten gefehlt oder sind falsch aufbereitet worden, es ist nicht immer klug interdisziplinär zusammengearbeitet worden, der Zeitdruck hat zu Verstößen gegen gute wissenschaftliche Praxis geführt. Vor diesem Hintergrund reflektiert der vorliegende Band, herausgegeben vom Arbeitskreis der medizinischen Ethikkommissionen der Bundesrepublik Deutschland (AKEK) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE), kritisch und interdisziplinär die Erfahrungen mit der medizinischen Forschung in der COVID-19 Krise.

Ausgehend von der Plattform COVID-evidence.org analysieren Julian Hirt, Perrine Janiaud und Lars G. Hemkens in ihrem Artikel die *COVID-19-Forschungsagenda für klinische Studien*, um einen Überblick über diese Forschungslandschaft mit einem Fokus auf Deutschland zu gewinnen. In ihrer Analyse wird deutlich, welche vielfältigen Forschungsanstrengungen in der Zeit der Pandemie unternommen worden sind und dass es möglich gewesen ist, traditionelle methodische Hürden zu überwinden und Ergebnisse von Studien auch unter außergewöhnlichen Bedingungen rascher anwendbar zu machen. Hieraus können auch Lehren dafür gezogen werden, wie das System der gesundheitsbezogenen Forschung insgesamt in nachhaltiger Weise effizienter gestaltet werden kann.

Die Begleitumstände der COVID-19-Pandemie haben dazu geführt, dass das Einholen einer notwendigen informierten Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Studie deutlich schwieriger gewesen ist. Insbesondere Zeitdruck, Isolation, Hygienebedingungen sowie Stress der Patientinnen und Patienten erschweren die üblichen Vorgehensweisen. Wenn die Prozesse für die *Einholung einer informierten Einwilligung* stark behindert sind, wirkt sich dies nicht nur auf die Selbstbestimmtheit der Entscheidung von Patientinnen und Patienten aus, sondern auch auf die Praxis und Effizienz der klinischen Forschung. Im Beitrag von Tobi-AS HERBST, SEBASTIAN GRAF KIELMANSEGG und DANIEL STRECH werden diese Umstände untersucht und es wird diskutiert, ob man unter solchen Beschränkungen, wie die einer Pandemie, Bedingungen, die informierte Einwilligung einzuholen, verbessern kann und ob sogar unter bestimmten Umständen eine einwilligungsunabhängige Forschung innerhalb bestimmter Kautelen ethisch und rechtlich möglich wäre, etwa wenn es sich nur um nicht-interventionelle Vorgänge der Datenverarbeitung handelt.

In der medizinischen Forschungsethik wird immer wieder darüber debattiert, ob und unter welchen Umständen *Placebokontrollen in klinischen Studien* auch dann zulässig sind, wenn eine Standardtherapie verfügbar ist. Diese Frage ist bei Covid-19-Impfstoffstudien in dem Moment dringlich geworden, als zugelassene Impfstoffe zur Verfügung gestanden haben. URBAN WIESING und HANS-JÖRG EHNI diskutieren in ihrem Beitrag, ob nicht die Erfahrung in der Pandemie ein guter Anlass sei, hierzu klarere internationale Richtlinien zu verfassen, weil die vorhandenen Regelungen für dieses Problem der klinischen Forschung unzureichend sind und sich u.U. auf Probanden nachteilig auswirken.

Aus Sicht des *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)* beschreibt THOMAS SUDHOP in seinem Beitrag wie durch rasche und unbürokratische Unterstützungsleistungen, vereinfachte wissenschaftliche Beratungsverfahren, Einführung eines "Rolling Reviews" und andere Maßnahmen den Herausfor-

#### Vorwort

derungen für die Forschung durch die Pandemie begegnet werden konnte. Aus dieser Erfahrung folgert der Autor, zukünftig die Rekrutierung von Versuchspersonen durch eine höhere Anzahl von Prüfzentren zu beschleunigen, unter der Voraussetzung, dass eine bessere nationale und europäische Vernetzung der Zentren untereinander erreicht wird. Zudem sei der Umgang mit negativen Studienergebnissen in einer Pandemie von großem Interesse, da sie helfen, nicht wirksame Methoden rascher zu identifizieren und als mögliche Standardbehandlung zu eliminieren.

Um die Entwicklung von Impfstoffen zu beschleunigen, sind in Großbritannien Freiwillige im Rahmen einer so genannten *Human Challenge Studie* intentional mit SARS-CoV-2 infiziert worden, mit dem Ziel rascher neue Erkenntnisse über COVID-19 und die Wechselwirkung mit Impfstoffen gewinnen zu können. Dieses Studiendesign wird auch aktuell für die Weiterentwicklung von COVID-19 Impfstoffen diskutiert. Die Abwägung von Risiken und Nutzen solcher Studien stellt gerade für Forschungsethikkommissionen eine besondere Herausforderung dar, insbesondere weil dieses Vorgehen gegen zentrale Standards der Forschungsethik verstößt, wenn ein gesunder Mensch intentional mit einem potenziell tödlichen Virus infiziert wird. Der Beitrag von LISA TAMBORNINO und DIRK LANZERATH beleuchtet den Nutzen und die Risiken von solchen COVID-19 Human Challenge Studien, insbesondere im Zusammenhang mit COVID-19 Impfstoffstudien und fasst zusammen, welche Kriterien Forschungsethikkommissionen grundsätzlich bei der ethischen Bewertung solcher Studienanträge berücksichtigen werden sollen.

Doris Schröder und Emma Law knüpfen mit ihrem Artikel an die politische Forderung an, schneller auf neu auftretende medizinische Bedrohungen wie eine Pandemie reagieren zu können. Solche Schnellreaktionssysteme, die im besten Fall zu einer beschleunigten Forschung und der Anwendung ihrer Ergebnisse führen sollen, sind jedoch mit erheblichen ethischen Herausforderungen konfrontiert. Um dies zu untersuchen hat sich ein internationales Konsortium zusammengefunden, um einen forschungsethischen Rahmen für Pandemieforschung zu entwickeln. Das Hauptziel des multidisziplinären, globalen "Prepared-Teams" ist die Entwicklung eines Ethik- und Integritätsrahmens für die rechtfertigbare Durchführung von Forschungsarbeiten während einer globalen Krise. Eine möglichst breit angelegte Konsultation der unterschiedlichen Betroffenen soll in diesem Rahmen dazu beitragen, zu definieren, was bei der Durchführung dringender Forschungsarbeiten während einer globalen Krise aus ethischer Sicht nicht akzeptiert oder vernachlässigt werden kann.

#### Dirk LANZERATH, Sebastian GRAF KIELMANSEGG

Der forschungsethische Artikel von DIRK LANZERATH reflektiert den Umgang von Forschenden mit den Prinzipien der guten wissenschaftlichen Praxis und den allgemeinen Grundsätze der Medizin- und Forschungsethik unter den besonderen Bedingungen des Drucks in der Krisenzeit. Denn in der Pandemie sind Stimmen mit der Forderung laut geworden, ethische Debatten erst nach der Pandemie zu führen, weil in der akuten Krise die Zeit für ethische Reflexionen nicht gegeben sei. Ethik und insbesondere Forschungsethik als Reflexion auf ein konkretes Forschungshandeln scheint in dieser Einstellung eher als ein "nice to have". Doch in Krisenzeiten ebenso wie in "normalen" Zeiten hängt eine valide Forschung, die zu brauchbaren Ergebnissen führen soll, von einem erkenntnistheoretisch und moralisch geleiteten Ethos ab, das stets reflektorisch überprüft werden muss, um neuen ungewöhnlichen Situationen gerecht zu werden. Will man ein solches *Ethos in der Krise g*enauer definieren und seine Einhaltung garantieren, dann ist es notwendig, die forschungsethischen Prinzipien auf ihre Praxis- und Krisentauglichkeit erneut zu überprüfen.

Die Herausgeber bedanken sich ausdrücklich bei den Mitgliedern des Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen (AKEK) für die Beiträge und Debatten zum Thema sowie Frau Leonie Haberkamp und Frau Dorothee Güth für die redaktionelle Betreuung und Bearbeitung der Beiträge.

# Klinische Forschungsagenda zu COVID-19 – die ersten zwei Jahre in Deutschland und darüber hinaus

Julian HIRT, Perrine JANIAUD, Lars G. HEMKENS

## **Zusammenfassung**<sup>1</sup>

Hintergrund: Wir haben die COVID-19-Forschungsagenda für klinische Studien von Anfang an über die Plattform COVID-evidence.org verfolgt. Jetzt, zwei Jahre nach Beginn der COVID-19-Pandemie, haben wir diese Forschungsagenda mit den neuesten Daten erneut untersuchen wollen, um einen Überblick über die gesamte Forschungslandschaft mit einem Fokus auf Deutschland zu geben.

Methoden: Wir haben die zuvor veröffentlichten Daten zur klinischen COVID-19-Forschungsagenda mit Stand vom 28. Februar 2022 untersucht und aktualisiert, mit einem Fokus auf randomisierte Studien. Wir nutzten die Plattform COVID-evidence.org einschließlich der Registereinträge von ClinicalTrials.gov und der WHO International Clinical Trials Registry Platform sowie Publikationen der Living Overview of Evidence Plattform für COVID-19 (L-OVE).

Ergebnisse: Zwei Jahre nach Ausbruch der Pandemie waren 4,673 Studien registriert. Die Mehrzahl der Studien war nach wie vor klein mit einem Median von 120 geplanten Teilnehmern (IQR 60–320). In den ersten 100 Tagen der Pandemie wurden die meisten Studien (50 %) in China registriert. Mehr als zwei Jahre später waren die USA (825 Studien; 18 %), Iran (619 Studien; 13 %), Indien (566 Studien; 12 %), China (353 Studien; 8 %) und Spanien (309 Studien; 7 %) die fünf Länder mit den meisten registrierten Studien (allein oder im Rahmen internationaler Kooperationen). Es wurde nur für 119 Studien ein Studienstandort in Deutschland berichtet (2,5 % der registrierten Studien). Von den 4,673 registrierten Studien hatten 15% (694 Studien) im Februar 2022 Ergebnisse veröffentlicht. Die klinische Forschungsagenda ist geprägt von Erfolgen, wie z. B. der sehr großen RECOVERY-Studie, die im Februar 2022 über 45000 Patienten

Dieses Manuskript ist eine deutsche Übersetzung des Zeitschriftenbeitrags Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022): *Clinical trial research agenda on COVID-19 – the first two years in Germany and beyond*, in: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, https://doi.org/10.1016/j.zefq.2022.08.003, Creative Commons Lizenz 4.0 International (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

eingeschlossen hatte und Evidenz zu 10 Behandlungen für COVID-19 lieferte, aber auch von Misserfolgen: In den letzten zwei Jahren wurden weltweit nur 57 randomisierte Studien zur Bewertung nicht-pharmazeutischer Maßnahmen (z. B. Interventionen mit Masken oder Lockdown Maßnahmen) zur Vorbeugung von COVID-19 registriert, und nur von 11 dieser Studien wurden Ergebnisse veröffentlicht, die Entscheidungen stützen können, die das Leben von Milliarden von Menschen weltweit beeinflussen.

Schlussfolgerungen: Die COVID-19-Agenda für die klinische Forschung hat die beeindruckenden Anstrengungen der Forschergemeinschaft, aber auch die Herausforderungen des klinischen Forschungssystems deutlich gemacht. Vor allem aber hat sie gezeigt, dass es möglich ist, traditionelle Hürden zu umgehen und Studien auch unter außergewöhnlichen Bedingungen nützlicher zu machen. Die Zeit, die Lehren daraus zu ziehen und sie anzuwenden, ist jetzt, und die Zeit, zu zeigen, wie wir das System verbessert haben, ist vor der nächsten Pandemie.

## Hintergrund

Nie zuvor hat die biomedizinische Forschung so viel Aufmerksamkeit erhalten wie bei der COVID-19-Pandemie. COVID-19 hat sich auf praktisch alle Wissenschaftsbereiche ausgewirkt und die Gesundheitswissenschaften in den ersten beiden Jahren der Pandemie weitgehend dominiert². Zunächst spielten Grundlagenforschung und präklinische Studien eine Schlüsselrolle, und das mit großem Erfolg: Schnell wuchs das Verständnis für das Virus, diagnostische Tests wurden etabliert, und die Entwicklung von Impfstoffen begann³. Der Schwerpunkt der biomedizinischen Forschung verlagerte sich dann auf die Bewertung von therapeutischen Maßnahmen.

Randomisierte klinische Studien zielen darauf ab, den Nutzen und Schaden von Gesundheitsmaßnahmen zu bewerten, was sie zu einem unverzichtbaren Instrument für optimale Entscheidungen über die Durchführung von Gesundheitsmaßnahmen macht und ihre wichtige Rolle in der klinischen Forschung und beim Pandemiemanagement unterstreicht. Dennoch ist die klinische Forschung oft nicht entscheidungsorientiert und patientenzentriert und daher nicht so nütz-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ioannidis, J. P. A., Bendavid, E., Salholz-Hillel, M., Boyack, K. W. & Baas, J. (2022): Massive covidization of research citations and the citation elite, in: medRxiv. https://doi.org/10.1101/20 22.01.24.22269775

Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B. & Prado, E. O. (2021): SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates, in: NPJ Vaccines, 6(1), 28. https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w

#### Klinische Forschungsagenda zu COVID-19

lich, wie sie sein sollte<sup>4</sup>. Die COVID-19-Agenda für klinische Forschung hat einige großartige Erfolgsgeschichten von sehr pragmatischen Plattformstudien wie der RECOVERY-Studie hervorgebracht, die die Speerspitze bei der Bereitstellung entscheidungsorientierter und patientenzentrierter Erkenntnisse war. Umgekehrt hat das globale klinische Forschungssystem völlig versagt, wenn es darum ging, Entscheidungen über nicht-pharmazeutische Maßnahmen zur Verhinderung von COVID-19 zu treffen (z. B. Tests und Isolationsmaßnahmen), obwohl diese eine noch nie dagewesene Auswirkung auf das soziale Leben hatten<sup>5</sup>.

Wir haben die COVID-19-Forschungsagenda für klinische Studien von Anfang an über die Plattform COVID-evidence.org<sup>6 7 8 9 10 11 12 13</sup> verfolgt, ähnlich wie andere Projekte<sup>14 15</sup>. Jetzt, mehr als zwei Jahre nach der COVID-19-Pandemie, haben wir diese Forschungsagenda mit den neuesten Daten erneut untersucht, um eine globale Perspektive auf die Forschungslandschaft zu bieten, den Beitrag Deutschlands zur Forschungsagenda hervorzuheben und uns auf ausgewählte

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Ioannidis, J. P. A. (2016): Why Most Clinical Research Is Not Useful, in: PLoS Medicine, 13(6), e1002049. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002049

Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022a): Randomised trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19 as of August 2021: a scoping review, in: BMJ Evidence-Based Medicine, Article in Press. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111825

Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022a): Randomised trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19 as of August 2021: a scoping review, in: BMJ Evidence-Based Medicine, Article in Press. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111825

Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022b): Why we urgently need a long-term research agenda on non-pharmaceutical interventions to guide policies and practices in the current and future public health emergencies, Blog entry written on: Randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a scoping review, (bmjebm-2021-111825). Zugriff am 25.04.2022. Verfügbar unter: https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2022/03/25/why-we-urgently-need-a-long-term-research-agenda-on-non-pharmaceutical-interventions-to-guide-policies-and-practices-in-the-current-and-future-public-health-emergencies/

Hirt, J., Janiaud, P., Düblin, P. & Hemkens, L. G. (2021): Randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. A living systematic overview on randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. Verfügbar unter: https://osf.io/fq9jh/

Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2021): Clinical trial research on COVID-19 in Germany – a systematic analysis [version 1; peer review: 1 approved], in: F1000Research, 10, 913. https://doi.org/10.12688/f1000research.55541.1

Hirt, J., Janiaud, P., Düblin, P. & Hemkens, L. G. (2022): A living overview of randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19. Vortrag, Online-Pre-Conference EbM-Kongress. Zugriff am 18.03.2022. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/359315032\_A\_living\_overview\_of\_randomized\_trials\_on\_non-pharmaceutical\_interventions\_for\_COVID-19

#### Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

Licht- und Schattenbereiche zu konzentrieren, die im Laufe der Zeit entstanden sind.

## Methoden und Datenquellen

Wir haben bereits veröffentlichte Daten zur klinischen COVID-19-Forschungsagenda in den ersten Tagen der Pandemie<sup>16</sup>, im ersten Jahr weltweit<sup>17</sup> und mit Schwerpunkt auf Deutschland<sup>18</sup> sowie zu nicht-pharmakologischen Interventionen (NPIs)<sup>19</sup> überprüft und aktualisiert, wobei der Schwerpunkt auf randomisier-

- Janiaud, P., Axfors, C., van't Hooft, J., Saccilotto, R., Agarwal, A., Appenzeller-Herzog, C., Contopoulos-Ioannidis, D. G., Danchev, V., Dirnagl, U., Ewald, H., Gartlehner, G., Goodman, S. N., Haber, N. A., Ioannidis, A. D., Ioannidis, J. P. A., Lythgoe, M. P., Ma, W., Macleod, M., Malički, M., Meerpohl, J. J., Min, Y., Moher, D., Nagavci, B., Naudet, F., Pauli-Magnus, C., O'Sullivan, J. W., Riedel, N., Roth, J. A., Sauermann, M., Schandelmaier, S., Schmitt, A. M., Speich, B., Williamson, P. R. & Hemkens, L. G. (2020): The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic the first 100 days [version 2; peer review: 2 approved], in: F1000Research, 9, 1193. https://doi.org/10.12688/f1000research.26707.2
- Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009
- Janiaud, P., Axfors, C., Saccilotto, R., Schmitt, A. M., Hirt, J. & Hemkens, L. G. (2021): COVID-evidence: a living database of trials on interventions for COVID-19. Zugriff am 02.11.2021. Verfügbar unter: https://osf.io/gehfx/
- 14 COVID-NMA... The COVID-NMA initiative. A living mapping and living systematic review of Covid-19 trials. Zugriff am 13.07.2022. Verfügbar unter: https://covid-nma.com/
- Salholz-Hillel, M., Grabitz, P., Pugh-Jones, M., Strech, D. & DeVito, N. J. (2021): Results Availability and Timeliness of Registered COVID-19 Clinical Trials: A Cross-Sectional Study. Preprint. https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255071
- Janiaud, P., Axfors, C., van't Hooft, J., Saccilotto, R., Agarwal, A., Appenzeller-Herzog, C., Contopoulos-Ioannidis, D. G., Danchev, V., Dirnagl, U., Ewald, H., Gartlehner, G., Goodman, S. N., Haber, N. A., Ioannidis, A. D., Ioannidis, J. P. A., Lythgoe, M. P., Ma, W., Macleod, M., Malički, M., Meerpohl, J. J., Min, Y., Moher, D., Nagavci, B., Naudet, F., Pauli-Magnus, C., O'Sullivan, J. W., Riedel, N., Roth, J. A., Sauermann, M., Schandelmaier, S., Schmitt, A. M., Speich, B., Williamson, P. R. & Hemkens, L. G. (2020): *The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic the first 100 days* [version 2; peer review: 2 approved], in: F1000Research, 9, 1193. https://doi.org/10.12688/f1000research.26707.2
- Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009
- Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2021): *Clinical trial research on COVID-19 in Germany a systematic analysis* [version 1; peer review: 1 approved], in: F1000Research, 10, 913. https://doi.org/10.12688/f1000research.55541.1
- Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022a): Randomised trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19 as of August 2021: a scoping review, in: BMJ Evidence-Based Me-

#### Klinische Forschungsagenda zu COVID-19

ten Studien lag. Um einen vollständigen Überblick über die gesamte COVID-19-Forschungsagenda der letzten zwei Jahre zu erhalten, haben wir die Plattform COVID-evidence.org (Stand: 28. Februar 2022)<sup>20 21 22</sup> genutzt. COVID-evidence ist eine lebende Datenbank, die Registereinträge und Veröffentlichungen von weltweit geplanten, laufenden und abgeschlossenen randomisierten klinischen Studien (RCTs) zu jeglichen Interventionen zur Behandlung oder Vorbeugung von SARS-CoV-2-Infektionen umfasst (für methodische Details siehe Protokoll<sup>23</sup>). Die Datenquellen von COVID-evidence.org sind internationale Studienregister (ClinicalTrials.gov; WHO International Clinical Trials Registry Platform) und die Living OVerview of Evidence-Plattform für COVID-19 (L-OVE), die sich als zuverlässige Alternative zur Suche in herkömmlichen Literaturdatenbanken erwiesen hat<sup>24</sup>.

## **Ergebnisse**

## Die ersten Tage

Es hat nicht lange gedauert, bis die ersten RCTs für COVID-19 geplant und registriert wurden. In den ersten 30 Tagen, nachdem das Länderbüro China der Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 31. Dezember 2019 über Fälle von Lungenentzündung unbekannter Ursache informiert wurde, wurden 11 RCTs registriert (alle in China). In den ersten 100 Tagen, bis zum 9. April 2020, wurden 516 RCTs geplant oder registriert<sup>25</sup>. Diese schlossen über 350,000 Teilnehmer weltweit ein. Die

dicine, Article in Press. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111825

COVID-evidence. (2022): COVID-evidence Database. Living overview on randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. Zugriff am 28.02.2022. Verfügbar unter: https://covid-evidence.org/database?page=npi

Hirt, J., Janiaud, P., Düblin, P. & Hemkens, L. G. (2021): Randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. A living systematic overview on randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. Verfügbar unter: https://osf.io/fq9jh/

Janiaud, P., Axfors, C., Saccilotto, R., Schmitt, A. M., Hirt, J. & Hemkens, L. G. (2021): COVID-evidence: a living database of trials on interventions for COVID-19. Zugriff am 02.11.2021. Verfügbar unter: https://osf.io/gehfx/

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Ibid

Pierre, O., Riveros, C., Charpy, S. & Boutron, I. (2022): Secondary electronic sources demonstrated very good sensitivity for identifying studies evaluating interventions for COVID-19, in: Journal of Clinical Epidemiology, 141(8), 46–53. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.09.022

Janiaud, P., Axfors, C., van't Hooft, J., Saccilotto, R., Agarwal, A., Appenzeller-Herzog, C., Contopoulos-Ioannidis, D. G., Danchev, V., Dirnagl, U., Ewald, H., Gartlehner, G., Goodman, S. N., Haber, N. A., Ioannidis, A. D., Ioannidis, J. P. A., Lythgoe, M. P., Ma, W., Macleod, M.,

ersten RCTs waren überwiegend klein (mediane Stichprobengröße 144; Interquartilsbereich [IQR] 70–334) und hatten einen bemerkenswerten Fokus auf einige sehr dominante Behandlungen in Kombination mit einem sehr breiten Spektrum an Interventionsarten.

Fast alle Studien untersuchten Behandlungen (89 %; 457 von 516), und die meisten waren pharmazeutischer Art (91 %; 468 von 516). Die beiden am häufigsten untersuchten pharmakologischen Klassen waren antivirale Medikamente (z. B. Lopinavir/Ritonavir) und Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin).

Erstaunlicherweise wurde in den ersten 100 Tagen ein einziges Medikament, Hydroxychloroquin, in fast 100 meist kleinen RCTs untersucht. Noch bemerkenswerter war, dass die meisten dieser kleinen Studien registriert wurden, obwohl zu diesem Zeitpunkt bereits eine geplante Mega-Studie mit über 5,000 Teilnehmern registriert worden war. Eine effiziente klinische Forschungsagenda hätte erfordert, dass die Forschungsressourcen nach der Registrierung einer Mega-Studie anderweitig eingesetzt worden wären. Bemerkenswert ist, dass nur 8 % (40 von 516) aller RCTs Grosssstudien mit mehr als 5,000 Teilnehmern waren, darunter die inzwischen sehr bekannten Studien REMAP-CAP<sup>26</sup> und RECOVERY<sup>27</sup>.

Diesem großen Interesse an einer einzigen Substanz stand ein geringes Interesse an der Untersuchung präventiver Maßnahmen gegenüber, obwohl diese in sehr unterschiedlicher Weise und Form eingesetzt werden und Milliarden von Menschen auf der ganzen Welt betreffen. Zu diesem Zeitpunkt waren nur 3 RCTs zu nicht-pharmakologischen Interventionen zur Prävention geplant, die auf die Untersuchung von Gesichtsmasken abzielten (NCT04296643, ChiCTR2000030317, NCT04337541).

Diese 516 Studien wurden in 38 Ländern allein oder im Rahmen internationaler Kooperationen durchgeführt, aber mehr als 70 % stammten aus China (50 %; n=257), den Vereinigten Staaten (10 %; n=53), Frankreich (5 %; n=29) oder Spanien (4 %; n=21) – nur 4 % waren internationale Kooperationen (n=21). Von allen 516 RCTs, die in den ersten 100 Tagen weltweit initiiert wurden, erwähnten nur

Malički, M., Meerpohl, J. J., Min, Y., Moher, D., Nagavci, B., Naudet, F., Pauli-Magnus, C., O'Sullivan, J. W., Riedel, N., Roth, J. A., Sauermann, M., Schandelmaier, S., Schmitt, A. M., Speich, B., Williamson, P. R. & Hemkens, L. G. (2020): *The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic – the first 100 days* [version 2; peer review: 2 approved], in: F1000Research, 9, 1193. https://doi.org/10.12688/f1000research.26707.2

REMAP-CAP. (2022): REMAP-CAP. A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia. Zugriff am 17.03.2021. Verfügbar unter: https://www.remapcap.org/

University of Oxford. (2022a): RECOVERY Trial. Zugriff am 17.03.2022. Verfügbar unter: https://www.recoverytrial.net/

12 einen deutschen Standort (2 %), von denen 6 nur in Deutschland (1 %) und 6 im Rahmen internationaler Kooperationen (1 %) durchgeführt wurden<sup>28</sup>.

#### Ein Jahr später

Während des ersten Jahres der Pandemie stieg die Zahl der Studien stetig an. Nach der anfänglichen Dominanz von Studien, die in Asien (vor allem in China) durchgeführt wurden, stieg die Zahl der im Rest der Welt registrierten Studien mit der Ausbreitung der Pandemie bis März 2020 rasch an. Bis zum 16. Februar 2021 waren weltweit 2,814 randomisierte Studien registriert. Die meisten von ihnen waren klein: nur 18 % planten die Rekrutierung von mehr als 500 Teilnehmern und nur 3 % von mehr als 5,000 Teilnehmern. Ein kleiner Anteil von 6 % der Studien, die mit Registereinträgen verknüpft waren, lieferte veröffentlichte Ergebnisse, die es ermöglichen, klinische Entscheidungen zeitnah zu treffen. Dies ist zwar nur ein geringer Anteil, stellt aber eine beachtliche absolute Zahl von 171 Studien dar, deren Ergebnisse bis zum 16. Februar 2021 veröffentlicht wurden<sup>29</sup>.

In Deutschland wurden im Jahr 2020 65 Studien zur Bewertung von Interventionen zur Behandlung oder Prävention von COVID-19 national und international registriert. Dies ergab eine aktuelle Analyse aller Studien, die eine Rekrutierung von Teilnehmern in Deutschland geplant hatten<sup>30</sup>. Dabei zeigte sich, dass die meisten dieser Studien in Zusammenarbeit mit Forschern aus anderen Ländern geplant wurden (59 %), von der Industrie finanziert wurden (54 %), Behandlungen untersuchten (86 %) und Krankenhauspatienten einschlossen (68 %). Insgesamt planten diese 65 Studien die Rekrutierung von 187,179 Teilnehmern weltweit, davon 20,696 in Deutschland; und die Studien waren so klein wie die überwiegende Mehrheit der Studien weltweit, mit einer durchschnittlichen Anzahl von 106 ge-

Janiaud, P., Axfors, C., van't Hooft, J., Saccilotto, R., Agarwal, A., Appenzeller-Herzog, C., Contopoulos-Ioannidis, D. G., Danchev, V., Dirnagl, U., Ewald, H., Gartlehner, G., Goodman, S. N., Haber, N. A., Ioannidis, A. D., Ioannidis, J. P. A., Lythgoe, M. P., Ma, W., Macleod, M., Malički, M., Meerpohl, J. J., Min, Y., Moher, D., Nagavci, B., Naudet, F., Pauli-Magnus, C., O'Sullivan, J. W., Riedel, N., Roth, J. A., Sauermann, M., Schandelmaier, S., Schmitt, A. M., Speich, B., Williamson, P. R. & Hemkens, L. G. (2020): *The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic – the first 100 days* [version 2; peer review: 2 approved], in: F1000Research, 9, 1193. https://doi.org/10.12688/f1000research.26707.2

Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009

Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2021): *Clinical trial research on COVID-19 in Germany – a systematic analysis* [version 1; peer review: 1 approved], in: F1000Research, 10, 913. https://doi.org/10.12688/f1000research.55541.1

planten Teilnehmern pro Studie (IQR 40 bis 345). Bis zum 21. Mai 2021 wurden die Ergebnisse von 17 Studien veröffentlicht. Eine Übersicht über die Rekrutierung aller 65 Studien aus Deutschland zeigte, dass dies eine klare Herausforderung war, da von den geplanten deutschen Teilnehmern schätzungsweise 13 % rekrutiert wurden (Median 15 pro Studie [IQR 0 bis 44]); und nur 3 Studien erreichten (fast) die angestrebte Stichprobengröße<sup>31</sup>. Wir haben uns diesen Teil der globalen Forschungslandschaft genauer angesehen, da dies angesichts der langjährigen Tradition der biomedizinischen Forschung in Deutschland<sup>32</sup>, der großen Pharmaindustrie, der Größe des Landes und seiner Wirtschaftskraft für viele überraschend war.

#### Nach zwei Jahren

Ein Jahr später, also zwei Jahre nach Beginn der Pandemie, lag die Zahl der klinischen Studien mit 4,673 registrierten Studien (Stand: 28. Februar 2022) mehr als 1.5-fach höher. Nach einem Höchststand der Registrierungen im April 2020 (mit 582 in einem Monat registrierten RCTs) ging die Zahl der Neuregistrierungen drastisch zurück, erreichte aber ab Anfang 2021 ein stabiles Niveau mit einem Median von 135 registrierten Studien pro Monat (IQR 98–148) (Abbildung 1). Die Mehrzahl der Studien war weiterhin klein mit einem Median von 120 geplanten Teilnehmern (IQR 60–320), 17 % umfassten mehr als 500 Teilnehmer und nur 2 % (144 Studien) mehr als 5,000 Teilnehmer.

Ein Beispiel für die Ineffizienz der COVID-19-Forschungsagenda ist die Registrierung von weiteren 24 Studien zu Hydroxychloroquin im Jahr 2021, die zusammen mehr als 8,000 Teilnehmer umfassen sollten (Tabelle 1). Diese Studien beschrieben Hydroxychloroquin in ihrem Registereintrag entweder als experimentelles Medikament oder als Standardbehandlung, obwohl es Anfang 2021 veröffentlichte Evidenz aus einer Meta-Analyse von 28 RCTs gab, die darauf hinwiesen, dass dieses umstrittene Medikament mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war<sup>33</sup>.

Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2021): *Clinical trial research on COVID-19 in Germany – a systematic analysis* [version 1; peer review: 1 approved], in: F1000Research, 10, 913. https://doi.org/10.12688/f1000research.55541.1

Frankfurter Rundschau. (2022): *Masken, Tests, Distanzunterricht: Diese Corona-Regeln gelten jetzt an Schulen in Deutschland.* Zugriff am 14.06.2022. Verfügbar unter: https://www.fr.de/panorama/corona-regeln-schulen-bundeslaender-masken-tests-unterricht-distanz-homescooling-mai-aenderungen-news-91511261.html

Axfors, C., Schmitt, A. M., Janiaud, P., van't Hooft, J., Abd-Elsalam, S., Abdo, E. F., Abella, B. S., Akram, J., Amaravadi, R. K., Angus, D. C., Arabi, Y. M., Azhar, S., Baden, L. R., Baker, A. W., Belkhir, L., Benfield, T., Berrevoets, M. A. H., Chen, C.-P., Chen, T.-C., Cheng,

#### Der Anteil einzelner Länder

Der Anteil der Länder an der globalen klinischen Forschung hat sich im Laufe der Zeit verändert, wobei einige Länder zunehmend einen großen Anteil an RCTs aufwiesen.

Die 516 randomisierten Studien, welche in den ersten 30 Tagen der Pandemie registriert wurden, wurden in 38 Ländern oder im Rahmen internationaler Kooperationen durchgeführt (oder zumindest geplant), aber mehr als 70 % der Studien kamen aus China, den Vereinigten Staaten, Frankreich oder Spanien. Im Laufe der Zeit blieb Asien mit 40 % der weltweit registrierten Studien nach zwei Jahren weiterhin führend (n=1,857; nur nationale Studien berücksichtigt; Tabelle 2), aber der anfänglich hohe Anteil Chinas ging nach zwei Jahren auf 7 % aller Studien zurück (n=343). Unter den fünf Ländern mit den meisten Zulassungen sind neue Länder wie der Iran (13 %; n=615) und Indien (11 %; n=506) aufgetaucht (Abbildung 2 und Tabelle 2). Zwei weitere Länder haben ihren Beitrag zur klinischen Forschung im Vergleich zur 100-Tage-Agenda für klinische Forschung erheblich gesteigert: Brasilien von 7 auf 136 (3%) und Ägypten von 1 auf 88 (2%) registrierte nationale Studien (Abbildung 3). Bemerkenswert ist, dass der Anteil internationaler Studien mit Prüfzentren in mehreren Ländern, der in den ersten Tagen nur 4 % betrug, schnell auf 13 % aller registrierten Studien anstieg (Abbildung 2 und Tabelle 2).

Im gleichen Zeitraum wurden in Deutschland insgesamt 61 Studien als nationale Studien (Tabelle 2) und 57 als internationale Studien geplant, so dass es insgesamt 119 Studien mit einem gemeldeten Studienstandort in Deutschland gab.

#### Verbreitung der Evidenz

Der Anteil der 4,673 Studien weltweit (einschließlich nationaler und internationaler Projekte), die Ergebnisse veröffentlichten, die als Entscheidungsgrundlage dienen könnten, ist mit 15 % nach wie vor gering; dennoch ist die absolute Zahl von 694 Studien, deren Ergebnisse entweder als Publikation, Pre-Print oder im

S.-H., Cheng, C.-Y., Chung, W.-S., Cohen, Y. Z., Cowan, L. N., Dalgard, O., Almeida e Val, F. F. de, Lacerda, M. V. G. de, Melo, G. C. de, Derde, L., Dubee, V., Elfakir, A., Gordon, A. C., Hernandez-Cardenas, C. M., Hills, T., Hoepelman, A. I. M., Huang, Y.-W., Igau, B., Jin, R., Jurado-Camacho, F., Khan, K. S., Kremsner, P. G., Kreuels, B., Kuo, C.-Y., Le, T., Lin, Y.-C., Lin, W.-P., Lin, T.-H., Lyngbakken, M. N., McArthur, C., McVerry, B. J., Meza-Meneses, P., Monteiro, W. M., Morpeth, S. C., Mourad, A., Mulligan, M. J., Murthy, S., Naggie, S., Narayanasamy, S., Nichol, A., Novack, L. A., O'Brien, S. M., Okeke, N. L., Perez, L., Perez-Padilla, R., Perrin, L., Remigio-Luna, A., Rivera-Martinez, N. E., Rockhold, F. W., Rodriguez-Llamazares, S., Rolfe, R., Rosa, R., Røsjø, H., Sampaio, V. S., Seto, T. B., Shehzad, M., Soliman, S., Stout, J. E., Thirion-Romero, I., Troxel, A. B., Tseng, T.-Y., Turner, N. A., Ulrich, R. J., Walsh, S. R., Webb, S. A., Weehuizen, J. M., Velinova, M., Wong, H.-L., Wrenn, R., Zampieri, F. G., Zhong, W., Moher, D., Goodman, S. N., Ioannidis, J. P. A. & Hemkens, L. G. (2021): Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials, in: Nature Communications, 122, 23401 hepotyldei. 456/10.1103/85441467.001.23446 ft. and 144. (2011.2011.2011.)

#### Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

Register veröffentlicht wurden, bemerkenswert. Umgekehrt ist der Anteil der Studien mit veröffentlichten Ergebnissen in Deutschland mit 26 % (31 von 119) höher. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass 42 % (24 von 58) der internationalen Studien, die auch in Deutschland geplant waren, veröffentlicht wurden, aber nur 11 % (7 von 61) der vollständig in Deutschland durchgeführten Studien innerhalb von zwei Jahren publizierte Ergebnisse lieferten. Insgesamt gibt es zwei Jahre nach Beginn der Pandemie 31 klinische Studien aus Deutschland (allein oder mit anderen Ländern) mit veröffentlichten Ergebnissen zur Behandlung oder Prävention von COVID-19.

## Eine Erfolgsgeschichte: Die RECOVERY-Studie

Die große, äußerst pragmatische (d. h. entscheidungsorientierte<sup>34</sup>) RECOVERY-Studie aus dem Vereinigten Königreich ist eindeutig die Erfolgsgeschichte der klinischen Forschung während dieser Pandemie, da die Ergebnisse direkt in die klinischen Entscheidungen über die Behandlung von Millionen von Patienten einflossen. RECOVERY erhielt innerhalb von 9 Tagen die ethische Bewilligung, rekrutierte innerhalb von 6 Wochen 10,000 Patienten und lieferte innerhalb von 3 Monaten nach seiner Konzeption die erste Behandlung, die die Sterblichkeit reduzierte<sup>3536</sup>. Bis März 2022 wurden mehr als 47,000 Patienten an fast 200 Standorten in sechs Ländern rekrutiert, die Ergebnisse für zehn randomisierte Behandlungsevaluierungen lieferten und vier wirksame COVID-19-Behandlungen fanden (Tabelle 1)<sup>37</sup>. Bemerkenswert ist, dass RECOVERY nicht nur erfolgreich wirksame Behandlungen gefunden hat, sondern auch die Versorgung von Millionen von Patienten verbessert hat, indem es aufgedeckt hat, dass viele vielversprechende Behandlungen nicht wirken oder sogar schädlich sind, und so die Patienten vor unnötigen oder schädlichen Eingriffen geschützt hat. Dies ist vielleicht sogar der wichtigste Beitrag zur Agenda der klinischen Forschung und ein Merkmal exzellenter klinischer Forschung, das oft unterbewertet wurde und immer noch wird

Schwartz, D. & Lellouch, J. (2009): Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials, in: Journal of Clinical Epidemiology, 62(5), 499–505. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.01.012

Mather, N. (2020): How we accelerated clinical trials in the age of coronavirus, in: Nature, 584(7821), 326. https://doi.org/10.1038/d41586-020-02416-z

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> University of Oxford. (2022a): RECOVERY Trial. Zugriff am 17.03.2022. Verfügbar unter: http s://www.recoverytrial.net/

University of Oxford (2022b): The RECOVERY Trial is two years old today. Zugriff am 23.03.2022. Verfügbar unter: https://www.recoverytrial.net/news/the-recovery-trial-is-two-ye ars-old-today

#### Klinische Forschungsagenda zu COVID-19

(zum Beispiel durch die immer noch irreführende Bezeichnung einiger exzellenter Forschungsarbeiten als "negative Studie")<sup>38</sup>.

Diese Pandemie veranschaulichte eindrucksvoll ein Phänomen, das in der Medizingeschichte immer wieder zu beobachten war: Viele Behandlungen waren in der Theorie vielversprechend, wurden oft von Experten mit den besten Absichten eingesetzt und manchmal durch umfangreiche Beobachtungsstudien gestützt, erwiesen sich aber in späteren randomisierten Studien als unwirksam oder sogar schädlich<sup>39</sup>.

RECOVERY hat endlich mit dem traditionellen Mythos aufgeräumt, dass randomisierte Studien langwierig sind, ein komplexes Design haben müssen und keine Evidenz aus der "realen Welt" liefern. Obwohl qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien aus der "realen Welt" für die Überwachung der Gesundheit der Bevölkerung und der Entwicklung der Pandemie von größter Bedeutung sind, wurden die therapeutischen Durchbrüche für COVID-19 nicht durch nichtrandomisierte Beobachtungsstudien aus der "realen Welt" erzielt. Zwar wurden diese Ansätze als wichtige Spitzentechnologien zur Steuerung der Behandlung und zur Unterstützung der Arzneimittelzulassung angepriesen und könnten sogar klinische Studien könnten, jedoch war ihre Erfolgsbilanz bei COVID-19 enttäuschend<sup>40</sup>. Weder Hydroxychloroquin noch Rekonvaleszenzplasma – um nur zwei zu nennen – konnten die in mehreren sehr großen Beobachtungsstudien behaupteten Vorteile belegen<sup>41,42</sup>. Ohne die gut durchgeführten randomisierten klinischen

Desai, A. S. & Pfeffer, M. A. (2017): Beyond the P-value and the sound bite: learning from ,negative 'clinical trials, in: European Heart Journal, 38(30), 2349–2351. https://doi.org/10.109 3/eurheartj/ehx395

Prasad, V., Vandross, A., Toomey, C., Cheung, M., Rho, J., Quinn, S., Chacko, S. J., Borkar, D., Gall, V., Selvaraj, S., Ho, N. & Cifu, A. (2013): A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices, in: Mayo Clinic Proceedings, 88(8), 790–798. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.012

Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009

Joyner, M. J., Senefeld, J. W., Klassen, S. A., Mills, J. R., Johnson, P. W., Theel, E. S., Wiggins, C. C., Bruno, K. A., Klompas, A. M., Lesser, E. R., Kunze, K. L., Sexton, M. A., Diaz Soto, J. C., Baker, S. E., Shepherd, J. R. A., van Helmond, N., van Buskirk, C. M., Winters, J. L., Stubbs, J. R., Rea, R. F., Hodge, D. O., Herasevich, V., Whelan, E. R., Clayburn, A. J., Larson, K. F., Ripoll, J. G., Andersen, K. J., Buras, M. R., Vogt, M. N. P., Dennis, J. J., Regimbal, R. J., Bauer, P. R., Blair, J. E., Paneth, N. S., Fairweather, D., Wright, R. S., Carter, R. E. & Casadevall, A. (2020): Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience.

Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. & Patel, A. N. (2020): RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational

Studien könnten Millionen von COVID-19-Patienten weiterhin unwirksamen oder sogar schädlichen Behandlungen ausgesetzt sein.

RECOVERY ist eine Plattformstudie, bei der mehrere Interventionsarme in einem faktoriellen Design verglichen werden, sodass Patienten mehr als eine experimentelle Behandlung erhalten können. Die pragmatischen Merkmale des Studiendesigns mit weit gefassten und auf das Wesentliche reduzierten Einschlusskriterien (d. h. Krankenhausaufenthalt, bestätigte oder vermutete SARS-CoV-2-Infektion und keine spezifischen Kontraindikationen für die Teilnahme) haben die Rekrutierung eindeutig gefördert<sup>43</sup>. Dies steht im Gegensatz zum Ausschluss von Patienten mit höherem Alter oder Komorbiditäten, der schwer zu rechtfertigen wäre bei Studien, die darauf abzielen, Entscheidungen im realen Versorgungsalltag für eben diese Bevölkerungsgruppen zu treffen, für die COVID-19-Behandlungen am dringendsten benötigt werden.

Ein wesentlicher Aspekt von RECOVERY war die direkte Integration in die Patientenversorgung, wobei die meisten Zentren nicht-akademische Krankenhäuser waren<sup>44</sup>. Der primäre Endpunkt, Gesamtmortalität nach 28 Tagen, wurde online erfasst, und weitere Informationen wurden über nationale Gesundheitsregister anhand routinemäßig erhobener Daten gesammelt<sup>45</sup>.

Insgesamt könnte man von COVID-19 sehr gut lernen, wie die klinische Forschung so verändert werden muss, dass sie nützlicher und patientenorientierter wird, indem Hunderte von Plattformstudien für alle relevanten Erkrankungen als ganz normaler Ansatz zur Bewertung von Behandlungsentscheidungen etabliert werden, indem schnelle und möglichst effiziente Datenaustauschprozesse gefördert werden und indem eine Kultur geschaffen wird, in der klinischen Forschung zum Standard der Versorgung wird. Allerdings braucht es in der Zukunft Forschung zur Bewältigung der methodischen Herausforderungen bei diesem recht neuartigen Design.<sup>46</sup>.

registry analysis, in: The Lancet. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

Schwartz, D. & Lellouch, J. (2009): Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials, in: Journal of Clinical Epidemiology, 62(5), 499–505. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.01.012

Pessoa-Amorim, G., Campbell, M., Fletcher, L., Horby, P., Landray, M., Mafham, M. & Haynes, R. (2021): *Making trials part of good clinical care: lessons from the RECOVERY trial*, in: Future Healthcare Journal, 8(2), e243-e250. https://doi.org/10.7861/fhj.2021-0083

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> RECOVERY Central Coordinating Office. (2022): Randomised evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Zugriff am 01.04.2022. Verfügbar unter: https://www.recoverytrial.net/files /recovery-protocol-v23-1-2022-03-15.pdf

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Dodd, L. E., Freidlin, B. & Korn, E. L. (2021): *Platform Trials – Beware the Noncomparable Control Group*, in: The New England Journal of Medicine, 384(16), 1572–1573. https://doi.org/10.1056/NEJMc2102446

## Eine Geschichte des Scheiterns: nicht-pharmakologische Interventionen

Seit über zwei Jahren, im März 2022, wird das Leben von Milliarden von Menschen weltweit durch drastische Maßnahmen beeinträchtigt, die darauf abzielen, die Gesundheit durch die Verhinderung von Infektionen mit COVID-19 zu verbessern. Dazu gehören Quarantäne und Isolierung, die Schließung von Schulen, Arbeitsplätzen, Geschäften, Clubs, Bars und Restaurants, Reisebeschränkungen, das Verbot, die eigene Wohnung zu verlassen, Freunde und Verwandte zu treffen, selbst in den letzten Tagen ihres Lebens. Diagnostische Eingriffe in Form zahlreicher Testverfahren gehören für viele zum Alltag. Schutzausrüstungen wie chirurgische Masken oder N95-Masken, die bisher nur im Gesundheitswesen oder für bestimmte Berufe verwendet wurden, können nun von allen Menschen getragen werden, mancherorts sogar von Kleinkindern. Zahlreiche Strategien richten sich an verschiedene Bevölkerungsgruppen, manche an alle, manche nur an gefährdete Personen. Auch nach fast zwei Jahren durften Teile der deutschen Bevölkerung ihre Wohnungen nachts nicht verlassen, wenn sie bestimmte gesundheitliche Merkmale (Immunstatus) aufwiesen, und einige Krankenhäuser und Pflegeheime wurden für Besucher und Angehörige von stationären Patienten und Bewohnern geschlossen.

Dies hat natürlich massive ethische Implikationen, die eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Schaden dieser Maßnahmen erfordern. Ob jemand von einer solchen Maßnahme betroffen ist oder nicht, scheint oft eher von seinem Wohnort und den von den lokalen Entscheidungsträgern gewählten Regelungen abzuhängen als von den Risikoprofilen des Einzelnen, den Gesundheitsfaktoren der Bevölkerung oder klaren, evidenzbasierten Kriterien. Während beispielsweise in einem Teil eines Landes wie Deutschland Schulkinder im Unterricht Masken tragen mussten oder regelmäßig getestet wurden, war dies in anderen Teilen desselben Landes nicht vorgeschrieben, und die Politiker diskutieren heftig über solche Vorschriften<sup>47 48</sup>. Dies ist ein Zustand der politischen »Equipoise», der möglicherweise zu einem Ruf nach randomisierten Bewertungen führt.

Viele dieser so genannten nicht-pharmakologischen Interventionen werden mehr oder weniger durch mechanistische Annahmen, physikalische Prinzipien,

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Maybaum, T. (2021): Föderalismus spaltet die Gesellschaft, in: Deutsches Ärzteblatt, 118(15), 756.

Frankfurter Rundschau. (2022): Masken, Tests, Distanzunterricht: Diese Corona-Regeln gelten jetzt an Schulen in Deutschland. Zugriff am 14.06.2022. Verfügbar unter: https://www.fr.de/panorama/corona-regeln-schulen-bundeslaender-masken-tests-unterricht-distanz-homescooling-mai-aenderungen-news-91511261.html

präklinische und tierexperimentelle Untersuchungen gestützt. Alle neuartigen pharmakologischen Interventionen, die einer klinischen Bewertung unterzogen werden, beruhen jedoch ebenfalls auf soliden Annahmen, theoretischen Grundsätzen, präklinischen Bewertungen und Tierversuchen. Und dennoch gelingt es fast allen dieser untersuchten Behandlungen, schätzungsweise 90 %, nicht, einen ausreichenden Nutzen und eine ausreichende Sicherheit zu zeigen, um zugelassen zu werden<sup>49</sup>. Wäre es vernünftig anzunehmen, dass NPIs häufiger wirksam sind als die sorgfältig entwickelten pharmazeutischen Produkte, die auf den Markt kommen wollen? Wie bei medikamentösen Behandlungen ist die etablierte Methode zum Nachweis von Nutzen und Schaden auch bei nicht-pharmakologischen Interventionen die randomisierte Studie.

Die kontinuierliche Analyse aller NPI-Studien zeigt, dass bis zum 28. Februar 2022 weltweit 57 randomisierte Studien registriert wurden, in denen untersucht wurde, wie man COVID-19 mit sozialen oder verhaltensbezogenen Interventionen, Geräten oder anderen NPI wirksam vorbeugen kann<sup>50 51</sup>. Diese Studien wurden überwiegend in erwachsenen Populationen in Nordamerika und Europa durchgeführt und untersuchten Testverfahren oder Schutzausrüstung (z. B. Masken). Nur einige von ihnen waren geplant, um Strategien zur Eindämmung der COVID-19-Verbreitung in Pflegeheimen, Schulen oder Universitäten zu untersuchen. Randomisierte Studien, in denen der Nutzen und Schaden des Masken-Tragens von Kindern über viele Stunden pro Tag untersucht wurde, liegen nicht vor. Der Status der NPI-Studien zeigt, dass nur etwa ein Viertel der Studien (26 %) abgeschlossen ist und die Hälfte der Studien (47 %) noch läuft.

Von den abgeschlossenen NPI-Studien sind uns nur 11 Studien mit veröffentlichten Ergebnissen bekannt (Tabelle 3). Keine der Studien stammt aus Deutschland, was deutlich macht, dass der deutsche Beitrag zur Generierung hochwertiger Evidenz zur Unterstützung politischer Entscheidungen über Nutzen und Schaden

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Hay, M., Thomas, D. W., Craighead, J. L., Economides, C. & Rosenthal, J. (2014): *Clinical development success rates for investigational drugs*, in: Nature Biotechnology, 32(1), 40–51. https://doi.org/10.1038/nbt.2786

COVID-evidence. (2022): COVID-evidence Database. Living overview on randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. Zugriff am 28.02.2022. Verfügbar unter: https://covid-evidence.org/database?page=npi

Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022b): Why we urgently need a long-term research agenda on non-pharmaceutical interventions to guide policies and practices in the current and future public health emergencies. Blog entry written on: Randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a scoping review, (bmjebm-2021–111825). Zugriff am 25.04.2022. Verfügbar unter: https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2022/03/25/w hy-we-urgently-need-a-long-term-research-agenda-on-non-pharmaceutical-interventions-to-guide-policies-and-practices-in-the-current-and-future-public-health-emergencies/

von NPIs minimal ist. Es ist zwar nicht auszuschließen, dass randomisierte Studien aus Deutschland unregistriert geblieben sind, aber unseres Wissens nach sind sie nicht öffentlich in der wissenschaftlichen Debatte erschienen, wie es von wichtiger Evidenz zu erwarten wäre.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Grundlage für potenzielle Evidenz zum Nutzen und Schaden von NPIs dürftig ist; 57 Studien, ein winziger Bruchteil von fast 5,000 weltweit initiierten Studien, bewerten NPIs zur Prävention von COVID-19, wobei nur ein Dutzend veröffentlichte Ergebnisse vorliegen, die potenziell evidenzbasierte Entscheidungen ermöglichen<sup>52 53 54 55</sup>. Diese Daten zeigen, dass die weltweite Forschungsagenda es nicht geschafft hat, die politischen Entscheidungsträger über den Beitrag von NPIs zur Prävention von COVID-19 zu informieren.

## **Positive Beispiele**

Es gibt jedoch einige positive Beispiele für randomisierte Bewertungen von NPIs, die hier hervorgehoben werden, um die Bandbreite der kreativen Möglichkeiten und das, was hätte getan werden können, zu veranschaulichen.

Ein Beispiel ist eine pragmatische Mega-Studie, die in den USA durchgeführt wurde und an der mehr als 35 Millionen Menschen teilnahmen. Vor den Erntedank- und Weihnachtsfeiertagen erhielten Facebook-Nutzer nach dem Zufallsprinzip entweder Anzeigen mit einem kurzen Video über die Wichtigkeit, "sicher

COVID-evidence. (2022): COVID-evidence Database. Living overview on randomized trials assessing non-pharmaceutical interventions to prevent COVID-19. Zugriff am 28.02.2022. Verfügbar unter: https://covid-evidence.org/database?page=npi

Hirt, J., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2022b): Why we urgently need a long-term research agenda on non-pharmaceutical interventions to guide policies and practices in the current and future public health emergencies. Blog entry written on: Randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a scoping review, (bmjebm-2021–111825). Zugriff am 25.04.2022. Verfügbar unter: https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2022/03/25/w hy-we-urgently-need-a-long-term-research-agenda-on-non-pharmaceutical-interventions-to-guide-policies-and-practices-in-the-current-and-future-public-health-emergencies/

Hirt, J., Janiaud, P., Düblin, P. & Hemkens, L. G. (2022): A living overview of randomized trials on non-pharmaceutical interventions for COVID-19. Vortrag, Online-Pre-Conference EbM-Kongress. Zugriff am 18.03.2022. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/359315032\_A\_living\_overview\_of\_randomized\_trials\_on\_non-pharmaceutical\_interventions\_for\_COVID-19

Janiaud, P., Axfors, C., Saccilotto, R., Schmitt, A. M., Hirt, J. & Hemkens, L. G. (2021): COVID-evidence: a living database of trials on interventions for COVID-19. Zugriff am 02.11.2021. Verfügbar unter: https://osf.io/gehfx/

#### Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

zu bleiben", indem sie erwägen, nicht zu verreisen, sich sozial zu distanzieren und gegebenenfalls eine Maske zu tragen, oder keine Facebook-Anzeigen. Die bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen wurden auf Postleitzahlenebene bis zu zwei Wochen nach den Feiertagen analysiert. Die Ergebnisse sprechen für die Facebook-Werbung und weisen darauf hin, dass diese Maßnahmen eine wirksame Strategie für öffentliche Gesundheit sind, um Menschen vor SARS-CoV-2-Infektionen zu schützen<sup>56</sup>.

Ein weiteres Beispiel ist die in Norwegen initiierte Studie "GLassesAgainst transmission of SARS-CoV-2 in the community" (GLASSY), eine pragmatische, randomisierte, vollständig ferngesteuerte und virtuelle Studie ohne persönliche Interaktion zwischen Studienpersonal und Teilnehmern. Dabei wird untersucht, ob SARS-CoV-2-Infektionen reduziert werden können, wenn die Teilnehmer aufgefordert werden, eine Brille (Sonnenbrille oder eine andere Brille) zu tragen, wenn sie sich außerhalb ihrer Wohnung und in der Nähe anderer Menschen aufhalten (z. B. in öffentlichen Verkehrsmitteln, in Einkaufszentren), im Vergleich zu Teilnehmern, die aufgefordert werden, in öffentlichen Räumen keine Brille zu tragen<sup>57</sup>.

Ein drittes Beispiel ist die kanadische Studie "Direct Income SupporT and Advice Negating Spread of Epidemic COVID-19" (DISTANSE COVID); eine randomisierte soziale Bewertung, ob eine Einkommensunterstützung in Höhe von 1,000 Dollar für Erwachsene, die unter COVID-19-bedingten finanziellen Beeinträchtigungen leiden, und Informationen über die Verringerung der Ausbreitung von COVID-19 im Vergleich zu Informationen allein die mit COVID-19 verbundenen Symptome verringern. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die COVID-19-Symptome bei den Teilnehmern über 50 Jahren reduziert wurden<sup>58</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Breza, E., Stanford, F. C., Alsan, M., Alsan, B., Banerjee, A., Chandrasekhar, A. G., Eichmeyer, S., Glushko, T., Goldsmith-Pinkham, P., Holland, K., Hoppe, E., Karnani, M., Liegl, S., Loisel, T., Ogbu-Nwobodo, L., Olken, B. A., Torres, C., Vautrey, P.-L., Warner, E. T., Wootton, S. & Duflo, E. (2021): Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial, in: Nature Medicine, 27(9), 1622–1628. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01487-3

Fretheim, A., Hemkens, L. G., Helleve, A., Elstrom, P., Elgersma, I. H. & Kacelnik, O. (2022): The GLasses Against transmission of SARS-CoV-2 in the community (GLASSY) trial: A pragmatic randomized trial (study protocol), in: medRxiv. https://doi.org/10.1101/2022.02.04.222 70120

Persaud, N., Thorpe, K. E., Bedard, M., Hwang, S. W., Pinto, A., Jüni, P. & da Costa, B. R. (2021): Cash transfer during the COVID-19 pandemic: a multicentre, randomised controlled trial, in: Family Medicine and Community Health, 9, e001452. https://doi.org/10.1136/fmch-2021-001452

#### Diskussion

Zwei Jahre nach Ausbruch der Pandemie wurden über 4,000 randomisierte Studien zur Bewertung von Maßnahmen zur Prävention oder Behandlung von COVID-19 registriert. Leider blieben die meisten Studien klein und führten nur zu einer begrenzten Anzahl von Veröffentlichungen. Schon sehr früh während der Pandemie wurde deutlich, dass es an rechtzeitiger Koordinierung und strukturierten Bemühungen zur Wissensgenerierung mangelte - mit wenigen Ausnahmen wurden klinische Studien nicht in die Pandemiebekämpfung integriert. Bemerkenswerterweise ging der Entwicklung neuer Therapien weitgehend die Bewertung der Wiederverwendung von Medikamenten voraus, die für andere Krankheiten entwickelt worden waren, wie etwa das Malariamittel Hydroxychlorquin. Dieselbe Frage zu Hydroxychloroquin wurde immer wieder untersucht, eine selten gesehene chaosartige Redundanz ohne nachvollziehbare Begründung<sup>59</sup>. Es wurde auch deutlich, dass der große und ehrgeizige Forschungsaufwand mit einer enormen Ressourcenverschwendung einhergehen würde<sup>60</sup>. Deutschland spielte als Standort für die klinischen Studien in der frühen Reaktion auf die Pandemie fast keine Rolle und war nur an 2 % aller über 500 klinischen Studien beteiligt, die in den ersten 100 Tagen initiiert wurden. Randomisierte Untersuchungen zur Ermittlung der effizientesten nicht-pharmakologischen Strategien zur Vorbeugung von COVID-19 waren leider nicht Teil der ersten Reaktion.

Im Laufe des ersten Jahres stieg die Zahl der Studien, deren Ergebnisse veröffentlicht wurden, stetig an. Obwohl es sich nur um einen kleinen Bruchteil der über 2,800 eingeleiteten Studien handelt, wurden innerhalb von etwa einem Jahr 171 Studien erfolgreich eingeleitet, durchgeführt und veröffentlicht – dies ist in jedem Fall bemerkenswert.

Im zweiten Jahr blieben die Defizite der COVID-19-Agenda für klinische Forschung bestehen, und es gab kaum Fortschritte in Richtung auf mehr Koordination und Effizienz. Die Studien blieben klein. Hydroxychloroquin wurde immer noch in neu registrierte Studien aufgenommen. Und Deutschlands Beitrag blieb mit 2,5 % der registrierten Studien auf nationaler und internationaler Ebene begrenzt und lag damit auf Platz 12. Deutschland verfügt über eine lange Tradition exzellenter biomedizinischer Forschung im Bereich der Grundlagenforschung

Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009

Glasziou, P. P., Sanders, S. & Hoffmann, T. (2020): Waste in covid-19 research, in: British Medical Journal, 369, m1847. https://doi.org/10.1136/bmj.m1847

#### Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

und der präklinischen Studien<sup>61</sup>. Im Hinblick auf praktische Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung wurde jedoch bereits 2013 ein relativ geringer Beitrag deutscher Studien beschrieben: Nur 5 % der Studien, die für deutsche Health Technology Assessments (HTA) verwendet werden, stammen aus Deutschland<sup>62</sup>, obwohl solche Berichte darauf abzielen, Nutzenbewertungen mit großer Relevanz für die Gesundheitsversorgung in Deutschland zu informieren. Es scheint, dass sich während der COVID-19-Pandemie wenig verbessert hat<sup>63</sup>.

Etwas beruhigend war der Anstieg der international durchgeführten Studien, die nun 13 % der registrierten Studien ausmachen und weltweit auf Platz 2 liegen, was eine Verbesserung der Zusammenarbeit und der Koordinierung zeigt. Die Spitzenposition des Iran als Herkunftsland mit den meisten registrierten Studien weltweit ist hochinteressant und erfordert ein besseres Verständnis der Faktoren, die dazu beitragen.

Die Agenda zur klinischen Pandemieforschung wird mit Sicherheit Beispiele für die verpassten Chancen, aber auch für das immense Potenzial der wissenschaftlichen Gemeinschaft liefern. Einerseits haben die Untätigkeit und das anhaltende Desinteresse der wissenschaftlichen Gemeinschaft an der Durchführung randomisierter Bewertungen von nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbreitung von COVID-19 dazu geführt, dass drastische Präventivmaßnahmen ergriffen wurden, ohne dass diese Entscheidungen durch solide Evidenz gestützt wurden. Andererseits verdeutlichen das unglaubliche Tempo der Forschungsagenda und die wenigen illustren Beispiele für Zusammenarbeit und Koordinierung, wie RECOVERY, das bemerkenswerte Potenzial der wissenschaftlichen Gemeinschaft.

Unsere Analyse weist mehrere Einschränkungen auf, u. a. dass wir möglicherweise doppelte Einträge in verschiedenen Registern oder mehrere nationale Teile einer internationalen Studie übersehen haben, wodurch die Zahl der Studien leicht überschätzt wird, oder dass wir umgekehrt Studien übersehen haben, die in einem Land durchgeführt wurden, z. B. weil sie nicht registriert waren oder die

Windeler, J. (2021): *Traurige Forschungskultur und fehlender politischer Wille*, in: Observer Gesundheit. Zugriff am 10.11.2021. Verfügbar unter: https://observer-gesundheit.de/traurige-forschungskultur-und-fehlender-politischer-wille/

Herrmann, K. H., Wolff, R., Scheibler, F., Waffenschmidt, S., Hemkens, L. G., Sauerland, S. & Antes, G. (2013): *All nations depend on the global knowledge pool – analysis of country of origin of studies used for health technology assessments in Germany*, in: Plos One, 8(3), e59213. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059213

Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P. & Hemkens, L. G. (2021): *Clinical trial research on COVID-19 in Germany – a systematic analysis* [version 1; peer review: 1 approved], in: F1000Research, 10, 913. https://doi.org/10.12688/f1000research.55541.1

Registerdaten keinen Hinweis auf den Beitrag des Landes enthielten. Bei einigen Registereinträgen fehlten Angaben zur Studiengröße, zu den Interventionsarmen und/oder zum Land, in dem die Studien durchgeführt wurden, so dass die gemeldeten Zahlen und Anteile möglicherweise ungenau sind. Schließlich werden die in einem Register verfügbaren Informationen in diesem sich schnell entwickelnden Umfeld nicht zeitnah und manchmal gar nicht aktualisiert, so dass wir Aktualisierungen, Anpassungen und Änderungen von Versuchsplänen und/oder bewerteten Interventionen möglicherweise nicht erfassen.

COVID-19 hat die Grenzen unseres derzeitigen Forschungssystems in Deutschland aufgezeigt, aber auch den Status quo in Frage gestellt. Es stimmt einfach nicht, dass klinische Studien teuer und umständlich sein müssen<sup>64</sup>. Elegante und einfache Studiendesigns mit klinischer Forschung als Standard der Versorgung können Behandlungen schnell und effizient testen. Es liegt auf der Hand, dass Prioritäten gesetzt werden müssen, um Anstrengungen zu koordinieren, die das Nützliche vom Unnützlichen und Schädlichen trennen.

Insgesamt ist für eine erfolgreiche klinische Forschung keine Revolution in der Methodik erforderlich; wir verfügen bereits über die entsprechenden Instrumente. Es sind vor allem die vom Menschen verursachten Probleme im Forschungssystem sowie die regulatorischen und institutionellen Anforderungen, die uns daran hindern, individuelle Forschungserfolge zum Normalzustand des medizinischen Fortschritts zu machen.

## Schlussfolgerungen

Die COVID-19-Agenda für klinische Forschung wurde in einem unglaublichen Tempo auf den Weg gebracht. Die systematische Bewertung der Agenda verdeutlicht die Herausforderungen des Ökosystems der klinischen Forschung weltweit, aber auch für einzelne Länder. Vor allem aber hat sie gezeigt, dass es möglich ist, traditionelle Hürden zu umgehen und Studien auch unter außergewöhnlichen Bedingungen nützlicher zu machen. Es ist Aufgabe des Systems, sich anzupassen, damit das enorme wissenschaftliche Potenzial der klinischen Gemeinschaft freigesetzt werden kann. Die Zeit, die Lehren daraus zu ziehen und sie anzuwenden, ist jetzt, und die Zeit, zu zeigen, wie wir das System verbessert haben, ist lange vor der nächsten Pandemie.

Janiaud, P., Hemkens, L. G. & Ioannidis, J. P. A. (2021): Challenges and lessons learned from Covid-19 trials – should we be doing clinical trials differently?, in: Canadian Journal of Cardiology, 37(9), 1353–1364. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.009

Tabelle 1: Übersicht über RCTs zu den in RECOVERY untersuchten Therapien (basierend auf 4,673 RCTs, die bis zum 28. Februar 2022 registriert waren)

Intervention	RECOVERY Ergebnisse: Datum der Veröffentli- chung	N der RCTs (% aller RCTs)	N aller regis- trierten Stu- dien vor/Nach RECOVERY- Ergebnisse veröffentlicht	N der RCTs mit deut- schem Anteil vor/nach RECOV-ERY	Geplanter Stich- probenumfang von allen Studien § – insgesamt – pro Studie (Me- dian, IQR)	Geplanter Stich- probenumfang bei einem deutschen Teil – insgesamt – pro Studie (Me- dian, IQR)
Hydroxychloroquin	5. Juni 2020	340 (7.3%)	259/80*	6/0	- 483,019 - 131 [60; 450]	- 111, 808 - 220 [17; 11,557]
Dexamethason	16. Juni 2020	86 (1.8%)	20/66	keine	- 25,631 - 120 [60; 302]	-
Lopinavir- Ritonavir	29. Juni 2020	105 (2.2%)	81/24	1/0	- 227,303 - 108 [60; 435]	- 11,557 - 11,557
Azithromycin	14. Dezember 2020	100 (2.1%)	90/10	keine	- 81,524 - 120 [60; 267]	-
Rekonvaleszenz- Plasma	15. Januar 2021	100 (2.1%)	92/8	6/0	- 83,006 - 110 [60; 305]	- 13,343 - 257 [134; 906]

25

Tocilizumab	11. Februar 2021	75 (1.6%)	64/11	3/0	- 95,518 - 150 [61; 290]	- 12,209 - 452 [326; 6,004]
Colchicin	5. Mai 2021	62 (1.3%)	44/18	keine	- 95,317 - 124 [79; 309]	-
Aspirin	8. Juni 2021	17 (0.4%)	16/1	1/0	- 68,225 - 128 [61; 1,000]	- 11,557 - 11,557
Die monoklonale Antikörperkom- bination von Regeneron	16. Juni 2021	11 (0.2%)	5/6	keine	- 29,725 - 1,359 [348; 3,600]	-
Baricitinib	3. März 2022	21 (0.4%)	21/0	2/0	- 68,617 - 1,010 [165; 1,500]	- 3,425 - 1,712 [1,619; 1,809]

CI: Konfidenzintervall; IQR: Interquartilsabstand.

§Fehlende geplante Stichprobengröße für 60 RCTs für Hydroxychloroquin; 5 für Impfstoff; 4 für Lopinavir-Ritonavir; 11 für Azithromycin; 2 für Tocilizumab; 1 für Dexamethason; 2 für Aspirin; 2 für Colchicin; 2 für Rekonvaleszenzplasma; und 4 für Chloroquin.

Bei 27 RCTs fehlten Informationen zur Intervention.

<sup>\*</sup>Fehlendes Registrierungsdatum für 1 RCT für Hydroxychloroquin.

#### Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

Tabelle 2: Die 30 am höchsten bewerteten globalen klinischen Forschungsbeiträge für COVID-19-Studien (national in einem einzigen Land und international in mehreren Ländern durchgeführt; basierend auf 4,673 RCTs, die bis zum 28. Februar 2022 registriert waren)

	Nur nationa (n=4		Nationaler und internationaler Beitrag (n=4.673)			
Rang	Länder	N (%)	Länder	N (%)		
1	Iran	615 (13.2%)	USA	825 (17.7%)		
2	International	611 (13.1%)	Iran	619 (13.2%)		
3	USA	605 (12.9%)	Indien	566 (12.1%)		
4	Indien	506 (10.8%)	China	353 (7.6%)		
5	China	344 (7.4%)	Spanien	309 (6.6%)		
6	Spanien	193 (4.1%)	Brasilien	273 (5.8%)		
7	Frankreich	139 (3%)	Vereinigtes Königreich	211 (4.5%)		
8	Brasilien	136 (2.9%)	Frankreich	209 (4.5%)		
9	Ägypten	88 (1.9%)	Mexiko	159 (3.4%)		
10	Italien	82 (1.8%)	Italien	148 (3.2%)		
11	Japan	77 (1.6%)	Kanada	134 (2.9%)		
12	Kanada	73 (1.6%)	Deutschland	119 (2.5%)		
13	Deutschland	61 (1.3%)	Japan	117 (2.5%)		
14	Mexiko	57 (1.2%)	Argentinien	101 (2.2%)		
15	Türkei	54 (1.2%)	Russland	98 (2.1%)		
16	Australien	53 (1.1%)	Ägypten	97 (2.1%)		
17	Thailand	49 (1%)	Belgien	83 (1.8%)		
18	Russland	47 (1%)	Australien	79 (1.7%)		
19	Dänemark	41 (0.9%)	Türkei	78 (1.7%)		
20	Niederlande	41 (0.9%)	Kolumbien	73 (1.6%)		
21	Pakistan	37 (0.8%)	Niederlande	71 (1.5%)		
22	Belgien	34 (0.7%)	Dänemark	68 (1.5%)		
23	Argentinien	29 (0.6%)	Thailand	66 (1.4%)		
24	Kuba	28 (0.6%)	Peru	64 (1.4%)		
25	Indonesien	28 (0.6%)	Polen	64 (1.4%)		
26	Bangladesch	25 (0.5%)	Südkorea	56 (1.2%)		
27	Israel	24 (0.5%)	Ukraine	50 (1.1%)		
28	Schweden	24 (0.5%)	Pakistan	49 (1%)		
29	Kolumbien	22 (0.5%)	Israel	45 (1%)		
30	Polen	18 (0.4%)	Indonesien	43 (0.9%)		

Zu beachten ist, dass 241 registrierte Studien keine Angaben zu den Ländern der Durchführung machten.

Tabelle 3: Übersicht über die 11 randomisierten Studien von nicht-pharmakologischen Interventionen zur Prävention von COVID-19 mit veröffentlichten Ergebnissen (basierend auf 4,675 RCTs, die bis zum 28. Februar 2022 registriert waren)

Register-ID Studienakronym	Intervention(en)	Vergleichs- inter- vention(en)	Setting, Land	N Teilnehmen- de/ Cluster	Datum von An- fang bis Ende	Ergebnisse
NCT04620798 <sup>65</sup> NA	Unverzüg-liche Bereitstel- lung der Ergebnisse des COVID-19-Antikörper- tests sowie Bereitschaft zur Teilnahme an CO- VID-19-Präventions- maßnahmen im Anschluss an den Test bei Universi- tätsstudenten	Verspätete Übermittlung der Ergebnisse des COVID-19- Antikörper-tests und Bewertung des Verhaltens bei der COVID- 19-Prävention nach dem Test von Universi- tätsstudenten	Univer- sität, USA	1,076 / NA	2020– 09 bis 2020–11	Keine Unterschiede zwischen den Stu- diengruppen bei der Anzahl der Teilneh- mer, die von serone- gativ auf seropositiv wechselten (sekun- därer Endpunkt).
ChiCTR2000030317 <sup>66</sup> NA	Vollständig geschlos- sene Gastroskopie- Isoliermaske mit Unterdruck	Keine Maske	Kranken- haus, China	320 / NA	2020–02 bis 2020–04	Während der Nachbe- obachtung wurden in beiden Studiengrup- pen keine COVID-19- Fälle registriert (se- kundärer Endpunkt).
NCT04337541 <sup>67</sup> DANMASK-19	Empfehlung einer chirurgischen Gesichtsmaske	Keine Empfeh- lung	Gemein-de, Dänemark	6,024 / NA	2020–04 bis 2020–06	Keine Unterschiede bei SARS-CoV-2- Infektionen zwischen den Studiengruppen (primärer Endpunkt).

Register-ID Studienakronym	Intervention(en)	Vergleichs- inter- vention(en)	Setting, Land	N Teilnehm- ende/ Cluster	Datum von An- fang bis Ende	Ergebnisse
NCT04406909 <sup>68</sup> TRAiN	Zugang zu einem Fit- nesscenter mit Abstands- regelung und verbesserter Hand- und Oberflächen- hygiene	Kein Zugang	Gemein-de, Norwegen	3,764 / NA	2020–05 bis 2020–06	Keine Unterschiede bei SARS-CoV-2- Infektionen zwischen den Studiengruppen (primärer Endpunkt). Keine ambulan- ten Besuche oder Krankenhauseinwei- sungen aufgrund von COVID-19 in beiden Studiengruppen (se- kundärer Endpunkt).
CTRI/2020/07/ 026667 <sup>69</sup> NA	Morgens und abends Pranayama-Yoga- Sitzungen	Allgemeine Fitnessübungen (z. B. Gehen, Joggen, Laufen)	Kranken- haus, Indien	280 / NA	2020–09 bis 2020–11	Geringere Anzahl von SARS-CoV-2- Infektionen in der Yogagruppe (primärer Endpunkt).
NCT04644328 <sup>70</sup> NA	Facebook-Anzeigen mit einem kurzen Video über die Wichtigkeit, an Ern- tedank und Weihnachten nicht zu verreisen, sich sozial zu distanzieren und gegebenenfalls eine Maske zu tragen	Keine Facebook- Werbung	Gemein-de, USA	3,526,399 / 1,587	2020–11 bis 2021–01	Geringere Anzahl von SARS-CoV-2- Infektionen in der Facebook- Anzei- gengruppe (primärer Endpunkt).

Register-ID Studienakronym	Intervention(en)	Vergleichs- inter- vention(en)	Setting, Land	N Teilnehm- ende/ Cluster	Datum von An- fang bis Ende	Ergebnisse
NCT04668625 <sup>71</sup> NA	Zugang zu einer Indoor- Musikveran-staltung mit systematischem Scree- ning der Teilnehmer am selben Tag mit Antigen- Schnelltests, Verwendung von Gesichtsmasken und angemessener Belüftung	Kein Zugang	Gemein-de, Spanien	1,047 / NA	2020–12 bis 2020–12	Geringere Anzahl von SARS-CoV-2- Infektionen in der Gruppe mit Zugang zu Musikveranstal- tungen (primärer Endpunkt).
ISRCTN18100261 <sup>72</sup> NA	Tägliche Untersuchung von Kontaktfällen von Schulpersonal und Schü- lern	Isolierung von Kontaktfällen von Schul- personal und Schülern	Schule, Vereinigtes Königreich	238,579 / 201	2021–04 bis 2021–06	Keine Unterschiede bei SARS-CoV-2- Infektionen zwischen den Studiengruppen (primärer Endpunkt).
NCT04630054 <sup>73</sup> NA	Strategien zur Förderung des Tragens von Masken auf Gemeindeebene (mehrere Stufen der Randomisierung, einschließlich kostenloser chirurgischer Masken oder Stoffmasken mit Informationen über die Bedeutung des Tragens von Masken, Vorbildfunktion von Gemeindeleitern und Imamen und persönliche Erinnerungsgespräche)	Keine Intervention	Gemein-de, Bangla- desch	342,126 / 600	2020–11 bis 2021–04	Geringere Anzahl von SARS-CoV- 2-Infektionen in der Gruppe, die die Verwendung von Masken förderte (primärer Endpunkt).

30

Register-ID Studienakronym	Intervention(en)	Vergleichs- inter- vention(en)	Setting, Land	N Teilnehm- ende/ Cluster	Datum von An- fang bis Ende	Ergebnisse
NCT04872075 <sup>74</sup> FRÜHLING	Zugang zu einer Indoor- Musikveran-staltung mit systematischem Antigen- Screening innerhalb von 3 Tagen, Tragen einer medizinischen Maske und optimierter Beatmung	Kein Zugang	Gemein-de, Frankreich	6,678	2021–05 bis 2021–06	Keine Unterschiede bei SARS-CoV-2- Infektionen zwischen den Studiengruppen (primärer Endpunkt).
NCT04359264 <sup>75</sup> DISTANSE COVID	Einkommens- unterstützung in Höhe von 1000 \$ für in der Gemein- schaft lebende Erwachse- ne, die unter COVID-19- bedingten finanziellen Einbußen leiden, sowie Informationen über die Eindämmung der Verbreitung von COVID-19 per Telefon und E-Mail	Informa-tionen über die Verringer-ung der Verbreitung von COVID -19 allein per Telefon und per E-Mail	Gemein-de, Kanada	392	2020–04 bis 2020–05	Keine Unterschiede bei COVID- 19-Symptomen oder SARS-CoV-2- Infektionen zwischen den Studiengruppen (primärer Endpunkt).

Abkürzungen: N = Anzahl; NA = Nicht anwendbar; NR = Nicht berichtet.

#### Klinische Forschungsagenda zu COVID-19

65 ClinicalTrials.gov. (2022): Longitudinal COVID-19 Antibody Testing in Indiana University Undergraduate Students. Study Results. Zugriff am 24.03.2022. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04620798?view=results

Gao, Y., Xie, J., Ye, L.-S., Du, J., Zhang, Q.-Y. & Hu, B. (2021): Negative-Pressure Isolation Mask for Endoscopic Examination During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Randomized Controlled Trial, in: Clinical and Translational Gastroenterology, 12(2), e00314. https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000314

Bundgaard, H., Bundgaard, J. S., Raaschou-Pedersen, D. E. T., Buchwald, C. von, Todsen, T., Norsk, J. B., Pries-Heje, M. M., Vissing, C. R., Nielsen, P. B., Winsløw, U. C., Fogh, K., Hasselbalch, R., Kristensen, J. H., Ringgaard, A., Porsborg Andersen, M., Goecke, N. B., Trebbien, R., Skovgaard, K., Benfield, T., Ullum, H., Torp-Pedersen, C. & Iversen, K. (2021): Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers: A Randomized Controlled Trial, in: Annals of Internal Medicine, 174(3), 335–343. https://doi.org/10.7326/M20-6817

Helsingen, L. M., Løberg, M., Refsum, E., Gjøstein, D. K., Wieszczy, P., Olsvik, Ø., Juul, F. E., Barua, I., Jodal, H. C., Herfindal, M., Mori, Y., Jore, S., Lund-Johansen, F., Fretheim, A., Bretthauer, M. & Kalager, M. (2022): A Randomised Trial of Covid-19 Transmission in Training Facilities, in: medRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20138768

69 Sarwal, R., Dhamija, R. K., Jain, K. & Basavaraddi, I. V. (2021): Efficacy of Pranayama in Preventing COVID-19 in Exposed Healthcare Professionals: A Randomized Controlled Trial. OSF. https://doi.org/10.31219/osf.io/c3qub

Breza, E., Stanford, F. C., Alsan, M., Alsan, B., Banerjee, A., Chandrasekhar, A. G., Eichmeyer, S., Glushko, T., Goldsmith-Pinkham, P., Holland, K., Hoppe, E., Karnani, M., Liegl, S., Loisel, T., Ogbu-Nwobodo, L., Olken, B. A., Torres, C., Vautrey, P.-L., Warner, E. T., Wootton, S. & Duflo, E. (2021): Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial, in: Nature Medicine, 27(9), 1622–1628. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01487-3

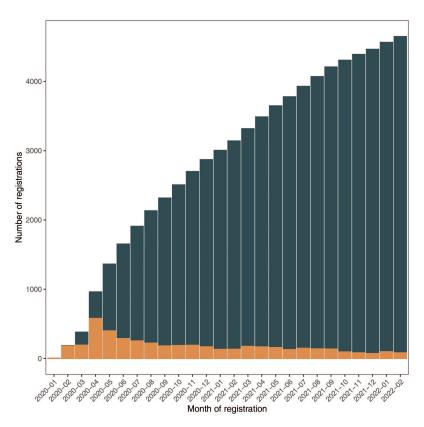
Revollo, B., Blanco, I., Soler, P., Toro, J., Izquierdo-Useros, N., Puig, J., Puig, X., Navarro-Pérez, V., Casañ, C., Ruiz, L., Perez-Zsolt, D., Videla, S., Clotet, B. & Llibre, J. M. (2021): Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial, in: The Lancet Infectious Diseases, 21(10), 1365–1372. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1

Young, B. C., Eyre, D. W., Kendrick, S., White, C., Smith, S., Beveridge, G., Nonnenmacher, T., Ichofu, F., Hillier, J., Oakley, S., Diamond, I., Rourke, E., Dawe, F., Day, I., Davies, L., Staite, P., Lacey, A., McCrae, J., Jones, F., Kelly, J., Bankiewicz, U., Tunkel, S., Ovens, R., Chapman, D., Bhalla, V., Marks, P., Hicks, N., Fowler, T., Hopkins, S., Yardley, L. & Peto, T. E. A. (2021): Daily testing for contacts of individuals with SARS-CoV-2 infection and attendance and SARS-CoV-2 transmission in English secondary schools and colleges: an open-label, cluster-randomised trial, in: The Lancet, 398(10307), 1217–1229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01908-5

Abaluck, J., Kwong, L. H., Styczynski, A., Haque, A., Kabir, M. A., Bates-Jefferys, E., Crawford, E., Benjamin-Chung, J., Raihan, S., Rahman, S., Benhachmi, S., Bintee, N. Z., Winch, P. J., Hossain, M., Reza, H. M., Jaber, A. A., Momen, S. G., Rahman, A., Banti, F. L., Huq, T. S., Luby, S. P. & Mobarak, A. M. (2022): *Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh*, in: Science, 375(6577), eabi9069. https://doi.org/10.1126/science.abi9069

<sup>74</sup> Delaugerre, C., Foissac, F., Abdoul, H., Masson, G., Choupeaux, L., Dufour, E., Gastli, N.,

Abbildung 1: Anzahl der Registrierungen von RCTs zu COVID-19 im Zeitverlauf. Kumulative Registrierung (dunkelblau) und Anzahl der Registrierungen pro Monat (orange)



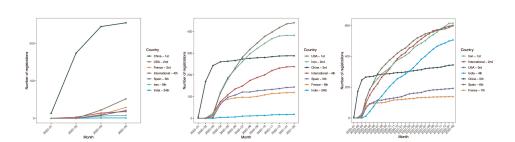
Zu beachten ist, dass 22 RCTs vor dem 1. Januar 2020, also vor Beginn der Pandemie, registriert wurden, dann aber angepasst wurden, um COVID-19-bezogene Maßnahmen zu bewerten oder COVID-19-Patienten einzubeziehen

Delarue, S. M., Néré, M. L., Minier, M., Gabassi, A., Salmona, M., Seguineau, M., Schmitt, S., Tonglet, S., Olivier, A., POYART, C., Le Goff, J., Lescure, X., Kernéis, S. & Tréluyer, J.-M. (2022): *Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a non-inferiority, randomised, controlled trial*, in: The Lancet Infectious Diseases, 22(3), 341–348. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00673-3

Persaud, N., Thorpe, K. E., Bedard, M., Hwang, S. W., Pinto, A., Jüni, P. & da Costa, B. R. (2021): Cash transfer during the COVID-19 pandemic: a multicentre, randomised controlled trial. Family Medicine and Community Health, 9, e001452. https://doi.org/10.1136/fmch-2021-001452

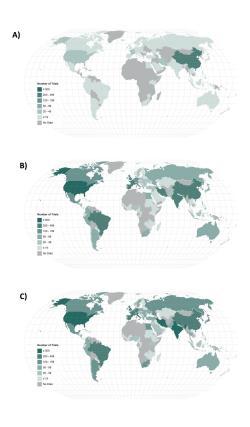
Abbildung 2: Entwicklung der 5 ranghöchsten Länder in Bezug auf die Anzahl der Registrierungen von RCTs zu COVID-19 während A) der ersten 100 Tage, B) nach einem Jahr und C) nach zwei Jahren

А В С



## Julian HIRT, Perrine JANIAUD und Lars G. HEMKENS

Abbildung 3: Entwicklung der COVID-19-Versuchsanmeldungen in der ganzen Welt während A) der ersten Tage (100 Tage), B) nach einem Jahr und C) nach zwei Jahren



## Ethische und rechtliche Aspekte der informierten Einwilligung bei klinischen Studien im Pandemiekontext

Tobias HERBST, Sebastian GRAF KIELMANSEGG, Daniel STRECH

### I. Hintergrund

Ein Hauptgrund dafür, dass sich eine Pandemie wie COVID-19 zu einer gesamtgesellschaftlichen Krisensituation entwickelt, ist das Fehlen evidenzbasierter Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Therapie dieser neuen Erkrankung. In kürzester Zeit entsteht deshalb ein weltweiter Forschungsbedarf. Die COVID-19-Pandemie führte dazu, dass innerhalb weniger Monate weltweit hunderte klinische Studien zu ein und derselben Erkrankung geplant, begutachtet, gefördert, durchgeführt und publiziert wurden. Im Juni 2020 waren bereits über 2300 Studien im Register clinicaltrials.gov registriert und davon waren mehr als die Hälfte interventionelle Studien. Diese hohe Anzahl an klinischen Studien in Kombination mit dem starken Zeitdruck, der sehr unsicheren Evidenzlage und den ausgeprägten Infektionsschutzmaßnahmen führte gleichfalls zu einer Verstärkung vieler forschungsethischer Herausforderungen und in einigen Fällen zu pandemie- bzw. COVID-19-spezifischen Herausforderungen auch in Deutschland.

Aus rechtlich-ethischer und medizinischer Perspektive ist unumstritten, dass auch in einer Pandemie- oder in anderen Ausnahmesituationen forschungsethi-

Die Arbeit an diesem Beitrag wurde unterstützt durch die BMBF-Förderung für das Projekt PRECOPE – Preparedness and Response for Ethical Challenges in Human Subject Research during COVID-19 and similar PandEmics (01KI20123). Wir danken dem PRECOPE Team (Lena Woydack, Stefanie Weigold und Alice Faust in Berlin; Rebecca Arndt, Anne-Sophie von Houwald und Hannah Prümm in Kiel) für hilfreiche Diskussionen und Recherchen sowie für die Durchführung der Interviewstudie, deren Ergebnisse an vielen Stellen als Ausgangsbasis für diesen Beitrag diente.

Janiaud, P., Axfors, C., Van't Hooft, J., Saccilotto, R., Agarwal, A., Appenzeller-Herzog, C., Contopoulos-Ioannidis, D.G., Danchev, V., Dirnagl, U., Ewald, H. et al. (2020): The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic – the first 100 days, in: F1000Res, 9:1193.

Faust, A., Sierawska, A., Kruger, K., Wisgalla, A., Hasford, J., Strech, D. (2021): Challenges and proposed solutions in making clinical research on COVID-19 ethical: a status quo analysis across German research ethics committees, in: BMC Medical Ethics, 22:96.

sche Standards zum Schutz von Studienteilnehmern<sup>3</sup> eingehalten werden müssen.<sup>4</sup> Gemäß der Deklaration von Helsinki und anderen Leitlinien und Gesetzen zur Forschung mit Menschen gehört dazu die Einholung der informierten Einwilligung (*informed consent*) potenzieller Studienteilnehmer.

### 1. Schwierige Bedingungen für informierte Einwilligung

Ein Pandemiegeschehen wie während der COVID-19-Pandemie kann die informierte Einwilligung aus verschiedenen Gründen erschweren. Eine qualitative Interviewstudie unter deutschen Ärzten, Forschern, Patienten und weiteren Akteuren der klinischen Forschung ergab folgende Probleme:<sup>5</sup>

- Zeitdruck: Die informierte Einwilligung muss oft unter erhöhtem Zeitdruck eingeholt werden, was u.a. auf die schnelle Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patienten mit COVID-19 zurückzuführen ist wie auch auf die Notwendigkeit, die Kontaktzeit zwischen Patienten und ärztlichem Personal zu reduzieren, um das Infektionsrisiko zu minimieren.
- Isolation und Hygienebedingungen: Verschiedene Befragte wiesen auf Schwierigkeiten beim Aufbau des Arzt-Patienten-Verhältnisses aufgrund der vorgesehenen Kontaktbeschränkungen und der Schutzkleidung hin. Aufgrund der strengen Isolationsbedingungen wurde nicht nur die Zeit, sondern auch die Anzahl der Patientenkontakte reduziert. Auch die Erreichbarkeit von gesetzlichen Vertretern und/oder Angehörigen war durch gesellschaftsweite social distancing-Maßnahmen und einen hohen Krankenstand eingeschränkt.
- Überforderung des Patienten: Die Befragten berichteten von mehreren Aspekten der Pandemiesituation, die den Patienten überfordert und damit die Qualität des Verfahrens der informierten Einwilligung beeinträchtigt haben könnten. Einige Patienten sahen sich mit parallelen/konkurrierenden Studienrekrutierungen konfrontiert. Die Patienten hatten oft Schwierigkeiten, die Dokumente zur Einverständniserklärung aufgrund ihrer Komplexität zu verstehen, ebenso wie den pandemischen Kontext, in dem sie die Rekrutierung für eine klinische Stu-

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Die m\u00e4nnliche Bezeichnung schlie\u00d8t im Rahmen dieses Textes alle Geschlechtsbezeichnungen mit ein

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> World Health Organization: *Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D*, https://www.who.int/publications/i/ite m/WHO-RFH-20.1 (Zugriff 05.10.2022).

Weigold, S., Schorr, S., Faust, A., Woydack, L., Strech D. (2022): Informed consent and trial prioritization for human subject research during the COVID-19 pandemic. Stakeholder experiences and viewpoints, in: medRxiv, doi:10.1101/2022.10.31.22281754.

die interpretieren mussten. Das Verfahren der informierten Einwilligung könnte vor allem jene Patienten überfordert haben, die bereits unter einer schweren Symptomatik und einem schnellen Fortschreiten der Krankheit litten. Darüber hinaus erwähnten einige Befragte eine erhöhte Gefahr von therapeutischem Missverständnis im Hinblick auf das neuartige Krankheitsbild.

## 2. Auswirkungen der erschwerten Bedingungen für informierte Einwilligung auf die Praxis der klinischen Forschung

Wenn die Prozesse für die informierte Einwilligung erschwert sind, wirkt sich dies nicht nur auf die selbstbestimmte Entscheidung von Patienten aus, sondern auch auf die Praxis der klinischen Forschung. Die oben erwähnte Interviewstudie adressierte auch diese Probleme und kam zu folgender Unterscheidung:

- Heterogene Begutachtungen: Einige Interviewteilnehmer wiesen beispielsweise auf Vorgaben von Ethikkommissionen hin, die den Ausschluss von Studienteilnehmern vorsehen, die ursprünglich ihre Einwilligung gegeben hatten, aber im Laufe der Studie aufgrund des Fortschreitens der Krankheit ihre Entscheidungskompetenz verloren haben. Andere Vorgaben von Ethikkommissionen erlauben dahingegen die Fortführung der Studie auch bei Verlust der Entscheidungskompetenz.
- Verzögerung und Misserfolg bei der Rekrutierung: Die Interviewteilnehmer berichteten von Verzögerungen bei der Studiendurchführung bis hin zu Stopps/Rekrutierungsausfällen, die sich beispielsweise aus Schwierigkeiten bei der Kontaktaufnahme mit gesetzlichen Vertretern während einer Pandemie ergeben haben.
- Verzerrung der Studienergebnisse: Einige Interviewteilnehmer betonten ferner das Risiko, dass selbst in durchgeführten Studien der Ausschluss schwerkranker Patienten aufgrund von Einwilligungsbeschränkungen zu einer starken Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnte. Die erwünschten und unerwünschten Effekte der getesteten Interventionen könnten bei leicht erkrankten, aber einwilligungsfähigen Patienten teilweise anders ausgefallen sein.

Einer anderen Studie zufolge wurden in Deutschland nur ca. 1% aller hospitalisierten COVID-19 Patienten in kontrollierten Therapiestudien eingeschlossen.<sup>6</sup> Die Rekrutierung für die 65 interventionellen Studien, die teilweise oder vollständig in Deutschland durchgeführt wurden, war oft mit Schwierigkeiten verbunden.

Hirt, J., Rasadurai, A., Briel, M., Düblin, P., Janiaud, P., Hemkens, L (2021).: Clinical trial research on COVID-19 in Germany? a systematic analysis, in: F1000Research, 10:913.

Insgesamt wurden nur 15% der initial für deutsche Zentren geplanten Patienten in die laufenden Studien eingeschlossen.<sup>7</sup>

### 3. Konsequenzen für die informierte Einwilligung

Einen Teil der oben genannten Probleme im Zusammenhang mit klinischen Studien könnte man dadurch begegnen, dass die klinischen Daten der von der Pandemie betroffenen Patienten für die Sekundärforschung zur Verfügung gestellt werden. Fragen zum richtigen Einwilligungsmodell für eine Biomaterial- und Datenspende wurden bereits in den Jahren vor der COVID-19-Pandemie am Beispiel der Biobanken und der Medizininformatikinitiative (MII) intensiv diskutiert. Die BMBF-finanzierte Pandemie-Kohorte NAPKON hat das Broad Consent-Modell der MII übernommen. Die COVID-19-Pandemie unterstreicht nicht nur den Bedarf einer Datenspende, sondern rückt auch die Fragestellung in den Vordergrund, ob bzw. unter welchen Bedingungen weitere Modifikationen wie ein opt-out-Modell für die Sekundärnutzung von Patientendaten rechtlich und ethisch vertretbar wären.

Für viele Fragestellungen im Kontext der Pandemie sind kontrollierte interventionelle Studien jedoch unabdingbar. Somit stellt sich die Frage, ob unter Pandemiebedingungen (oder anderen gesamtgesellschaftlichen Bedrohungslagen) eine Modifikation der Einwilligungsstandards bei interventioneller Forschung rechtlich und ethisch vertretbar oder sogar geboten ist. Welche Möglichkeiten ergeben sich aus rechtlicher und ethischer Perspektive, um auf die erschwerten Bedingungen der informierten Einwilligung angemessen zu reagieren? Und wie lässt sich ein akuter gesamtgesellschaftlicher Bedarf an der Entwicklung effektiver Therapie- bzw. Schutz-Maßnahmen in Einklang bringen mit dem Recht auf Selbstbestimmung?

Hirt et al., Clinical trial research on COVID-19 in Germany.

Zenker, S., Strech, D., Ihrig, K., Jahns, R., Muller, G., Schickhardt, C., Schmidt, G., Speer, R., Winkler, E., von Kielmansegg, S. et al. (2022): Data protection-compliant broad consent for secondary use of health care data and human biosamples for (bio)medical research: Towards a new German national standard, in: Journal of Biomedical Informatics, 131:104096.

Strech, D., von Kielmansegg, S., Zenker, S., Krawczak, M., Semler, S. (2020): Wissenschaftliches Gutachten. "Datenspende" – Bedarf für die Forschung, ethische Bewertung, rechtliche, informationstechnologische und organisatorische Rahmenbedingungen. Erstellt für das Bundesministerium für Gesundheit, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Datei en/5\_Publikationen/Ministerium/Berichte/Gutachten\_Datenspende.pdf (Zugriff 24.09.2022).

### 4. Ziel dieses Beitrages

Im Folgenden wird diese Problemstellung aus rechtlicher und ethischer Perspektive analysiert. Welche Modifikationen der informierten Einwilligung sind aus rechtlicher Perspektive möglich sowohl für die Sekundärnutzung von Daten wie auch für interventionelle Studien? Welche Folgefragen und Lösungsansätze zur praktischen Umsetzung der informierten Einwilligung ergeben sich vor diesem Hintergrund aus ethisch-translationaler Perspektive?

Die rechtliche und ethische Analyse fokussiert sich auf Besonderheiten der COVID-19-Pandemie. Die Ergebnisse sind jedoch für zukünftige Notfallsituationen ebenfalls relevant, wenn sie Besonderheiten wie u.a. der Ausprägung der gesellschaftlichen Bedrohung und der Relevanz klinischer Forschung angepasst werden.

## II. Die rechtliche Perspektive

### 1. Kein Ausnahmerecht

Die angemessene Auflösung des Spannungsverhältnisses zwischen Gemeinwohlinteresse an Forschung und Individualinteresse der betroffenen Patienten bzw. Forschungsteilnehmer in der Pandemiesituation ist auch für die rechtliche Bewertung eine Herausforderung. Der besondere Forschungsdruck ändert nicht von sich aus die geltenden rechtlichen Standards. Weder die Rechtsgrundlagen für interventionelle Forschung (z.B. klinische Arzneimittelprüfungen) noch das Datenschutzrecht kennen einen Ausnahmezustand im Rechtssinne, der die üblichen Standards außer Kraft setzen würde. Daran hat sich auch während der COVID-19-Pandemie nichts Wesentliches geändert.

Zwar wurde zu Beginn der Pandemie mit § 5 Abs. 2 Nr. 4 lit. a IfSG für den Zeitraum einer vom Bundestag festgestellten epidemischen Lage von nationaler Tragweite eine notstandsähnliche Sonderregelung im Infektionsschutzrecht verankert, die das Bundesgesundheitsministerium sehr allgemein zu Verordnungen ermächtigt, die Ausnahmen u.a. von den Vorschriften des AMG zur klinischen Prüfung vorsehen.<sup>11</sup> Davon ist jedoch nur in geringem Umfang Gebrauch gemacht worden, nämlich durch Vereinfachung gewisser Verfahrensregeln im Verfahren

Kugelmann, D. (2020): Gesundheitsnot kennt Datenschutzgebot, https://verfassungsblog.de/ges undheitsnot-kennt-datenschutzgebot/ (Zugriff 05.10.2022).

Eingefügt durch das Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 27.3.2020, BGBl. I 587.

der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission bei der Genehmigung klinischer Prüfungen. <sup>12</sup> Die materiellen Voraussetzungen klinischer Prüfungen sind demgegenüber unangetastet geblieben, und es stand auch nie ernsthaft zur Diskussion, sie herabzusetzen. Ob die ihrem Wortlaut nach umfassende Ermächtigung des § 5 Abs. 2 Nr. 4 lit. a IfSG ein solches Vorhaben abgedeckt hätte, ist denn auch zweifelhaft. Eckpunkte für eine wesentliche Verkürzung grundrechtlich geschützter Positionen der Forschungsteilnehmer hätte der Gesetzgeber selbst vorgeben müssen. Seit mit Geltungsbeginn der EU-Verordnung 536/2014 zum 31. Januar 2022 die Voraussetzungen klinischer Prüfungen durch unmittelbar anwendbares Unionsrecht definiert werden, gilt ohnehin, dass der nationale Gesetzgeber nicht mehr einseitig davon abweichen darf.

Auch das Datenschutzrecht kennt keine Notstandsklauseln für die Forschung. Der bei Ausbruch der Pandemie ins Spiel gebrachte Gedanke, im IfSG auch eine datenschutzrechtliche Sonderklausel für Epidemiefälle zu verankern,<sup>13</sup> ist von der Politik nicht aufgegriffen worden. So gilt für Beobachtungsstudien und Register<sup>14</sup> ebenso wie für interventionelle Studien, dass sie sich auch im Pandemiefall auf die normalen gesetzlichen Vorgaben stützen müssen. Dies führt zu der Folgefrage, welche Spielräume der geltende gesetzliche Rahmen lässt, um der besonderen Dringlichkeit und den besonderen Bedingungen einer Pandemiesituation Rechnung zu tragen.

## 2. Einwilligungsgestützte Forschung in der Pandemiesituation

Soweit medizinische Forschung – wie in aller Regel der Fall – auf eine Einwilligung der Studienteilnehmer gestützt ist, geht die Hauptfrage dahin, wie unter den schwierigen Rahmenbedingungen einer Pandemie wirksame Einwilligungen eingeholt werden können. Dies ist bei akut betroffenen Patienten, und damit einer be-

<sup>§ 4</sup> Abs. 6 und § 8 MedBVSV. Diese Verordnung tritt am 22.11.2022 wieder außer Kraft. Die genannten Regelungen zu klinischen Prüfungen sind durch den zwischenzeitlichen Geltungsbeginn der EU-Verordnung 536/2014 allerdings ohnehin obsolet.

Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 19.5.2020 zum Patientendatenschutzgesetz (2020), S. 19 f.), https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\_upload/\_old-files/downloads/pdf-Ordner/Politik/PDSG\_SN\_BAEK\_19052020\_final\_.pdf (Zugriff 05.10.2022).

Dazu nunmehr ausführlich: Niemeyer, A., Semler, C., Velt, C., Werner, H., van den Berg, N., Röhring, R., Gurisch, C., Schlünder, I., Beckedorf, I. (2021): Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\_Publikationen/Gesundhei t/Berichte/REG-GUT-2021\_Registergutachten\_BQS-TMF-Gutachtenteam\_2021-10-29.pdf (Zugriff 05.10.2022).

sonders wichtigen Studienpopulation, oftmals problematisch. Das liegt nicht nur an der besonderen Situation der Angst, des Stresses und der körperlichen Beeinträchtigung – Umstände, mit denen auch Patientenstudien in anderen Krankheitsfeldern konfrontiert sind. Hinzukommen, wie oben erwähnt, die pandemiebedingten Faktoren der Zeitnot, der Isolation und der Überforderung der Patienten, durch die die Zumutbarkeit und Validität des Einwilligungsverfahrens zusätzlich in Frage gestellt werden. Um gleichwohl ein Umfeld zu schaffen, das eine autonome und rationale Einwilligungsentscheidung des Patienten begünstigt, sind hier kompensatorische Maßnahmen notwendig. In Betracht kommt dafür beispielsweise die Ermöglichung einer bildgestützten Kommunikation aus der Isolierstation heraus mit Angehörigen mit Hilfe mobiler elektronischer Geräte. Ähnliches kann für ein Aufklärungsgespräch in Betracht kommen.

Rechtlich lassen sich solche praktischen Vorkehrungen bei pragmatischer Auslegung der Vorschriften zur Aufklärung und Einwilligung umsetzen. <sup>15</sup> Allerdings sind die Möglichkeiten der praktischen Abfederung der Defizite des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses in der Pandemiekonstellation letztlich begrenzt. Es ergäbe auch wenig Sinn, die rechtlichen Anforderungen an die Wirksamkeit einer Einwilligung abzusenken. Diese Anforderungen sind ohnehin kaum formalisiert, sondern stellen auf die materielle Essenz einer autonomen Entscheidung ab – Einsichtsfähigkeit, Freiwilligkeit und Informiertheit. Sind diese Kriterien nicht in ausreichendem Maße erfüllt, lässt sich eine normative Legitimation der Forschung über das Einwilligungsprinzip nicht mehr überzeugend erreichen. Es bleibt dann nur der Weg einer einwilligungsunabhängigen Legitimation.

Da die Wirksamkeitsbedingungen einer Einwilligung relativ unbestimmt sind, ist in vielen Fällen nicht eindeutig zu beantworten, ob eine wirksame Einwilligung noch möglich ist oder nicht. Das ist ein gängiges Problem in vielen klinischen Konstellationen. In der Pandemieforschung kommt es jedoch, mehr noch als sonst, auf eine Gesamtbetrachtung innerer und äußerer Umstände an. Je stärker die Kommunikation im Aufklärungs- und Entscheidungsprozess eingeschränkt ist, desto gravierender wirken sich auch innere Verständnis- und Entscheidungsschwächen des Betroffenen aus. Und je tiefer Forschung in diese Grauzone zwischen klar vorliegender und klar fehlender Einwilligungsfähigkeit hineinrückt, desto mehr sollte

Das gilt jedenfalls cum grano salis. In der Praxis haben die pandemiebedingten Einschränkungen der klinischen Forschung – und zwar auch der nicht-pandemiebezogenen Forschung – erhebliche Schwierigkeiten bereitet, weil das dichte regulatorische Netz darauf in keiner Weise zugeschnitten war. Im Allgemeinen sind dafür pragmatische Lösungen gefunden worden. Dennoch steht außer Frage, dass die besonderen Umstände einer epidemischen Konstellation – die ja stets eintreten kann – regulatorisch besser vorbedacht werden müssen.

sie sich legitimatorisch auch jenseits der Einwilligung absichern. Anders formuliert: Je ungünstiger – und weniger kompensierbar – die inneren und äußeren Voraussetzungen für eine autonome Einwilligungsentscheidung sind, je unsicherer mithin die Voraussetzungen für eine wirksame Einwilligung sind, desto wichtiger wird es, sich zusätzlich an den Maßstäben zu orientieren, die für Forschung *ohne* Einwilligung gelten. Das lenkt den Blick auf die Frage, unter welchen Bedingungen Forschung gesetzlich auch ohne Einwilligung zulässig ist.

## 3. Einwilligungsunabhängige Forschung in der Pandemiesituation

### a) Interventionelle klinische Prüfungen

Für interventionelle klinische Prüfungen im Bereich der Arzneimittel und Medizinprodukte ist die Einwilligung grundsätzlich eine condicio sine qua non. 16 Ist es aufgrund mangelnder Einwilligungsfähigkeit eines Patienten nicht möglich, unmittelbar vor Beginn einer klinischen Prüfung seine Einwilligung einzuholen, dann besteht zunächst jedenfalls in rechtlicher Hinsicht die gegenüber den weiteren noch zu erörternden Vorgehensweisen vorzugswürdige Möglichkeit einer Vorausverfügung, also einer vorweggenommenen Einwilligung des Patienten im noch einwilligungsfähigen Zustand. Art. 31 Abs. 1 CTR und Art. 64 Abs. 1 MDR erwähnen diese Möglichkeit ("... sofern sie ihre Einwilligung nach Aufklärung nicht vor Verlust ihrer Einwilligungsfähigkeit erteilt oder sie diese verweigert haben, ... "). 17 Im Anwendungsbereich der CTR normiert § 40b Abs. 4 AMG n.F. dies als zwingende Voraussetzung bei bloß gruppennützigen klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen. 18 Denkbar wäre etwa im Kontext einer Krankheit wie COVID-19, bei der es während des Klinikaufenthaltes zu einer dramatischen Verschlechterung des Gesundheitszustandes und damit zum plötzlichen Eintritt der Einwilligungsunfähigkeit kommen kann, die Einholung der Einwilligung in bestimmte klinische Prüfungen schon am Beginn des Klinikaufenthaltes, wenn zu diesem Zeitpunkt die Einwilligungsfähigkeit noch besteht. Ein

Art. 28 Abs. 1 lit. c und Art. 29 der Verordnung (EU) 536/2014 (Clinical Trial Regulation, im Folgenden als CTR abgekürzt); Art. 62 Abs. 4 lit. f und Art. 63 der Verordnung (EU) 2017/745 (Medical Device Regulation, im Folgenden als MDR abgekürzt).

Vgl. zur Vorausverfügung auch: Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (ZE-KO): Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen, in: Deutsches Ärzteblatt 2019, Jg. 116 (10), A1–A8 (hier "Probandenverfügung" genannt).

Das AMG weicht insofern von der Regelung in Art. 31 Abs. 1 lit. g Ziff. ii) CTR ab, die gruppennützige klinische Prüfungen unter bestimmten Voraussetzungen auch unabhängig von einer Vorausverfügung zulässt. Diese Abweichung beruht auf der Öffnungsklausel in Art. 31 Abs. 2 CTR; dazu auch sogleich im Text.

solches Vorgehen ist aber nicht oder nur eingeschränkt praktikabel, wenn Patienten schon zu Beginn des Klinikaufenthaltes einwilligungsunfähig sind oder die informierte Einwilligung aufgrund der durch die Isolierung der Patienten eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten erschwert wird.

Liegt keine Vorausverfügung des Prüfungsteilnehmers vor, verlangen die Regelungen in Art. 31 Abs. 1 lit. a CTR und Art. 64 Abs. 1 lit. a MDR – neben weiteren Voraussetzungen –<sup>19</sup> grundsätzlich die informierte Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters. "Gesetzlicher Vertreter" ist nach Art. 2 Abs. 2 Nr. 20 CTR im hier interessierenden Kontext eine Person oder Stelle, die berechtigt ist, im Namen einer nicht einwilligungsfähigen Person die Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. Das kann der durch eine Vorsorgevollmacht Bevollmächtigte oder ein Betreuer sein. Falls keine Vorsorgevollmacht vorliegt und die Bestellung eines Betreuers nicht vor Studienbeginn möglich ist, kann das Betreuungsgericht nach § 300 FamFG einen vorläufigen Betreuer bestellen. Ist auch das nicht rechtzeitig möglich, kann das Betreuungsgericht nach § 1908i Abs. 1 Satz 1 BGB in Verbindung mit § 1846 BGB selbst im Wege einer sogenannten Maßregel entscheiden ("Heidelberger Verfahren").<sup>21</sup>

Es fragt sich, nach welchen Maßstäben der Bevollmächtigte, der Betreuer oder das Betreuungsgericht als Vertreter des Einwilligungsunfähigen über dessen Teilnahme an einer klinischen Prüfung entscheiden sollen. Im Fall der Vorsorgevollmacht ergeben sich solche Maßstäbe ggf. aus der Vollmacht selbst; diese können sehr unterschiedlich sein und sollen daher im Folgenden nicht weiter betrachtet werden. Für die Betreuung gibt § 1901 Abs. 2 BGB das Wohl des Betreuten als Maßstab vor; dabei muss nach § 1901 Abs. 3 BGB den Wünschen des Betreuten grundsätzlich entsprochen werden, einschließlich der Wünsche, die der Betreute ggf. vor der Bestellung des Betreuers geäußert hat. Lässt sich aus Äußerungen oder dem Verhalten des Betreuten – in der Zeit vor der Erkrankung oder danach –

Auf die in Art. 31 CTR und Art. 64 MDR normierten weiteren Voraussetzungen einer klinischen Prüfung mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern wird hier nicht eingegangen. Die Voraussetzungen sind folgende: Der Prüfungsteilnehmer hat die Informationen über die klinische Prüfung in einer seiner Verständnisfähigkeit angemessenen Form erhalten; sein ausdrücklicher Wunsch nach Nicht-Teilnahme wird beachtet; es gibt keine finanziellen Anreize; die Daten können nicht mit einwilligungsfähigen Personen gewonnen werden; die klinische Prüfung steht in direktem Zusammenhang mit einem klinischen Zustand des Prüfungsteilnehmers. Auf die ebenfalls verlangte Eigen- oder Gruppennützigkeit wird im Text noch eingegangen.

So: ZEKO, Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen, A5.

Dazu: Jansen, S. (2015): Forschung an Einwilligungsunfähigen, Berlin, 192 f.; Brückner, U., Brockmeyer N.H., Gödicke P., Kratz, E.J., Scholz, Taupitz, J., Weber, T. (2010): Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien, MedR, 69–74 (73).

darauf schließen, dass er mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung einverstanden wäre, dann ist die Einwilligung des Vertreters grundsätzlich möglich; die einschränkende Formulierung "soweit dies dessen Wohl nicht zuwiderläuft" in § 1901 Abs. 3 S. 1 BGB steht jedenfalls solchen Forschungsmaßnahmen, die nur minimale Risiken und Belastungen mit sich bringen, nicht entgegen.<sup>22</sup> Liegen keine solchen Hinweise vor. dann ist der auf andere Weise zu bestimmende mutmaßliche Wille des Patienten für die Entscheidung des Vertreters maßgeblich.<sup>23</sup> Grundsätzlich stimmt der mutmaßliche Wille des Patienten mit seinem objektiv verstandenen Interesse überein. Ergibt die Nutzen/Risiko-Abwägung, dass der Patient mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus der Forschungsmaßnahme größeren Nutzen zieht als aus der Standardbehandlung, dann entspricht die Teilnahme an der klinischen Prüfung dem objektiven Interesse des Patienten und damit seinem mutmaßlichen Willen.<sup>24</sup> Gleiches gilt für den Fall, dass verschiedene Behandlungen in randomisierter Weise miteinander verglichen werden, die im Vorhinein als gleichwertig angesehen werden, von denen sich also noch nicht sagen lässt, welche mutmaßlich überlegen sein wird - hier besteht wenigstens die Chance, dass der Patient dem Studienarm mit der am Ende überlegenen Behandlung zugeteilt wird. Gegebenenfalls kann in die Abwägung auch einfließen, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung mit einer besonders intensiven Begleitdiagnostik verbunden ist, die einen zusätzlichen Vorteil für den Patienten darstellt.<sup>25</sup>

Es stellt sich die Frage, wie die Entscheidung des Vertreters des Patienten auszusehen hat, wenn die Forschungsmaßnahme aus Sicht des Patienten rein fremdoder gruppennützig ist; eine ähnliche Konstellation kann sich auch bei einer bloßen (belastenden) Untersuchung ergeben, die für den Patienten selbst keinen Nutzen bringt. Dieser Frage vorgelagert ist allerdings jedenfalls im Bereich der Arzneimittel und Medizinprodukte das rechtliche Verbot solcher fremdnützigen (oder auch gruppennützigen) Forschung an Nichteinwilligungsfähigen, das sich im Um-

So auch: Jansen, *Forschung an Einwilligungsunfähigen*, 145 (hier mit Bezug auf fremdnützige Forschung).

Vgl. dazu und zum Folgenden: Brückner et al., Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien, 70.

Zur Frage, unter welchen Voraussetzungen ein Anspruch des Patienten auf die für überlegen erachtete Forschungsmethode im Rahmen eines Heilversuchs außerhalb der klinischen Prüfung besteht, näher: Wehage C. (2014): Klinische Prüfung an Notfallpatienten, Göttingen, 62 ff.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Ähnlich: Brückner et al., *Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien*, 70. Freilich wird gegen die Einbeziehung der Begleitdiagnostik in die Abwägung mitunter eingewendet, dass der Patient in jedem Fall, also auch ohne Teilnahme an der klinischen Prüfung, einen Anspruch auf optimale Diagnostik habe; so etwa Wehage, *Klinische Prüfung an Notfallpatienten*, 62.

kehrschluss aus § 40b Abs. 4 AMG n.F. (hier nur für volljährige Nichteinwilligungsfähige) bzw. Art. 64 Abs. 1 lit. g MDR ergibt. Die Regelung im AMG stellt dabei eine nach Art. 31 Abs. 2 CTR zulässige strengere nationale Regelung gegenüber der Regelung in Art. 31 Abs. 1 lit. g Ziff. ii) CTR dar, die unter bestimmten Voraussetzungen den Nutzen für die durch den Prüfungsteilnehmer repräsentierte Bevölkerungsgruppe (also den Gruppennutzen) genügen lässt. Außerhalb der gesetzlich geregelten Bereiche gibt es kein explizites Verbot fremdnütziger (oder gruppennütziger) Forschung an Nichteinwilligungsfähigen – allerdings stellt die nach § 15 Abs. 3 der Musterberufsordnung zu beachtende Deklaration von Helsinki (dort insb. in Nrn. 28-30) bestimmte Anforderungen für solche Forschung auf wie etwa die Beschränkung auf lediglich minimale Risiken und minimale Belastungen. Bei solcher grundsätzlich erlaubter fremd- oder gruppennütziger Forschung kommt es darauf an, ob die Teilnahme an einer klinischen Prüfung auch dann dem mutmaßlichen Willen des Patienten entsprechen kann, wenn diese Teilnahme keinen (eigenen) Nutzen für den Patienten verspricht. Von vornherein ausgeschlossen ist dies jedenfalls nicht. Soweit es Anhaltspunkte aus früheren Äußerungen oder früherem Verhalten des Patienten gibt, die darauf schließen lassen, dass er, wäre er einwilligungsfähig, auch bei rein fremd- oder gruppennütziger Forschung in die Teilnahme einwilligen würde, kann auf einen entsprechenden mutmaßlichen Willen geschlossen werden.<sup>26</sup> Fehlt es an solchen Anhaltspunkten, dann lässt sich nicht begründen, warum die Teilnahme an einer solchen klinischen Prüfung dem Wohl des Patienten dient; der Vertreter darf dann nicht in die Teilnahme einwilligen.

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich auf Situationen, in denen vor dem Einschluss in die klinische Prüfung wenigstens die Entscheidung eines Vertreters eingeholt werden kann. Ist dies aus Zeitgründen nicht möglich, dann kommen im Bereich der Arzneimittel und Medizinprodukte die (in der Sache identischen) Notfallregelungen in Art. 35 CTR bzw. Art. 68 MDR zur Anwendung. Voraussetzung ist, dass es "nicht möglich [ist], innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit im Vorfeld dem gesetzlichen Vertreter alle Informationen bereitzustellen und eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung von diesem einzuholen" (Art. 35 Abs. 1 lit. c CTR und Art. 68 Abs. 1 lit. c MDR). Die zeitliche Dringlichkeit muss sich also aus der medizinischen Notwendigkeit des Behandlungsbeginns ergeben. Eine wesentliche weitere Voraussetzung der Anwendung der Notfallregelungen ist der zu erwartende Nutzen der Prüfungsteilnahme für den Patienten

Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 2015, 189 ff.; Ähnlich: ZEKO, Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen, A7.

selbst: "[E]s gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung [CTR: unter Umständen] [MDR: potentiell] einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, mit dem eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung erreicht wird, die das Leiden des Prüfungsteilnehmers lindert und/oder seine Gesundheit verbessert, oder mit dem die Diagnose seiner Krankheit ermöglicht wird" (Art. 35 Abs. 1 lit. b CTR bzw. Art. 68 Abs. 1 lit. b MDR). Fremd- oder gruppennützige Forschung ist in der Notfallregelung nicht vorgesehen.<sup>27</sup> Ist die Notfallregelung anwendbar, dann kann der Einschluss des Patienten in die klinische Prüfung zunächst ohne die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters erfolgen. Für die Beurteilung, ob die Voraussetzungen der Notfallregelung erfüllt sind, kann ggf. auch ein an der klinischen Prüfung nicht beteiligter Konsiliararzt einbezogen werden, um Missbrauch zu vermeiden ("Gießener Modell").<sup>28</sup> Die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bzw. - im Fall der Wiedererlangung der Einwilligungsfähigkeit – des Prüfungsteilnehmers in die weitere Prüfungsteilnahme muss nach Art. 35 Abs. 2 CTR bzw. Art. 68 Abs. 2 MDR unverzüglich eingeholt werden; ist der gesetzliche Vertreter vor Eintritt der Einwilligungsfähigkeit erreichbar, dann ist zunächst seine informierte Einwilligung und nach Eintritt der Einwilligungsfähigkeit die des Prüfungsteilnehmers einzuholen. Wird die Einwilligung nicht erteilt, müssen der gesetzliche Vertreter bzw. der Prüfungsteilnehmer über das Recht informiert werden, der Nutzung von Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung bislang gewonnen wurden, zu widersprechen (Art. 35 Abs. 3 CTR und Art. 68 Abs. 3 MDR). Die zunächst erfolgende Erhebung und Speicherung von Daten und das Sammeln von Biomaterialien, die ohnehin im Rahmen der Forschungsmaßnahme oder – bei randomisierten Studien – der Standardbehandlung anfallen, dürften daher von der Notfallregelung gedeckt sein; über die Möglichkeit deren Nutzung entscheidet dann der gesetzliche Vertreter bzw. der Prüfungsteilnehmer im Rahmen der Widerspruchsmöglichkeit. Außerhalb des Anwendungsbereichs der Notfallregelungen in Art. 35 CTR und

Art. 68 MDR oder ähnlicher expliziter Regelungen ergibt sich die rechtliche

Kritik an dieser Regelung der CTR im Hinblick auf die Möglichkeit, dass auch bei Notfallpatienten Anhaltspunkte für einen mutmaßlichen Willen zugunsten fremdnütziger Forschung vorliegen können bei: Jansen, S. (2016): Der Schutz des Patienten und Probanden bei klinischen Prüfungen nach geplanten Neuerungen im Arzneimittelrecht, in: MedR 34, 417–423 (420 F.).

Dazu: Habermann, E., Lasch, H., Gödicke, P. (2000): Therapeutische Prüfungen an Nicht-Einwilligungsfähigen im Eilfall – ethisch geboten und rechtlich zulässig?, in: NJW, 3389–3394 (3394); Brückner et al., Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien, 73; Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 191 f.

Zulässigkeit des Einschlusses eines Nichteinwilligungsfähigen in eine klinische Prüfung ohne die aus Zeitgründen noch nicht einholbare Einwilligung des gesetzlichen Vertreters aus den strafrechtlichen Grundsätzen zur Rechtfertigung der mit der Forschungsmaßnahme ggf. einhergehenden tatbestandlichen Körperverletzung (§ 223 Abs. 1 StGB).<sup>29</sup> Hier kommt die mutmaßliche Einwilligung des Prüfungsteilnehmers als Rechtfertigungsgrund in Betracht.<sup>30</sup> Wie schon dargelegt, kann die mutmaßliche Einwilligung bei Fehlen von Anhaltspunkten aus dem früheren Verhalten des Patienten nur für solche klinische Prüfungen angenommen werden, die dem Prüfungsteilnehmer selbst einen Nutzen versprechen.<sup>31</sup> Der rechtfertigende Notstand (§ 34 StGB) wird als Rechtfertigungsgrund für einen bloß fremd- oder gruppennützigen Eingriff ganz überwiegend abgelehnt.<sup>32</sup> Das Gleiche gilt für eine analoge Anwendung des § 193 StGB (Wahrnehmung berechtigter Interessen)<sup>33</sup> und den unmittelbaren Rückgriff auf den Schutz von Grundrechten Dritter.<sup>34</sup>

Rechtspolitische Überlegungen, fremd- oder gruppennützige Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen durch gesetzliche Neuregelung in weiterem Umfang und auch in der Notfallsituation (also zunächst ohne Beteiligung eines Vertreters) zu ermöglichen, müssen sich an den verfassungsrechtlichen Vorgaben orientieren. Insbesondere das Grundrecht der Menschenwürde aus Art. 1 Abs. 1 GG setzt hier Grenzen, verbietet es doch nach der gängigen "Objektformel" des Bundesverfassungsgerichts, "den Menschen zum bloßen Objekt im Staat zu machen". Allerdings stellt nicht jede rechtliche Handlungs- oder Duldungspflicht, die keine Rücksicht auf die Interessen eines Menschen nimmt, einen Verstoß gegen die Menschenwürde dar; der Mensch ist ohnehin eingebunden in eine Vielzahl gesellschaftlicher und staatlicher Abhängigkeitsverhältnisse. Eine Menschenwürde-

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Zur Tatbestandsmäßigkeit der Heilbehandlung im vorliegenden Kontext vgl.: Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 2015, 243 ff.

Dazu: Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 295 ff.; Wehage, Klinische Prüfung an Notfallpatienten, 158 f.

Dazu auch speziell für die Notfallsituation: Spickhoff, A. (2006): Forschung an nichteinwilligungsfähigen Notfallpatienten, in: MedR 12, 707–715 (713 ff.).

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Zu den Argumenten im Einzelnen: Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 303 ff.; Wehage, Klinische Prüfung an Notfallpatienten, 161 ff.

Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 307 ff.; Wehage, Klinische Prüfung an Notfallpatienten, 159 f.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> So in Bezug auf die Forschungsfreiheit: Jansen, Forschung an Einwilligungsunfähigen, 309 ff.

Hier zur statistischen Erhebung personenbezogener Daten: BVerfGE 27, 1 (6). Vgl. dazu und zum Folgenden: Höfling, W. (2021): *Art. 1 Rn. 15*, in: Sachs, M. (Hg.): Grundgesetz. Kommentar, 9. Auflage, München.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> BVerfGE 30, 1 (25 f.).

verletzung liegt aber jedenfalls dann vor, wenn der Umgang mit einem Menschen Ausdruck der Verachtung seines Wertes ist, der ihm kraft seines Personseins zukommt.<sup>37</sup> Wo genau die Menschenwürde der fremd- oder gruppennützigen Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen in Notfallsituationen eine Grenze ziehen würde, ist umstritten. Von einer Ansicht werden gruppennützige Forschungsmaßnahmen in Notfallsituationen, die mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen verbunden sind, als vereinbar mit der Menschenwürde betrachtet;<sup>38</sup> eine andere (wohl in der Minderheit befindliche) Ansicht sieht jegliche gruppennützige Forschung an Nichteinwilligungsfähigen als Verstoß gegen die Menschenwürde an.<sup>39</sup>

### b) Nicht-interventionelle Forschung

Anders stehen die Dinge bei der nicht-interventionellen Forschung. Hier geht es nicht um Einwilligungen in Eingriffe in die körperliche Integrität,<sup>40</sup> sondern nur um solche in die Datenverarbeitung – insb. um eine Sekundärnutzung von Patientendaten aus der klinischen Versorgung, aber auch z.B. um Public Healthbezogene Forschung zur Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen im öffentlichen Raum o.ä. Maßgeblich sind daher die datenschutzrechtlichen Verarbeitungsermächtigungen, die eine einwilligungsunabhängige Forschung in wesentlich größerem Umfang ermöglichen als bei interventionellen Studien. Die DSGVO erlaubt ausdrücklich eine Datenverarbeitung – auch von gesundheitsbezogenen, also besonders sensiblen Daten – zu wissenschaftlichen Forschungszwecken auch ohne Einwilligung, wenn ein angemessenes Schutzniveau sichergestellt ist.<sup>41</sup> Dabei wird die Forschung im Vergleich zu anderen Nutzungszwecken ausdrücklich

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> BVerfGE 30, 1 (26 f.).

Wehage, Klinische Prüfung an Notfallpatienten, 171 ff. (insb. 190 f.); Reimer, F. (2017): Die Forschungsverfügung, Heidelberg, 129 ff.; Rosenau, H.: Die Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen als rechtliche Möglichkeit, in: Hilgendorf, E., Beck, S. (Hg.): Biomedizinische Forschung in Europa, Baden-Baden 2010, 117–138 (134 ff.); Art. 28 der Deklaration von Helsinki (Fassung von Fortaleza 2013) erachtet gruppennützige Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen bei bloß minimalen Risiken und minimalen Belastungen unter bestimmten weiteren Voraussetzungen als zulässig, Art. 30 erstreckt dies auch auf die Notfallsituation; ebenso Art. 17 Abs. 2 des Übereinkommens über Menschenrechte und Biomedizin (Oviedo 1997) i.V.m. Art. 19 Abs. 2 Ziff. iv des Zusatzprotokolls Forschung (Straßburg 2005); Zu Letzterem: Spickhoff, Forschung an nichteinwilligungsfähigen Notfallpatienten, 712.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Freier, F. (2009): Recht und Pflicht in der medizinischen Humanforschung, Heidelberg, 278 ff.

Streng davon zu trennen ist die medizinische Behandlung als solche. Für sie ist nach § 630d BGB stets eine Einwilligung erforderlich.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Art. 9 Abs. 2 lit. j i.V.m. Art. 89 DSGVO; Auch Art. 9 Abs. 2 lit. g, h und i DSGVO werden hier gelegentlich genannt

herausgehoben und begünstigt (sog. Forschungsprivileg), ohne allerdings einen Freibrief zu genießen.<sup>42</sup> Das notwendige Schutzniveau wird in der DSGVO selbst nur sehr vage skizziert. Notwendig ist jedoch in jedem Fall eine nationale Rechtsgrundlage, die diese unionsrechtliche Öffnungsklausel umsetzt. Abgesehen von einigen Spezialregelungen, die für die Pandemieforschung nicht oder nur wenig relevant sind,<sup>43</sup> sind dies die Forschungsklauseln in den Landeskrankenhausgesetzen<sup>44</sup> und den allgemeinen Datenschutzgesetzen. Ihre Heranziehung wirft im Kern zwei Fragestellungen auf.

Da die Forschungsklauseln der genannten Gesetze nicht identisch sind, ist zunächst zu klären, welche von ihnen für ein Forschungsvorhaben konkret anwendbar ist. Das hängt vom Träger und Standort der forschenden Einrichtung ab. Diese Rechtszersplitterung ist für die standortübergreifende Forschung ein beträchtliches Problem. Der Bundesgesetzgeber hat allerdings im März 2020 – bereits durch die Pandemie ausgelöst – eine Neuregelung in § 287a SGB V erlassen, nach der bundesländerübergreifende Verbundforschung einheitlich der Forschungsklausel des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) unterfällt. Damit sollte der Verbundforschung (wie z.B. der Medizininformatikinitiative oder dem Netzwerk Universitätsmedizin) eine einheitliche Rechtsgrundlage für einwilligungsunabhängige Forschung zur Verfügung gestellt werden. Allerdings ist hierzu noch Manches ungeklärt – etwa die Frage, ob diese Neuregelung angesichts ihres Regelungsortes im SGB V nur für gesetzlich Krankenversicherte anwendbar ist. de

Zum zweiten kommt es auf die inhaltlichen Anforderungen dieser Forschungsklauseln an. Sie variieren im Detail, aber alle Klauseln folgen im Wesentlichen demselben Grundmuster. Voraussetzung der Datenverarbeitung für Forschungszwecke ist stets die Erforderlichkeit der Datenverarbeitung und eine Güterabwägung zwischen Forschungs- und Ausschlussinteresse. <sup>47</sup> Ein wichtiger Un-

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> Siehe auch die Erwägungsgründe 156 ff. der DSGVO.

Darunter fallen v.a. die Krebsregistergesetze der Länder sowie für Daten der gesetzlichen Krankenversicherung §§ 303a ff. SGB V.

Lediglich in Schleswig-Holstein lässt das Krankenhausgesetz Forschung mit (personenbezogenen) Patientendaten ausschließlich bei Vorliegen einer Einwilligung zu, § 38 Abs. 1 LKHG SH.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Näher dazu: Kielmansegg, S. (2021): Gesetzgebung im Windschatten der Pandemie: § 287a SGB V und der Datenschutz in der Gesundheitsforschung, in: VerwArch 112, 133–168.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Zu diesen Zweifeln: Scholz, K. (2022): § 287a SGB V, Rn. 4, in: Rolfs, C., Giesen, R., Meßling, M.(Hg.): BeckOK Sozialrecht, 65. Edition, München; Gegen eine solche Einschränkung: Kielmansegg, Gesetzgebung im Windschatten der Pandemie, 138 F.; Kircher, P. (2020): § 287a Rn. 4, in: Becker, U., Kingreen, T. (Hg.): SGB V. Gesetzliche Krankenversicherung. Kommentar., 7. Auflage, München.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Für eine Querschnittsanalyse der Forschungsklauseln siehe: Kielmansegg, "Datenspende" –

terschied liegt darin, dass manche der Forschungsklauseln gegenüber der Einwilligung subsidiär sind, also nur zur Anwendung kommen, wenn die Einholung einer Einwilligung unmöglich oder unverhältnismäßig aufwendig wäre. Auch in der Güterabwägung gibt es Varianten – manche der Klauseln verlangen ein "erhebliches" Überwiegen des Forschungsinteresses, andere begnügen sich mit einem schlichten Überwiegen. Schließlich gibt es Klauseln, die von vornherein nur die Datenverarbeitung für "bestimmte" Forschungsvorhaben gestatten, während andere hier offener formuliert sind und damit potentiell auch für Register und ähnliche Forschungsdatenbanken herangezogen werden können.

Damit wird deutlich, dass die Möglichkeit einwilligungsunabhängiger Forschung mit Daten von den Forschungsklauseln unterschiedlich weit gezogen wird. Ein erheblicher Unsicherheitsfaktor bleibt in allen Fällen die Güterabwägung, da es bislang nicht gelungen ist, für sie klare Konturen zu entwickeln. Die Praxis traut sich vor diesem Hintergrund nur selten, auf die Forschungsklauseln zurückzugreifen – schon gar nicht beim Aufbau langfristiger Register- und Verbundstrukturen. Forschung zu Zwecken der Bekämpfung einer akuten Pandemie ist allerdings ein eindeutiges Beispiel für ein herausragendes Forschungsinteresse. Hier kann ein (ggf. auch erhebliches) Überwiegen bejaht werden, sofern gleichzeitig hohe Standards des technisch-organisatorischen Datenschutzes eingehalten werden.

Im Ergebnis lässt sich festhalten, dass die Forschungsklauseln des Datenschutzrechts durchaus signifikante Möglichkeiten für eine einwilligungsunabhängige Forschung eröffnen. Das gilt gerade auch für pandemiebezogene Forschung. Dies wird freilich durch gewisse Einschränkungen in manchen Forschungsklauseln sowie die generelle Unsicherheit bei der Güterabwägung belastet. Für eine rechtssichere Praxis wäre eine klarere und forschungsfreundlichere gesetzliche

Bedarf für die Forschung, ethische Bewertung, rechtliche, informationstechnologische und organisatorische Rahmenbedingungen, 102.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Für § 27 BDSG gilt das allerdings nach richtiger, wenngleich umstrittener Auffassung nicht.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Letzteres gilt auch für § 27 BDSG. Allerdings ist auch dies nicht unumstritten.

Specht-Riemenschneider, L. Radbruch, A. (2021): Datennutzung und -schutz in der Medizin: Forschung braucht Daten, in: Deutsches Ärzteblatt 118 (27–28), A1358–A361 (A1359).

Vgl. zu Anforderungen an die Ausgestaltung pandemiebezogener Datenbanken aus datenschutzrechtlicher Perspektive: Geminn, C.L., Johannes, P., Miedzianowski, N. (2020): Datenschutz nach Corona – was ist da, was bleibt, was kommt?, in: ZD Aktuell, 07073. Kritisch für den Aufbau von Forschungsdatenbanken sind hier v.a. die Gesichtspunkte der (zeitlichen) Speicherbegrenzung und der Datenminimierung.

Regelung daher wünschenswert.<sup>52</sup> Überlegungen für ein Register- bzw. ein Forschungsdatengesetz stehen denn auch bereits im Raum.

## III. Die ethisch-translationale Perspektive

Der ethisch-translationale Teil in diesem Beitrag fragt danach, welche Herausforderungen und Anschlussfragen sich ergeben, wenn die ethischen und rechtlichen Vorgaben und Empfehlungen an die informierte Einwilligung in die Praxis "übersetzt" (translatiert) werden müssen. Dabei werden empirische Informationen aus der Aufarbeitung der klinischen Studienlandschaft zu COVID-19 berücksichtigt.

## 1. Der stark experimentelle Charakter von potentiell eigennützigen Therapiestudien in einer Pandemie sollte in der Aufklärung erläutert werden

Wenn eine neue Pandemie ausbricht, ist die Entwicklung passender Therapiemöglichkeiten sehr dringlich, zugleich ist der Wissensstand zu dieser Erkrankung noch sehr gering. Im Kontext der COVID-19-Pandemie wurden viele Impfstoffe und antivirale Medikamente neu für COVID-19 entwickelt. Zugleich wurden viele bereits verfügbare Therapieansätze gegen bestimmte COVID-19-Symptome in sogenannten Repurposing Studien getestet. Rückblickend wissen wir, dass zwar sehr wirkungsvolle Impfstoffe gefunden wurden, dass aber zugleich die allermeisten (>99%) der über 150 getesteten therapeutisch-orientierten Interventionen gescheitert sind bzw. keine Zulassung erhalten haben. <sup>53</sup> Diese Zahlen des BIO COVID-19 Therapeutic Development Tracker beziehen sich vorrangig auf Studien mit Industriebeteiligung. Die Anzahl der allein im akademischen Setting gegen COVID-19 getesteten Therapeutika liegt vermutlich noch höher.

Diese sehr hohe Fehlerrate der klinischen Studien kann verschiedene Gründe haben. Das Wissen zu dem Erreger und zur Pathogenese der von ihm verursachten Krankheit ist zu Beginn einer Pandemie wenig entwickelt. Es fehlt in der Notfallsituation oft die Zeit, präklinische Studien durchzuführen. Dies führt insgesamt

Vgl.: Weichert, T. (2022): Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen der medizinischen Forschung, Berlin, 189; Niemeyer et al., Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit, 89, 235 ff.

BIO COVID-19 Therapeutic Development Tracker: https://www.bio.org/policy/human-health/vaccines-biodefense/coronavirus/pipeline-tracker (Zugriff 24.09.2022).

zu einer hohen Unsicherheit bzgl. der Nutzen- und Schadenspotentiale der zu testenden Intervention. Um eine selbstbestimmte Entscheidung zur Studienteilnahme zu treffen oder um diese Entscheidung stellvertretend für den Patienten zu treffen, müsste über diesen Sachverhalt aufgeklärt werden. Je höher die Unsicherheit zu erwartbaren Nutzen- und/oder Schadenpotentialen ist, umso schwieriger und evtl. sogar irreführend ist die qualitative oder quantitative Angabe von konkreten Nutzen- oder Schadenspotentialen. Die Studien bleiben in ihrem Zweck potentiell eigennützig. Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter können selbstbestimmt in die Teilnahme einwilligen, tun dies aber weniger auf der Basis von belastbaren Aussagen zu Nutzen- und Schadenspotentialen, sondern auf der Basis der Informationen zum experimentellen Charakter der Studie. Weitere wichtige Informationen wie u.a. zu den Auswahlprozessen für entsprechende experimentelle Studien werden weiter unten erläutert.

Soweit ersichtlich, existiert bislang keine Studie, welche die Aufklärungsdokumente zu Therapiestudien bei COVID-19 dahingehend untersucht hat, ob und wie über den experimentellen Charakter aufgeklärt wurde. Untersuchungen mit Aufklärungsmaterialien bei internationalen Phase I/II Studien, die oft trotz vorausgegangener präklinischer Forschung auch eine hohe Unsicherheit zu Nutzen-Schadenspotentialen mit sich bringen (80–90% scheitern zwischen Phase I und Zulassung)<sup>54</sup>, zeigen, dass diese Unsicherheit insbesondere für die Nutzenpotentiale i.d.R. nicht berichtet wird.<sup>55</sup> Die Mehrzahl der Aufklärungsdokumente beschreibt die Nutzenpotentiale mit "you may or may not benefit from participating in the trial" oder ,'we cannot guarantee that you will benefit".

Ein Textbaustein für den zentralen Teil einer Aufklärung, der über den experimentellen Charakter von Pandemiestudien aufklärt, könnte so generisch erstellt werden, dass er für die meisten Aufklärungsdokumente zu Therapiestudien in der Pandemiesituation verwendet werden kann. Aus ethisch-translationaler Perspektive ergeben sich weitere Vorteile eines generischen Teils der Aufklärung über experimentelle Interventionen dadurch, dass ausgewiesene Experten und Bürger/Patientenvertreter in die Entwicklung dieses Textbausteins einbezogen werden könnten, was die Qualitätssicherung und Vertrauenswürdigkeit der Aufklärung erhöht.

Hay, M., Thomas, D.W., Craighead, J.L., Economides, C., Rosenthal, J. (2014): Clinical development success rates for investigational drugs, in: nature biotechnology, 32, 40–51.

Kahrass, H., Bossert, S., Schurmann, C., Strech, D. (2020): Details of risk-benefit communication in informed consent documents for phase I/II trials, in: Clinical Trials 18, 1, 71–80.

## 2. Vorausverfügung zur Kompensation und Effizienzsteigerung

Neben der hohen Unsicherheit zu Nutzen- und Schadenspotentialen wurden in der Einführung die diversen praktischen Defizite des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses in der Pandemiekonstellation erläutert (Isolation, Zeit, Stress, Personalausfall etc.). Bereits im rechtlichen Teil wurde darauf hingewiesen, dass die Möglichkeiten der praktischen Abfederung der Defizite zwar bestmöglich ausgereizt werden sollten, aber letztlich stark begrenzt sind. Ein bestimmter Anteil an praktischen Defiziten könnte vermieden oder abgeschwächt werden, wenn der Zeitpunkt der Einwilligung vorverlagert wird und somit eine "vorausverfügende" Einwilligung erteilt wird, also eine Einwilligung in die Teilnahme an einer bestimmten klinischen Studie zu einem Zeitpunkt, wo noch nicht klar ist, dass diese Person tatsächlich teilnehmen wird, i.d.R. weil die Erkrankung noch nicht in dem Stadium ist, das eine Teilnahme legitimiert. Aus ethisch-translationaler Perspektive wäre die damit einhergehende Abfederung der Defizite wichtig.

Da es sich wie schon ausgeführt i.d.R. um sehr experimentelle Therapieansätze handelt und die entsprechenden Aufklärungen die zentrale Aufgabe haben, eine selbstbestimmte Einwilligung in die Teilnahme entsprechend experimenteller Therapien zu ermöglichen, könnte der oben erwähnte generische Aufklärungstext auch der breiten Öffentlichkeit und den öffentlichen Medien zur Verfügung gestellt werden. Somit würde eine Beschäftigung mit dem Thema der Studienteilnahme z.T. schon vor der konkreten Situation einer Vorausverfügung stattfinden. Dies wäre aus ethisch-translationaler Perspektive vorzugswürdig, da somit das Verständnis der Situation und damit die Validität der individuellen informierten Einwilligung gestärkt wird. Weiterhin hätten auch gesetzliche Vertreter z.T. bessere Anhaltspunkte, um Entscheidungen für nicht mehr einwilligungsfähige Patienten zu treffen, wenn diese im Vorfeld z.B. mit Angehörigen über das Thema auf der Basis von später verwendeten Aufklärungstexten gesprochen haben.

Dieses Modell einer Vorausverfügung würde umso effizienter und praktischrelevanter wirksam werden, je weniger spezifisch die Studien im Anschluss an den generischen Text zum experimentellen Charakter der Studien beschrieben werden müssten. So könnte es z.B. gut sein, dass an einem bestimmten Standort/Krankenhaus eine kleine Anzahl von pandemie-spezifischen Studien durchgeführt werden. Da zum Zeitpunkt der Vorausverfügung evtl. noch nicht klar ist, welche dieser Studien zur späteren Erkrankungssituation des jeweiligen Patienten passt, wäre es von praktischem Vorteil, wenn neben dem generischen Kern zum experimentellen Charakter all dieser Studien nur stark reduzierte Informationen zu den Spezifika der möglicherweise in Frage kommenden Studien gegeben werden müssten.<sup>56</sup>

Neben den nur kurzen Informationen über die in Frage kommenden klinischen Studien würde ein weiterer zentraler Teil der Aufklärung beschreiben müssen, wie sichergestellt wurde, dass diese Studien wissenschaftlich gut begründet sind (siehe unten).

Eine solche Einwilligung in ein eng gefasstes Set an klinischen Studien wäre Neuland und bedarf mehr Diskussion zu den rechtlichen und ethischen Aspekten, zur medizinisch-technischen Machbarkeit und zur Relevanz und Akzeptanz der Betroffenen. Ein ethisch-translationales Argument für diesen Ansatz wäre wie oben dargestellt, dass die verständliche generische Aufklärung zu dem experimentellen Charakter jeder Studie und zur Sicherstellung deren wissenschaftlichen Begründung eine entscheidende Bedingung für eine selbstbestimmte Einwilligung ausmachen würde. Wurden diese Informationen von den Aufzuklärenden gut verstanden, könnte es ethisch vertretbar sein, die ansonsten sehr ausführlich beschriebenen Informationen zu den einzelnen in Frage kommenden Studien (und deren Interventionen) in stark reduzierter und damit effizienterer Form zu beschreiben. Insbesondere bei pandemiebedingten Krankheitsverläufen, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen und eine hohe Letalitätsrate aufweisen, könnten umfassende Aufklärungen über mögliche Nebenwirkungen von wissenschaftlich gut begründeten Interventionen aus ethischer Perspektive weniger bedeutsam sein.

Neben der Förderung einer selbstbestimmten Einwilligung wäre in diesem Kontext auch ethisch relevant, dass ein entsprechend modifizierter Aufklärungstext die wichtige klinische Forschung in einer gesamtgesellschaftlichen Bedrohungslage in verschiedener Weise effizienter machen würde. Die Effizienzsteigerung würde einmal die Entwicklung der verschiedenen Aufklärungsmaterialien betreffen, da sie auf einen generischen Kern zurückgreifen können. Aber auch die Rekrutierung der Studienteilnehmer könnte effektiver und effizienter werden durch den vorausverfügenden Charakter und dadurch, dass in ein Set der am jeweiligen Krankenhaus in Frage kommenden Studien eingewilligt wurde.

In diesem Kapitel wurden zunächst nur einige zentrale ethische Überlegungen zu Modifikationsmöglichkeiten der informierten Einwilligung in einer Pandemiesituation beschrieben. Die aktuellen rechtlichen Möglichkeiten von inhaltlich reduzierten Aufklärungsmaterialien sind wahrscheinlich sehr gering.

Auch wären weitere prozedurale Details zu einer solchen mehrere Pandemiestudien umfassenden Einwilligung zu spezifizieren. Falls der hier skizzierte

Wie genau es inhaltlich sinnvoll und zugleich auch rechtlich möglich wäre, z.B. Informationen zum Wirkprinzip, zur Anwendung oder zu leichten bis mittelgradigen Risiken von Interventionen so stark zu reduzieren, dass ein Gesamttext zu mehreren Studien weiterhin lesbar bleibt, müsste an konkreten Beispielen medizinisch, ethisch und rechtlich evaluiert werden.

studienübergreifende Aufklärungsprozess alle einwilligungsrelevanten Informationen für in Betracht kommenden Studien enthält, würde es z.B. zum Zeitpunkt der Auswahl einer für den individuellen Patienten passenden Studie keine erneute studienspezifische Einwilligung mehr benötigen. Eine Option zum Widerruf der vorherigen Einwilligung bliebe natürlich bestehen.

# 3. Die Sicherstellung "wissenschaftlicher Gründe klinischer Studien" als zentrale Information der Aufklärung unter den erschwerenden Bedingungen einer Pandemiesituation

Je stärker eine informierte Einwilligung darauf abzielt, den experimentellen Charakter einer Studie unter Pandemiebedingungen zu betonen und je mehr die Selbstbestimmung primär darin besteht, in diesen experimentellen Kontext der Studienteilnahme einzuwilligen, umso stärker wird der Bedarf an gut abgesicherten wissenschaftlichen Gründen für die Durchführung eben jener experimentellen Studien. Die Aufklärung müsste deshalb nicht nur verständlich machen, dass es sich bei den durchgeführten Studien um experimentelle Studien handelt, sondern auch wie im Rahmen der Förderung, Begutachtung und Durchführung dieser pandemie-spezifischen Studien sichergestellt wird, dass eine valide wissenschaftliche Begründung vorliegt bzw. ein hoher wissenschaftlicher/gesellschaftlicher Wert generiert wird.<sup>57</sup>

Die betroffenen Patienten oder ihre Vertreter können die wissenschaftlichen Gründe i.d.R. nicht selber beurteilen, aber sie können selbstbestimmt entscheiden, ob sie den Prozessen vertrauen, in denen die wissenschaftlichen Gründe evaluiert werden.

In der Aufarbeitung der während der COVID-19 Pandemie durchgeführten klinischen Studien sind vier für diesen Kontext folgende Probleme deutlich geworden:

 Redundanz: Neben den diversen Impfstudien i.d.R. mit gesunden Probanden, waren auch viele Therapiestudien mit COVID-19-Patienten von hohem wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Wert. Dazu gehören u.a. frühe Studien zur Effektivität von Kortison,<sup>58</sup> spätere Studien zu Paxlovid<sup>59</sup> aber auch Studien,

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Zarin, D.A., Goodman, S.N., Kimmelman, J. (2019): Harms From Uninformative Clinical Trials, in: JAMA 322(9):813–814.

Horby, P., Lim S.L., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C. et al. (2021): *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*, in: The New England Journal of Medicine, 384:693–704.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W. et al. (2022):

die die fehlende Effektivität bestimmter Therapieansätze wie Hydrochloroquin oder Konvaleszentenplasma aufgezeigt haben. Die weiter voranschreitende Aufarbeitung der klinischen Studien zu COVID-19 zeigt allerdings auch, dass national und international viele Studien mit geringem wissenschaftlichen Wert und damit schwacher wissenschaftlicher Begründung genehmigt und durchgeführt wurden. Oft wurde z.B. die gleiche Therapie an unterschiedlichen Standorten in Studiensettings mit Kontrollgruppe untersucht. Alleine zur Wirksamkeit von Hydrochloroquin wurden weltweit über 250 kontrollierte Studien mit insgesamt über 80.000 Patienten durchgeführt.

- Methodik: Ca. 40% der knapp 3.000 klinischen Studien weltweit zielten auf den Einschluss von weniger als 100 Patienten, was i.d.R. zu wenige Studienteilnehmer sind, um nützliche Aussagen treffen zu können.<sup>62</sup>
- Studienabbruch: Ca. 10% der COVID-19 Studien wurden bereits vorzeitig beendet, oft wegen unzureichender Rekrutierung von Studienteilnehmenden.<sup>63</sup>
   Für viele der offiziell noch laufenden Studien ist unklar, ob sie, wie geplant, beendet werden können.
- Fehlendes Reporting: Die Mehrzahl der abgeschlossenen Studien hatte trotz der pandemiebedingten Dringlichkeit auch sechs Monate nach Studienende noch keine Ergebnisse veröffentlicht, weder als Fachartikel, als Preprint oder als Kurzzusammenfassung im Studienregister.<sup>64</sup>

Auf den ersten Blick führen diese Themen weg von der Ethik der informierten Einwilligung hin zur Ethik der Studienbegutachtung und Studiendurchführung. Wie aber oben schon verdeutlicht wurde, ist die ethisch-translationale Bewertung der informierten Einwilligung im Pandemiekontext sehr stark abhängig von einem vertrauensvollen Umgang mit der wissenschaftlichen Begründung der durch-

Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19, The New England Journal of Medicine, 386:1397–1408.

<sup>60</sup> COVID research: a year of scientific milestones (2021), in: Nature, https://www.nature.com/articles/d41586-020-00502-w (Zugriff: 06.10.2022).

Pearson, H. (2021): How Covid Broke the Evidence Pipeline, in: Nature, 593(7858):182–185.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> Glasziou, P.P., Sanders, S., Hoffmann, T. (2020): *Waste in covid-19 research*, in: The British Medical Journal, 369:m1847; Pearson et al., *How Covid Broke the Evidence Pipeline*.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Elkin, M.E., Zhu, X. (2021): Understanding and predicting COVID-19 clinical trial completion vs. cessation in: Public Library of Science One, 16(7):e0253789; Hirt et al., Clinical trial research on COVID-19 in Germany.

Salholz-Hillel, M., Grabitz, P., Pugh-Jones, M., Strech, D., DeVito, N.J. (2021): Results availability and timeliness of registered COVID-19 clinical trials: interim cross-sectional results from the DIRECCT study, in The British Medical Journal, 11(11):e053096; Janiaud et al., The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic.

zuführenden klinischen Studien. Die obigen Empfehlungen zur Aufklärung über den experimentellen Charakter der Studien (1.) und zur Möglichkeit einer Vorausverfügung zur Studienteilnahme, evtl. sogar für ein Set an lokal durchgeführten Studien (2.), sollten beide nur dann in die Praxis übersetzt/translatiert werden, wenn angemessene Prozesse zur wissenschaftlichen Begründung dieser Studien sichergestellt sind.

## 4. Der Bedarf an einer mindestens nationalen Vernetzung bei der Planung, Begutachtung, Förderung und beim Monitoring klinischer Studien in einer Pandemiesituation

Welche Bedingungen müssten gegeben sein, um die wissenschaftliche Begründung noch besser umzusetzen, als dies in der COVID-19-Pandemie im Durchschnitt geschehen ist? Dieser Beitrag, der den Fokus auf die informierte Einwilligung unter Pandemiebedingungen legt, kann diesen Teil nicht umfänglich bearbeiten. Es werden nur einige Stichpunkte erläutert, die der weiteren Bearbeitung durch die relevanten Akteure bedürfen.

Um beurteilen zu können, ob eine bestimmte Fragestellung in gleicher oder sehr ähnlicher Form bereits in ausreichend vielen Studien untersucht wird und/oder ob es vor dem Hintergrund bereits laufender Studien noch angemessen ist, eine Studie mit einer sehr kleinen Fallzahl oder ohne Kontrollgruppe durchzuführen, bedarf es eines umfassenden und zugleich sehr aktuellen Wissensstandes zur klinischen Forschung im Kontext der betreffenden Pandemie. In Deutschland hat z.B. das vom Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) geförderte Projekt CeoSys<sup>65</sup> systematisch klinische Studien zu COVID-19 recherchiert und für die Entwicklung klinischer Leitlinien ausgewertet. Eine Vernetzung entsprechender Strukturen mit den Akteuren, die neue klinische Studien fördern, begutachten und koordinieren, könnte helfen, Redundanzen in der Fragestellung und ungerechtfertigt kleine Fallzahlen zu vermeiden. Ein aktueller Wissensstand zu den Ergebnissen abgeschlossener Studien würde auch das Monitoring der noch laufenden Studien mit ähnlicher Fragestellung unterstützen. Wird zu einem bestimmten Zeitpunkt von einem dafür legitimierten Gremium konsentiert, dass für eine bestimmte Therapie ausreichend sichergestellt ist, dass sie wirkt oder nicht wirkt, sollten die noch laufenden Studien mit der gleichen Therapie entsprechend reagieren. Bei nachgewiesener Wirksamkeit sollten die bisher in der Kontrollgruppe

Meerpohl, J.J., Voigt-Radloff, S., Rueschemeyer, G., Balzer, F., Benstoem, C., Binder, H., Boeker, M., Burns, J., Dirnagl, U., Featherstone, R. et al. (2020): CEOsys: creating an ecosystem for COVID-19 evidence. Cochrane Database of Systematic Reviews (12):9–11.

behandelten Patienten möglichst die wirksame Therapie erhalten. Bei fehlender Wirksamkeit sollten die noch laufenden Studien i.d.R. abgebrochen werden. Entsprechende Prozesse des Monitorings könnten insbesondere in einer Pandemiesituation mit hoher Dynamik des Wissensstandes auch in den oben erwähnten generischen Aufklärungstexten an zentraler Stelle beschrieben werden.

Weiterhin sollte insbesondere in einer Pandemiesituation durch die studiendurchführenden Einrichtungen (i.d.R. die medizinischen Fakultäten) sichergestellt werden, dass alle durchgeführten Studien gemäß der Deklaration von Helsinki prospektiv registriert werden und ihre Ergebnisse zeitnah veröffentlicht werden. Vor dem Hintergrund der besonderen Dringlichkeit eines Erkenntnisgewinns während einer Pandemie sollten Ergebnisse aus ethischer Perspektive sehr zeitnah (wenige Wochen bis Monate) mindestens als Kurzzusammenfassung im Studienregister und/oder als Preprint veröffentlicht werden. Auch solche Maßnahmen zur Sicherstellung des wissenschaftlichen Wertes der experimentellen Studien sollten in den generischen Aufklärungstexten genannt werden. Die Sicherstellung dieser umfänglichen Transparenz zu den Studienvorhaben und ihren Ergebnissen ist nicht nur eine vertrauensbildende Maßnahme, sondern erlaubt der Öffentlichkeit auch die Möglichkeit einer gewissen Form von Kontrolle bzgl. des generierten Wertes der Forschung.

### IV. Fazit

Folgende Überlegungen lassen sich als Fazit zusammenfassen:

- 1. Auch in der Pandemie gilt grds. hinsichtlich der Voraussetzungen klinischer Forschung kein Sonderrecht. Die allgemeinen materiellen Maßstäbe zum Schutz der Studienteilnehmer sind daher auch hier anzuwenden.
- 2. Einwilligungsunabhängige Forschung ist innerhalb bestimmter Kautelen rechtlich möglich, wenn es nur um nicht-interventionelle Vorgänge der Datenverarbeitung geht. Dies gilt gerade im Fall einer pandemischen Bedrohung der öffentlichen Gesundheit. Die gesetzlichen Grundlagen in Deutschland bedürfen jedoch einer Reform, um die notwendige Rechtssicherheit zu erreichen.
- 3. Bei interventionellen klinischen Prüfungen ist die Einwilligung demgegenüber nach geltendem Recht grds. eine condicio sine qua non. Auch bei einwilligungsunfähigen Patienten muss als Surrogat die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters eingeholt werden; zusätzlich sind dabei enge materielle Grenzen zu beachten. Die einzige Ausnahme davon bilden Notfallpatienten, bei denen – wiederum in den Grenzen enger Kautelen – eine Einwilligung nach-

- träglich eingeholt werden kann. Generell gilt daher, dass die informierte Einwilligung der betroffenen Patienten oder ihrer Vertreter bestmöglich erhalten bleiben muss.
- 4. Die erschwerten Aufklärungs- und Entscheidungsbedingungen unter Pandemiebedingungen, insbesondere unter Isolationsbedingungen und bei drohendem Wegfall der Einwilligungsfähigkeit in späteren Krankheitsstadien machen es jedoch dringlich, die konkrete Umsetzung des Informed Consent-Modells weiter zu diskutieren:
  - a. Relevant sind hier zunächst pragmatische Mittel zur Verbesserung von Kommunikationsmöglichkeiten auch unter erschwerten Bedingungen.
  - b. Inhaltlich sollte die Aufklärung eine Erläuterung der oftmals hohen Unsicherheit der Nutzenpotentiale, d.h. des stark experimentellen Charakters enthalten und außerdem Informationen zu den wissenschaftlichen Gründen bei der Auswahl der Studien vermitteln. Für die Sicherstellung dieser wissenschaftlichen Gründe bedarf es eines Konzeptes auch mit Blick auf zukünftige Pandemien.
  - c. In zeitlicher Hinsicht steht die Frage eines zeitlichen Vorziehens des Einwilligungsverfahrens im Mittelpunkt, wenn die Möglichkeit im Raum steht, dass ein Patient seine Einwilligungsfähigkeit im weiteren Krankheitsverlauf verlieren wird. Für gruppennützige Arzneimittelprüfungen an nichteinwilligungsfähigen erwachsenen Patienten hat der deutsche Gesetzgeber ein Verfahren der antizipierten Einwilligung oder "Vorausverfügung" eingeführt, an das man hier anknüpfen könnte.
  - d. Zu diskutieren wären schließlich die Möglichkeiten bzw. Voraussetzungen zusammenfassender Aufklärungen und Einwilligungen für mehrere in Frage kommende und lokal durchgeführte Studien ("Sammeleinwilligung").
- 5. Erst wenn diese Möglichkeiten nicht ausreichen, um wissenschaftlich gut begründete eigennützige oder gruppennützige Forschung mit hohem gesamtgesellschaftlichen Wert für die Pandemiebekämpfung durchzuführen (z.B. weil zu wenige Personen einwilligen oder, weil Stellvertreterentscheidungen oder Vorausverfügungen durch erschwerende Bedingungen oft nicht möglich sind), stellt sich aus ethischer Perspektive die Frage, ob und wenn ja welche weiteren Einschränkungen der Selbstbestimmung legitimiert werden könnten. Rechtspolitische Überlegungen zu solchen weiteren Einschränkungen der Selbstbestimmung müssen die durch die Menschenwürde verfassungsrechtlich gesetzten Grenzen beachten. Von vornherein ausgeschlossen sind solche weiteren Einschränkungen dadurch nicht; jedoch ist in jedem Fall der Wert des Forschungsteilnehmers als Person zu achten.

## Placebokontrolle in Covid-19-Studien: Eine verpasste Gelegenheit für internationale Leitlinien

Urban Wiesing, Hans-jörg Ehni

### Einleitung<sup>1</sup>

In der Medizinethik ist immer wieder ein interessantes Phänomen zu beobachten: Ethiker ringen über einen längeren Zeitraum mit einem Problem, ohne eine für alle akzeptable Lösung zu finden. Anschließend verschwindet dieses Problem für eine Weile, um dann plötzlich im Fokus einer aktuellen Debatte wieder aufzutauchen. Ein solches Problem ist die ethische Zulässigkeit von Placebokontrollen in klinischen Studien, auch wenn eine Standardtherapie verfügbar ist. Diese Frage gewinnt bei Covid-19-Impfstoffstudien erneut an Dringlichkeit, da seit kurzem zugelassene Impfstoffe zur Verfügung stehen.

In der Literatur wurde dieses Problem ausführlich im Zusammenhang mit Studien in Afrika südlich der Sahara und Thailand diskutiert<sup>2</sup>. Dort wurde die Prävention einer HIV-Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind im Vergleich zu Placebos getestet, obwohl in den wohlhabenden Ländern eine kostspielige und komplizierte Standardtherapie zur Verfügung stand. Diese Therapie war jedoch in den ärmeren Regionen der Welt nicht verfügbar. Befürworter von Placebo-Kontrollen argumentierten, dass diese in solchen Fällen methodisch überlegen seien und, dass klinische Forscher nicht verpflichtet seien, eine therapeutische Option in der Forschung anzubieten. Zudem sei in den ärmeren Regionen das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Studienteilnahme nicht schlechter als das einer Nichtteilnahme. Ihre Gegner hingegen sahen sich verpflichtet, bestehende therapeutische Optionen als Komparator anzubieten. Sie befürchteten die Ausbeutung armer Länder zugunsten der Reichen und setzten in diesem Zusammenhang sehr niedrige Schwellenwerte für Risiken ein. Wie so oft in der angewandten Ethik konnte sich keine der beiden Seiten vollständig durchsetzen.

Dieser Beitrag ist eine überarbeitete und aktualisierte Fassung des ursprünglich in englischer Sprache erschienen Titels: *Placebo control in Covid-19 trials: A missed opportunity for international guidance*, in: Indian Journal of Medical Ethics, March 2021, DOI: 10.20529/IJ-ME.2021.022.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ehni, H.-J., Wiesing U. (2008): *International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis*, in: Bioethics, 22(1). 64–74.

### Urban WIESING und Hans-jörg EHNI

Das Thema führte zu mehreren Überarbeitungen der Deklaration von Helsinki (DoH). Nach langwierigen Diskussionen wurde in Fortaleza ein Kompromiss für die Fassung von 2013 erreicht, den die Mehrheit der Delegierten der Generalversammlung des Weltärztebundes akzeptierte<sup>3</sup>. Auch die CIOMS-Leitlinien wurden entsprechend angepasst und lauten: Wenn eine Standardtherapie zur Verfügung steht, dürfen Versuche mit einem Placebo nur aus zwingenden wissenschaftlichen Gründen und bei geringen Risiken durchgeführt werden<sup>4</sup>. Die eigentliche Kontroverse klang ab, ohne dass sie entscheidend gelöst zu wurde.

Inzwischen stellt sich die Frage nach der ethischen Zulässigkeit von Placebo-Kontrollen erneut im Kontext von Phase-3-Studien bei Impfstoffen gegen Covid-19. Die Entwicklung verschiedener Impfstoffe verlief dramatisch schnell, so dass die Phase-3-Studien bereits liefen, als sich die Situation durch die medizinische Zulassung eines Impfstoffes im Dezember 2020 und eines weiteren im Januar 2021 änderte. Die Frage stellt sich auch für Studien, die nach der ersten Zulassung eines Impfstoffs beginnen: Sollten laufende placebokontrollierte Studien unverändert fortgesetzt werden dürfen? Sollten zusätzliche placebokontrollierte Studien zugelassen werden? Was sagen die Deklaration von Helsinki (DoH) und die CIOMS-Richtlinien dazu?

Die Autoren sind sich bewusst, dass beide Dokumente in den einzelnen Ländern einen unterschiedlichen Stellenwert einnehmen. Das Spektrum reicht von vagen Empfehlungen über Soft Law bis zur Gesetzgebung. Daher kann man nicht ohne weiteres den Schluss ziehen, dass in einem bestimmten Land eine rechtliche Verpflichtung besteht, diese Dokumente zu befolgen. Die ethischen Grundsätze, die den beiden Dokumenten zugrunde liegen, sind jedoch unabhängig von ihrem rechtlichen Status als globale Prinzipien der Diskussion würdig, da sie zu den einflussreichsten internationalen Leitlinien für die biomedizinische Forschung gehören.

World Medical Association (2013): WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Hg. von 64. WMA Generalversammlung, Fortaleza. URL: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (Zugriff 02.03.2021)

Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO) (2016): *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. Hg. von CIOMS und WHO, Genf. URL: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/0 1/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf (Zugriff 02.03.2021)

## Neu zugelassene Impfstoffe als erforderliche aktive Kontrolle?

Der in den Leitlinien formulierte Kompromiss bestand zunächst darin, den Komparator zu definieren, der in der Regel verwendet werden soll. §33 der Deklaration fordert die "beste(n) nachgewiesene(n) Behandlung(en)", die CIOMS-Leitlinie 5 verlangt eine "etablierte effektive Intervention" (3: S. 15).

Sofern die neuen Impfstoffe nicht in die oben definierte Kategorie der Komparatoren fallen, wären Placebo-Kontrollen legitim. Laut der DoH kann man gegen ein Placebo testen, "wenn keine bewährte Behandlung existiert". Die CIOMS-Leitlinie verlangt eine "etablierte effektive Intervention" als Komparator und definiert damit die Anforderungen entsprechend breiter. Dies schließt nicht nur die "besten bewährten Behandlungen" ein, sondern auch mögliche Alternativen, die vielleicht unterlegen sind, die ein Arzt aber auf der Grundlage der vorhandenen Evidenz vertretbar verschreiben könnte.

Zumindest im Falle der Notfallzulassung einer Intervention kann argumentiert werden, dass diese noch nicht als Standard angesehen werden kann und ihr experimenteller Charakter bestehen bleibt. Doch selbst im Falle der Notzulassung des ersten Covid-19-Impfstoffs handelt es sich um eine Intervention, für die es keine Alternative gibt, und damit um die einzige Behandlungsmöglichkeit, für die es zumindest eine gewisse Evidenz gibt. Mit einer regulären Zulassung wird jedoch ein neuer Standard gesetzt, wo vorher keine Behandlungsmöglichkeit existierte. Wie lange dieser Standard bereits besteht oder wie weit der Zugang zu ihm verbreitet ist, ändert nichts an der Tatsache, dass es sich angesichts der wissenschaftlichen Evidenz um einen Standard handelt. Inzwischen sind mehrere Impfstoffe für Covid-19 zugelassen worden, und das nicht nur im Rahmen einer Notfallzulassung. Das bedeutet, dass es mindestens einen Komparator gibt, der die Bedingungen sowohl des DoH als auch der CIOMS-Leitlinien erfüllt.

## Notwendige Bedingungen für Ausnahmen

Gemäß der DoH und den CIOMS-Leitlinien darf, wenn ein Komparator verfügbar ist, in einer Studie nur dann gegen ein Placebo getestet werden, wenn zwei Bedingungen erfüllt sind:

(i) Das Risiko, das durch die Verwendung eines Placebos anstelle eines Komparators entsteht, darf nicht größer sein als das "Risiko eines ernsten und irreversiblen Schadens", gemäß der DoH. Die CIOMS-Leitlinien setzen die Grenze bei einem "geringfügigen Anstieg gegenüber dem minimalen Risiko".

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Ibid. 15.

(ii) Es müssen zwingende wissenschaftliche Gründe vorliegen (DoH: "zwingende und wissenschaftlich fundierte methodische Gründe", CIOMS: "zwingende wissenschaftliche Gründe").

Sind diese Bedingungen erfüllt?

Bereits die erste Bedingung ist nicht erfüllt. Eine Infektion mit Covid-19, insbesondere bei älteren Studienteilnehmern, stellt ein höheres Risiko dar, als beide Leitlinien zulassen. Denn eine Infektion ist potenziell tödlich. Selbst ein milderer Krankheitsverlauf ist mit irreversiblen Langzeitschäden verbunden, wie dem Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns und einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit. Da beide Bedingungen erfüllt sein müssen, gäbe es im vorliegenden Fall bereits genügend Grund, Placebokontrollen abzulehnen.

Auch die zweite Bedingung ist nicht erfüllt. Die Wirksamkeit eines neuen Impfstoffs könnte durch Tests gegen einen bestehenden Impfstoff ermittelt werden. Nur wäre dies mühsamer und würde voraussichtlich weniger schnell zu eindeutigen Ergebnissen führen. Dies sind jedoch keine "zwingenden wissenschaftlichen Gründe" in dem Sinne, dass zwingend notwendig oder unerlässlich bedeutet.

Damit sind die beiden Bedingungen, die CIOMS und DoH für Ausnahmen vorgeben, nicht erfüllt. Dementsprechend dürften nach der ersten Zulassung eines Impfstoffs keine weiteren Phase-3-Studien mit dem Covid-19-Impfstoff gegen ein Placebo durchgeführt werden. Streng genommen müssten auch die laufenden Studien in ihrem Design modifiziert werden.

## Ausnahmen von der Regel?

Diese Leitlinien werden jedoch durch die Realität konterkariert: Zugelassene Impfstoffe sind sehr begrenzt verfügbar. Zudem befindet sich die Welt derzeit in einer Ausnahmesituation. Die derzeitige Pandemie ist gekennzeichnet durch den globalen Notstand, der durch eine hoch ansteckende Krankheit verursacht wird, die zu einer hohen Zahl von Todesfällen und wirtschaftlichen Schäden geführt hat und weiterhin führt. Die Pandemie hat die grundlegendsten Auswirkungen auf das Leben der Menschen seit Jahrzehnten. Bislang hat sie weltweit mehr als zwei Millionen Tote zur Folge und kann nur durch Kontaktverbote und Quarantäne eingedämmt werden. Außerdem gibt es derzeit keine wirksame Behandlung für Covid-19-Infektionen. Das bedeutet, dass der gesellschaftliche Wert neuer therapeutischer und präventiver Maßnahmen außerordentlich hoch ist. Daher drängt sich eine Frage auf: Die DoH- und CIOMS-Leitlinien sind notwendigerweise allgemein formuliert. Sind sie ausreichend differenziert, um in dieser Ausnahmesituation angemessen zu sein? Und die allgemeine Frage lautet nach wie vor: Gibt

### Placebokontrolle in Covid-19-Studien

es ausreichende ethische Gründe, von den Leitlinien abzuweichen? Entsprechende Argumente für weitere placebokontrollierte Phase-3-Studien werden von einer WHO Ad Hoc Expertengruppe für die nächsten Schritte bei der Evaluation von Covid-19-Impfstoffen (nachfolgend WHO Ad Hoc Expert Group)<sup>6</sup> und von Wendler et al<sup>7</sup> genannt.

Man könnte argumentieren, dass beide Regelwerke nur in Bezug auf die Placebokontrolle eine absolute Obergrenze des Risikos festlegen, das eingegangen werden darf. Für die Forschung ohne Placebo spezifizieren sie keine Obergrenze für das akzeptable Risiko. Gegebenenfalls wägen sie das Risiko für Studienteilnehmer ohne möglichen Nutzen gegen den Nutzen für künftige Patienten und die Gesellschaft ab. In der gegenwärtigen Situation könnte man argumentieren, dass der Nutzen eines weiteren Impfstoffs für die Gesellschaft außerordentlich hoch ist. Außerdem stellt eine Pandemie, bei der ein zugelassener Impfstoff in den meisten Ländern noch nicht einmal weitgehend verfügbar ist und alternative Impfstoffe dringend benötigt werden, einen besonderen Notfall dar.

Unter der Annahme, die Placebo-Paragraphen der DoH und der CIOMS-Leitlinie sind in der aktuellen Ausnahmesituation unangemessen, könnte man im Gegenzug versuchen, das Risiko für die Studienteilnehmer so gering wie möglich zu halten. Damit wäre das Problem zwar nicht gelöst, aber der potenzielle Konflikt würde verringert. Welche Möglichkeiten gibt es, das Risiko für die Teilnehmer an einer placebokontrollierten Studie zu senken? Im Rahmen der Nachbereitung der Studie könnte den Studienteilnehmern in der Placebogruppe unmittelbar nach der Studie eine Impfung angeboten werden, was ihr Gesamtrisiko, sich mit Covid-19 zu infizieren, verringern würde. Eine Minimierung des Zeitraums, in dem ein Teilnehmer nur das Placebo erhält, und die Zuweisung nur derjenigen Teilnehmer in die Placebogruppe, die kein erhöhtes Risiko für einen schweren Covid-19-Verlauf aufweisen, könnte das Risiko der Studie verringern. Impfstoffstudien könnten nur gesunde Freiwillige einschließen. Mit dem Argument der Konsistenz kann das akzeptable Risiko für sie so hoch angesetzt werden, wie es bei Phase-1-Studien üblich ist. Allerdings könnten sowohl ein vorzeitiger Abbruch der Placebogruppe als auch eine Auswahl insbesondere gesunder Teilnehmer die Aussagekraft einer Studie verringern oder die Ergebnisse beeinflussen.

WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation (2021): Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines —Why We Still Need Them, in: The New England journal of medicine 384 (2), e2–3.

Wendler, D. et al. (2020): COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines, in: Science 370 (6533), 1277–1279.

### Urban WIESING und Hans-jörg EHNI

Außerdem könnten weitere Studien länger dauern, so dass man geneigt sein könnte, die Anforderungen für die Zulassung zu mindern. Davor sollte jedoch gewarnt werden. Ein "pandemischer Forschungsexzeptionalismus", wie ihn London und Kimmelmann<sup>8</sup> beschreiben, ein Verzicht auf "rigorose Methoden" im Studiendesign und damit die reduzierte Möglichkeit, ünbeeinflusste Effektschätzungen" zu erhalten, wäre ethisch nicht zu rechtfertigen. Es würden viel mehr Menschen dem Risiko eines schlecht getesteten Impfstoffs ausgesetzt als dem Risiko einer Placebokontrolle in einer Studie. Es wäre außerdem nachteilig, wenn Studien mit geringer Aussagekraft das Vertrauen in die Forschung und in zugelassene Impfstoffe schwächen würden.

Ungeachtet der Maßnahmen, die das Risiko für die Teilnehmer in der Placebogruppe reduzieren, müssten sie auch über die Placebokontrolle informiert werden. Bei laufenden Studien müssten die Teilnehmer über die neuen Umstände informiert werden und die Möglichkeit haben, die Studie abzubrechen, sie fortzusetzen, die Entblindung aufzuheben, und besondere Vorkehrungen für die Zeit nach der Studie zu vereinbaren. Die Teilnehmer der Placebogruppe sollten nach der Studie einen Impfstoff erhalten, dessen Wirksamkeit erfolgreich getestet wurde.

### Was bedeutet das für die verschiedenen Studien?

1) Was ist zu veranlassen, wenn während einer laufenden Studie der Impfstoff eines Mitbewerbers zugelassen wird? Vorausgesetzt, dass eine bestimmte Studie noch in der Phase der Knappheit des anderen zugelassenen Impfstoffs durchgeführt wird, könnte eine fortgesetzte Placebo-Kontrolle möglicherweise dadurch gerechtfertigt sein, dass eine aktive Kontrolle nicht möglich ist und ein anderer alternativer Impfstoff dringend erforderlich wäre, insbesondere im Hinblick auf die genannte Knappheit, das Fortschreiten der Pandemie und die Wirksamkeit der verschiedenen Impfstoffe mit unterschiedlichen Virusvarianten. Eine Placebokontrolle könnte ebenfalls zu rechtfertigen sein, insbesondere bei Studienteilnehmern, die als gesunde Freiwillige keiner Risikogruppe und auch keiner anderen Prioritätsgruppe für die Impfung angehören. Der Zeitraum, bis alle Teilnehmer den Impfstoff erhalten, sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Im Sinne der vorangegangenen Argumentation ist jedoch Vorsicht geboten, um die wissenschaftliche Validität einer solchen Studie zu wahren. Selbstverständlich müssten

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> London, A. J., Kimmelman, J. (2020): Against pandemic research exceptionalism, in: Science. 368 (6490), 476–477.

### Placebokontrolle in Covid-19-Studien

die Studienteilnehmer über jeden kürzlich zugelassenen Komparator informiert werden.

Sollte ein Impfstoff während oder zu Beginn einer Studie allgemein verfügbar werden, wären wahrscheinlich weit weniger Probanden bereit, statt eines wirksamen Impfstoffs möglicherweise ein Placebo zu erhalten. Viele dürften aus einer laufenden Studie aussteigen. Nur Probanden mit geringem Risiko werden wahrscheinlich an einer neuen Studie teilnehmen. Auch das könnte die Aussagekraft einer Studie verringern.

2) Ein zweiter Fall wäre eine Studie, die nach der Zulassung eines oder mehrerer Impfstoffe initiiert wird. In diesem Fall wäre eine Placebo-Kontrolle schwieriger zu rechtfertigen, insbesondere wenn abzusehen ist, dass der Impfstoff bzw. die Impfstoffe während der laufenden Studie weitgehend verfügbar sein werden. Das wichtigste Argument, das für eine Placebo-Kontrolle angeführt werden könnte, ist die schnellere Zulassung eines weiteren Impfstoffs, was einen Nutzen für die Gesellschaft bedeutet. Das gilt im Prinzip auch für den besonderen Fall, dass der Impfstoff in einem Land bereits zugelassen und weithin verfügbar ist, während in einem anderen Land gerade eine Studie zur Erforschung einer lokalen Alternative initiiert wird.

### **Die internationale Dimension**

Weder die Deklaration von Helsinki noch die CIOMS-Richtlinien sehen eine Ausnahme für Placebokontrollen aufgrund mangelnder lokaler Verfügbarkeit vor. Die Ad-hoc-Expertengruppe der WHO hat jedoch genau das für akzeptabel befunden: "Länder mit begrenztem oder nicht vorhandenem Zugang zu einem nachweislich wirksamen Impfstoff könnten daher aus ethischen Gründen placebokontrollierte Studien mit Impfstoffen zulassen, die für sie von potenzieller Bedeutung sind, selbst wenn bereits anderswo wirksame Impfstoffe auf dem Markt sind." Die Genehmigung unterschiedlicher Placebo-Regelungen aufgrund regionaler Unterschiede, die meist auch mit unterschiedlichem Wohlstand verbunden sind, wird wahrscheinlich auf heftigen politischen Widerstand der ärmeren Länder und von Interessengruppen stoßen, wie bei den eingangs erwähnten HIV-Studien.

Insgesamt kann man sicherlich Argumente finden, die gegen die Fortführung von Placebokontrollen bei Vorhandensein eines Komparators sprechen, ebenso

WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation (2021): Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines —Why We Still Need Them, in: The New England journal of medicine, e2–3.

wie Argumente, die dafür sprechen. Allerdings muss man sich bewusst sein, dass man in solchen Fällen von den Vorgaben der DoH und der CIOMS-Richtlinien abweicht. Das bedeutet jedoch einen erheblichen Nachteil. Beide Dokumente repräsentieren einen hart erkämpften politischen Konsens und sollten nicht leichtfertig verworfen werden. Die spezifischen Regeln für Placebo-Kontrollen wurden auf erheblichen Druck der ärmeren Länder hin eingeführt. Sie sahen ein erhöhtes Risiko des Missbrauchs, wenn dort Placebo-Kontrollen zugelassen würden, während Studien in wohlhabenden Ländern gegen die Standardtherapie getestet würden. Zudem könnten die Patienten in den reichen Ländern am meisten von den Ergebnissen solcher Studien profitieren. Die armen Länder befürchteten eine Ausbeutung zum Nutzen der reichen Länder. Dies führte zu den Regeln in der DoH und den CIOMS-Richtlinien. Die internationale Gültigkeit und der Stellenwert der Dokumente würden untergraben, wenn in der gegenwärtigen Situation von ihnen abgewichen würde, mit potenziell schädlichen Folgen für das allgemeine Vertrauen in die DoH und die CIOMS-Richtlinien.

Zugleich gilt, was eingangs gesagt wurde: Befürworter und Gegner der Placebokontrolle trotz des Vorhandenseins eines Komparators werden sich wahrscheinlich nicht einigen können, nicht einmal in dieser Pandemie. Beide Seiten können tragfähige Argumente für ihre Position vorbringen.

## Globale Ungerechtigkeit

Letztlich verweist die Frage der Placebo-Kontrolle auf das grundlegende Problem jeder medizinischen Forschung an menschlichen Teilnehmern: Wie viel Risiko für die Teilnehmer kann in Kauf genommen werden, um einen Erkenntnisgewinn auszugleichen? Wenn es weiterhin Uneinigkeit über ein Problem gibt, ist die bessere Lösung, das Problem gar nicht erst aufkommen zu lassen. Und Placebo-Kontrollen aufgrund des Mangels an zugelassenen, d. h. lizenzierten, Impfstoffen hätten vermieden werden können. Eine vernünftige Regelung der Covid-19-Impfstoffforschung hätte zusätzliche Risiken durch Placebokontrollen von vornherein verhindert. Die Debatte resultiert aus einem fundamentalen Problem der globalen Forschung und der globalen Gesundheitsversorgung: Die WHO hat beklagt, dass der Impfstoff nicht im Rahmen einer weltweit konsolidierten Maßnahme verteilt wurde, auf Kosten der armen Länder, und dass es keinen Plan gab, weltweit koordiniert gegen die Pandemie zu impfen. Unserer Meinung nach ist dies ein politischer und moralischer Skandal.

Diese Kritik betrifft auch die Koordinierung der Forschung und damit das Problem der Placebokontrolle: Die wesentliche Voraussetzung des Konflikts ist die begrenzte Verfügbarkeit der Standardtherapie. Wie viel Prozent der derzeit verfügbaren Dosen müssten also für die Forschung in laufenden und kommenden Phase-3-Studien bereitgestellt werden, um das Problem der Placebo-Kontrolle zu vermeiden? Zweifellos nur ein kleiner Prozentsatz. Den Impfstoff nicht für die Forschung zur Verfügung zu stellen, ist ein allokatives Versagen. Bei mehreren hundert Millionen Dosen sollte es möglich sein, einige 100.000 Dosen für die Forschung als Komparator zur Verfügung zu stellen. Und die Teilnehmer, die als Komparator die Standardtherapie erhalten würden, würden ebenfalls dazu beitragen, die Impfrate in einer Gesellschaft zu erhöhen. Bei allen methodischen Vorteilen, die eine placebokontrollierte Studie haben kann, ist hier entscheidend, ob ein Impfstoff in seiner Wirksamkeit mit einer bereits zugelassenen Alternative vergleichbar ist und nicht lediglich mit einem Placebo

## Der globalisierten Forschung fehlt es an adäquater Regulierungskompetenz

Das Problem war vorhersehbar. Man hätte bei der Erstzulassung festlegen können, dass ein bestimmter, kleiner Prozentsatz des Impfstoffs als Komparator für die weitere Forschung zur Verfügung gestellt werden muss. Aber es gibt keine global agierende Institution, die das beschließen und umsetzen könnte.

Insofern haben wir es mit einem Mangel an Regulierungskompetenz auf globaler Ebene zu tun. Es ist ein kollektives Versagen, dass es keine autorisierte und handlungsfähige globale Institution für globale Probleme gibt. Man hätte das Probleme einfach dadurch lösen können, dass man einen Promilleanteil der Impfstoffe sofort für weitere Forschung zur Verfügung stellt. Das ist aber nicht geschehen, weil keine Einrichtung zuständig ist. Das Placebo-Problem bei den Covid-19-Studien zeigt eindeutig, dass es für globale Forschung keine Institution gibt, die auf globaler Ebene Verantwortung übernehmen kann. Wenn aus diesem Problem eine Lehre gezogen werden kann, dann diese: Schafft Institutionen, die über adäquate Kompetenzen verfügen und effektiv auf Strukturen in der Forschung reagieren können! Eine globale Pandemie erfordert dringend eine effektive globale Regulierung der Forschung.

### Literaturverzeichnis

- Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO) (2016): *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. Hg. von CIOMS und WHO, Genf.
  - URL: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuideline s.pdf (Zugriff 02.03.2021)
- Ehni, H.-J., Wiesing U. (2008): *International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis*, in: Bioethics, 22(1). 64–74.
  - Doi: 10.1111/j.1467-8519.2007.00587.x
- London, A. J., Kimmelman, J. (2020): *Against pandemic research exceptionalism*, in: Science. 368 (6490). 476–477.
  - Doi: 10.1126/science.abc1731
- Wendler, D., Ochoa, J., Millum, J., Grady, C., Taylor, H. A. (2020): *COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines*, in: Science 370 (6533). 1277–1279.
  - Doi: 10.1126/science.abf5084
- WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation (2021): *Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines* —*Why We Still Need Them*, in: The New England journal of medicine 384 (2). e2–3.
  - Doi: 10.1056/NEJMp2033538
- World Medical Association (2013): WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Hg. von 64. WMA Generalversammlung, Fortaleza.
  - URL: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (Zugriff 02.03.2021)

## Praxis der Covid-19-Forschung aus der Sicht des BfArM

## Thomas Sudhop

Am 27. Januar 2020 erreichte das SARS2-Virus mit der ersten bestätigten SARS-CoV-2-Infektion offiziell die Bundesrepublik Deutschland. Weitere, zunächst lokal beschränkte Infektionsgeschehen bei Rückkehrern aus China folgten, bis dann erste größere Ausbruchsgeschehen in Zusammenhang mit größeren Festivitäten rund um Karnevalsfeiern und bei Rückkehrern aus Ski-Gebieten, insbesondere aus Österreich und Italien, Mitte Februar beobachtet wurden. Damit griffen dann zunehmend auch lokale Transmissionsgeschehen um sich. Etwa zu diesem Zeitpunkt war auch das BfArM in die Beurteilung der Pandemie, insbesondere in die Beurteilung von möglichen Arzneimitteltherapieoptionen wie auch in die Beratung von Sponsoren und Forschungsteams zur Planung klinischer Prüfungen im Kontext COVID-19, involviert. Mit der Feststellung der Pandemie am 11. März 2020 und den Vorbereitungen und schließlich Umsetzung des ersten Lockdowns am 22. März intensivierte sich die Suche nach Therapieoptionen noch einmal deutlich.

Im Bereich der klinischen Arzneimittelforschung stand initial zunächst der "Drug Repurposing"-Ansatz, also die therapeutische Erprobung zugelassener Arzneimittel oder bereits weit in der Entwicklung befindlicher Arzneimittel, im Vordergrund. Bereits in Wuhan standen Therapieansätze mit Antiviralia, insbesondere aus dem HIV-Bereich und Therapieansätze mit Antiparasitären-Therapeutika wie Chloroquin und Hydroxychloroquin, im Mittelpunkt der Diskussion. Mit zunehmendem Verständnis der Virusreplikation und insbesondere des Eindringmechanismus des SARS2-Virus in die Wirtszelle unter Nutzung des transmembranären ACE-2-Rezeptors und die Rolle von TMPRSS2 wurden andere therapeutische Ansätze wie ACE-Hemmung und der Einsatz von AT1-Rezeptorblocker diskutiert.

Im Bereich der Antiviralia konnte eine generelle Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 für viele Substanzen in vitro sehr schnell ermittelt werden, allerdings blieb für viele dieser Substanzen unklar, ob sie ihre in vitro zu beobachtende antivirale Potenz auch in vivo in den Zielgeweben, primär – aber nicht ausschließlich – Lungenepithelien, erreichen würden.

Es erwies sich als Glücksfall, dass sich mit Remdesivir ein Breitband-Virustatikum in der klinischen Entwicklung befand, bei dem zum einen eine gute in vitro-Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen worden war und zum

#### Thomas SUDHOP

anderen aus anderen klinischen Prüfungen noch genügend applikationsfertige geprüfte Ware verfügbar war, die es erlaubte, mehrere größere klinische Prüfungen der Phase III bereits im Frühjahr 2020 weltweit zu starten.

Noch vor Feststellung der Pandemie durch die WHO wurde im Februar 2020 der NIH-gesponserte "Adaptive COVID-19 Treatment Trial" (ACTT trial) als erste klinische Prüfung mit Remdesivir bei COVID-19 an hospitalisierten Erwachsenen weltweit gestartet<sup>10</sup>. Die adaptive Plattformstudie war so aufgesetzt, dass sie jeweils im Parallelvergleich einen innovativen Therapieansatz gegen die jeweilige Standardtherapie randomisiert doppel-blind verglich und bei Überlegenheit der innovativen Behandlung diese als Standardtherapie für den nächsten Therapievergleich implementierte. So wurde im ersten "ACTT trial" (ACTT-1) die Gabe von Remdesivir zusätzlich zur Standardbehandlung gegen die Standardbehandlung in Kombination mit Placebo-Gabe randomisiert doppel-blind geprüft. Nach Beleg der Wirksamkeit von Remdesivir wurde in der zweiten ACTT-Studie (ACTT-2) dann Remdesivir als Standardbehandlung im Vergleich zur Kombination vom Remdesivir mit Baricitinb, einem immunsuppressiven Januskinase-Inhibitor geprüft.

Parallel zur ACTT-Studie startet auch der Hersteller von Remdesivir, die Firma Gilead, als Sponsor seine beiden "Simple trials", die Remdesivir bei hospitalisierten Patienten bei verschiedenen Schweregraden von SARS untersuchten. Die Ergebnisse der ACTT-1-Studie war zusammen mit den Ergebnissen dieser Studien dann die Grundlage für die bedingte zentrale Zulassung von Remdesivir am 3. Juli 2020 durch die Europäische Kommission.

## Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung der Phase III ohne vorherigen "Proof of Concept"

Aus regulatorischer Sicht betraten Ethikkommissionen wie Zulassungsbehörden bei den Bewertungen von Remdesivir Neuland. Remdesivir war zum Zeitpunkt der Bewertung des ACTT-1 bzw. der "simple trials" in keinem Land zugelassen. Remdesivir war im Wesentlichen in der Indikation Ebola klinisch geprüft worden<sup>11</sup>, wo es aber bzgl. seiner klinischen Wirksamkeit enttäuschte und daher kein Zulassungsantrag für diese Indikation gestellt wurde. Präklinisch lagen bereits

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E. et al. (2020): *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report*, in: The New England Journal of Medicine 383 (19), 1813—1826.

Pardo, J., Shukla, A. M., Chamarthi, G. et al. (2020): The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19, in: Drugs in Context 2020; 2–9

früh Daten zur Wirksamkeit von Remdesivir gegen SARS-CoV-2 vor¹². Dabei zeigte Remdesivir im Vergleich zu anderen untersuchten Substanzen in Zellkulturen eine sehr niedrige Hemmkonzentration als Zeichen einer hohen Potenz (EC $_{50}$ 0,77  $\mu M$ ). Daher wurde vermutet, dass bei intravenöser Gabe wirksame Konzentrationen in den Zielgeweben gut und hinreichend langanhaltend erreichbar sein würden. Daneben war aus den klinischen Prüfungen von Remdesivir bei Ebola ein günstiges Sicherheitsprofil bekannt und ein praktikables Dosierschema ermittelt worden.

In Bezug auf die klinische Wirksamkeit war die Datenlage hingegen unbefriedigend. Im Wesentlich lag zum Zeitpunkt der Bewertung der Studien nur ein Fallbericht eines US-amerikanischen Patienten vor, der mit Remdesivir im Rahmen eines "Compassionate Use" behandelt wurde und einen Tag nach Gabe bereits ein klinisch relevantes Ansprechen zeigte<sup>13</sup>. Das BfArM entschied sich ebenso wie die zuständigen Ethik-Kommissionen in Anbetracht des schweren klinischen Verlaufs von COVID-19, fehlender nachgewiesen wirksamer Behandlungsalternativen, des präklinischen Wirksamkeitsnachweises von Remdesivir und des bis dahin bekannten unauffälligen Sicherheitsprofils, die ersten drei klinischen Prüfungen mit Remdesivir in Deutschland ohne Vorliegen eines Wirksamkeitsnachweises aus Phase II-Studien zu genehmigen.

## **Rolling Review**

Eine weitere Besonderheit im Rahmen der Bewertung früher klinischer Prüfungen im Kontext von COVID-19 war die Etablierung eines "Rolling Review"-Verfahrens. Dieses Verfahren, welches später auch bei der Bewertung der Zulassungsunterlagen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angewandt wurde, weicht vom normalen Bewertungsprozess in Genehmigungs- bzw. Zulassungsverfahren ab. Im Gegensatz zum herkömmlichen Verfahren, bei dem ein Antrag zusammen mit allen Unterlagen gestellt wird und dann innerhalb der gesetzlichen Frist bewertet und entschieden wird, findet beim "Rolling Review" ein dem eigentlichen Genehmigungsverfahren vorgelagertes kontinuierliches Einreichungs-, Nachreichungs- und Bewertungsverfahren statt, das dem Antragsteller im Sinne einer wissenschaftlichen

Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. (2020): Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, in: Cell Research 30 (3), 269–271.

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist S. (2020): First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, in: The New England Journal of Medicine 382 (10), 929–936.

Beratung eine zeitnahe Rückmeldung zur Vollständigkeit und Qualität seiner Antragsunterlagen gibt. Sobald mit den bewertenden Einrichtungen ein "Rolling Review" vereinbart ist, reicht der Antragsteller die bis dahin verfügbaren Daten ein, und die bewertenden Einrichtungen prüfen die Geeignetheit und Vollständigkeit der Unterlagen. Wenn während des "Rolling Reviews" neue oder geänderte Unterlagen zur Verfügung stehen, werden diese erneut vorgeprüft. Sobald in diesem kontinuierlichen Bewertungsprozess hinreichende Unterlagen vorliegen, reicht der Antragsteller dann den eigentlichen Antrag ein, welcher dann in sehr kurzen Fristen abschließend bewertet werden kann, da die Unterlagen den bewertenden Einrichtungen bereits bekannt sind. So konnten beide "Simple Trials" innerhalb von 24 Stunden und der ACTT-1-Trial innerhalb von 72 Stunden durch das BfArM genehmigt werden, so dass am 10. bzw. 30. März erste klinische Prüfungen mit Remdesivir auch in Deutschland starten konnten.

## Entwicklung der COVID-19 Forschung in Deutschland aus Sicht des BfArM

Es ist voranzustellen, dass das BfArM nur klinische Prüfungen im Rahmen seiner Zuständigkeit bewertet. Sowohl Therapeutika auf der Basis monoklonaler Anti-körper wie auch Zelltherapeutika und Therapeutika auf der Basis von Plasmaund Blutderivaten fallen nicht in den Zuständigkeitsbereich des BfArM.

In der zeitlichen Entwicklung der zur Genehmigung eingereichten Forschungsprojekte war zunächst eine Fokussierung auf antiviral wirksame Substanzen zu verzeichnen. Neben Remdesivir standen Substanzen im Fokus, die in präklinischen Assays eine Wirksamkeit auf die Virusvermehrung in vitro zeigten. Neben klassischen Virostatika waren dies aber auch Substanzen wie Chloroquin und Hydroxychloroquin, die früh das Interesse der Forschungsteams weckten, da diese Substanzen bereits schon in Wuhan eingesetzt und als wirksam berichtet wurden. Da letztere bereits auch intensiv im Off-Label Use zur Therapie (und Prophylaxe) von COVID-19 im Frühjahr 2020 eingesetzt wurde, der Einsatz der Substanzen aber andererseits wegen ihres nicht unproblematischen Sicherheitsprofils insbesondere in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen kritisch betrachtet wurde, war die Klärung der Wirksamkeit und Sicherheit bei COVID-19 von hohem Interesse, da sowohl Chloroquim wie auch Hydroxychloroquin als Arzneimittel in Deutschland zugelassen sind und auch in größeren Mengen ggf. verfügbar gewesen wären. Nahezu parallel wurden im Frühjahr 2020 vier klinische Prüfungen mit Hydroxychloroquin bei COVID-19 beim BfArM eingereicht. Trotz der bereits erwähnten Sicherheitsbedenken wurden die Anträge aufgrund der in vitro nachgewiesenen Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 und nicht zuletzt aufgrund mehrerer positiv verlaufender Bobachtungsstudien, Fallberichte und zweier hochrangiger – später aber zurückgezogener – Publikationen in den Zeitschriften "The Lancet" und "The New England Journal of Medicine" sehr schnell genehmigt bzw. von den zuständigen Ethik-Kommissionen positiv bewertet. Parallel zum Genehmigungsverfahren flaute das virale Ausbreitungsgeschehen durch Containment-Maßnahmen und geändertes Verhalten der Bevölkerung jedoch auch relativ rasch wieder ab, so dass alle vier klinischen Prüfungen nur sehr schlecht rekrutierten. Im Sommer 2020 mehrten sich zudem Zweifel an der klinischen Wirksamkeit von Hydroxychloroquin und Chloroquin. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung der Hydroxychloroquin-Substudie des britischen Recovery-Trials legten dann im Juni 2020 eine weitgehend fehlende klinische Wirksamkeit nahe, so dass in der Folge alle Hydroxychloroquin-Studien in Deutschland beendet wurden, teilweise ohne einen einzigen Patienten rekrutiert zu haben.

In der ersten Welle<sup>14</sup> der Pandemie von Kalenderwoche 10 bis 20 im Jahr 2020 wurden mit insgesamt 20 bereits ein Drittel aller Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung beim BfArM gestellt. Alle Anträge der ersten Welle wurden genehmigt, in den meisten Fällen unverändert, einige Anträge wurden mit Bedingungen beauflagt. Die Genehmigungszeiten für diese erste Welle von Anträgen im Median bei 6 Tagen, 3/4 aller Anträge aus der ersten Welle waren in 16 Tagen oder kürzer genehmigt. Diese kurzen Genehmigungszeiten basierten zum einen auf der Tatsache, dass einerseits – mit Ausnahme von Remdesivir – nur zugelassene Arzneimittel bzw. Wirkstoffe untersucht werden sollten und damit das Risikoprofil der Substanzen weitgehend gut einschätzbar war und andererseits die Ausrufung der Pandemie mit teilweise sehr hohen Mortalitätsraten in einigen EU-Mitgliedstaaten den "urgent medical need" für COVID-Therapeutika eindringlich deutlich machte.

In den folgenden fünf Infektionswellen nahm die Antragsdichte zunehmend ab. Neben weiteren "Drug repurposing"-Ansätzen wurden nun auch vermehrt nicht zugelassene Substanzen in klinischen Prüfungen untersucht. Damit erhöhte sich der Bewertungsaufwand und dementsprechend verlängerten sich die Genehmigungszeiten. Der wissenschaftliche Fokus erweiterte sich neben der Suche nach geeigneten virostatischen Arzneimitteln nun auch vermehrt auf inflammationsmodifizierende Substanzen, um die teilweise überschießenden deletären Entzündungsreaktionen in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu hemmen. Mit der

Tolksdorf, K., Loenenbach, A., Buda, S. (2020): Dritte Aktualisierung der "Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland", in: Epidemiologisches Bulletin 38:3–6

#### Thomas SUDHOP

Empfehlung des CHMP am 18. September 2020 bei hospitalisierten COVID-19-Patienten, die eine Sauerstofftherapie benötigen, Dexamethason als Behandlungsoption in Betracht zu ziehen, wurden die Ergebnisse des britischen Recovery-Trials und weiterer klinischer Studien mit Kortikosteroiden aktiv in die Therapie-empfehlungen aufgenommen und eine Indikationserweiterung für die dezentral zugelassenen Dexamethason-Arzneimittel ermöglicht.

## Wissenschaftliche Beratung

Auch in der zweiten und dritten Welle von Herbst 2020 bis Sommer 2021 war die wissenschaftliche Beratung im Vorfeld der Antragstellung von großer Wichtigkeit. Zur Unterstützung der klinischen Forschung, insbesondere auch im akademischen Bereich, verzichteten BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut auf Gebühren sowohl für die wissenschaftliche Beratung wie auch das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen einschließlich aller Änderungsverfahren. Dazu war eine gesetzliche Ermächtigung erforderlich, die mit der Veröffentlichung der "Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV<sup>15</sup>)" des Bundesministeriums für Gesundheit im Bundesanzeiger am 25. Mai 2020 geschaffen wurde. So sieht § 6 der MedBVSV eine Gebührenbefreiung u.a. für die o.g. Leistungen bis zum Außerkrafttreten der Verordnung am 31.12.2023 vor, sofern Gegenstand des jeweiligen Beratungsgesprächs oder des jeweiligen Verfahrens ein Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung oder zur Diagnose von COVID-19 ist.

## Akademische klinische Forschung zu COVID-19

Betrachtet man den Anteil klinischer Prüfungen im Kontext von COVID-19, die von nicht-kommerziellen Sponsoren beim BfArM eingereicht wurden, so fällt auf, dass dieser mit 43% der eingereichten Anträge deutlich höher als bei anderen Indikationen war. 36% aller eingereichten Anträge wurden als multinationale klinische Prüfungen eingereicht, allerdings keine davon von einem nichtkommerziellen Sponsor aus Deutschland, während insgesamt 17% aller eingereichten Anträge von nicht-kommerziellen Sponsoren außerhalb Deutschlands stammten.

Verordnung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Produkten des medizinischen Bedarfs bei der durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachten Epidemie (Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung – MedBVSV) vom 25. Mai 2020 in: BAnz AT 26.05.2020

Die beim BfArM von nicht-kommerziellen Sponsoren eingereichten ausschließlich nationalen Genehmigungsanträge umfassten zwischen 15 und 400 Personen; eine noch größere mononationale klinische Prüfung mit 2.700 Personen, die Hydroxychloroquin zum Untersuchungsgegenstand hatte, wurde sehr frühzeitig abgebrochen. Im Median betrug die geplante Patientenzahl nur 200.

### **Fazit**

Die Pandemie hat alle an der Forschung beteiligten Personen und Einrichtungen vor große, teilweise vollkommen neue Herausforderungen gestellt. Der aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität höchstdringliche Forschungsbedarf wurde von den beteiligten Ethik-Kommissionen und den Bundesoberbehörden bereits sehr früh wahrgenommen und durch rasche und unbürokratische Unterstützungsleistungen, wie vereinfachte wissenschaftliche Beratungsverfahren, Einführung eines "Rolling Reviews" und eine generelle Gebührenbefreiung bei COVID-19-Studien, begleitet.

Der phasenförmige Verlauf der Pandemie, insbesondere nach Abebben der ersten Welle, verlangsamte die Rekrutierung insbesondere rein nationaler klinischer Prüfungen. Die parallele weltweite Forschung führte zu einem besonders anfangs häufigeren Wechsel in der Standardbehandlung, was wiederum die Durchführung langfristiger klinischer Prüfungen in ihren Kontrollbehandlungen erschwerte. Als Konsequenz empfiehlt es sich aus Sicht des BfArM zukünftig die Rekrutierung durch eine höhere Anzahl von Prüfzentren zu beschleunigen, was wiederum jedoch eine bessere Vernetzung der Zentren untereinander und über die Grenzen Deutschlands hinaus erfordert. Auch negative Studienergebnisse sind in einer Pandemie von großem Interesse, da sie helfen, nicht wirksame Methoden rasch zu identifizieren und als Standardbehandlung zu eliminieren. Als Voraussetzung dazu muss die jeweilige Studie aber angemessen gepowert und von hinreichender Durchführungsqualität sein, um zu verhindern, dass wirksame Therapiekonzepte nicht fälschlicherweise aufgegeben werden.

## Thomas Sudhop

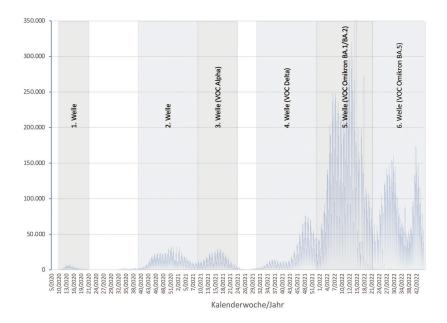


Abbildung: Tägliche Meldungen von COVID-19-Neuinfektionen in Deutschland (Quelle: Our World in Data; https://covid.ourworldindata.org/data/owid-covid-data.xlsx)

## Covid-19 Human Challenge Studien – Ist es ethisch vertretbar Freiwillige zu Forschungszwecken mit COVID-19 zu infizieren?

Lisa TAMBORNINO, Dirk LANZERATH

## Einführung<sup>1</sup>

Das Wissen über COVID-19 konnte in den letzten 2,5 Jahren stetig erweitert werden. Während zu Beginn der Pandemie völlig im Dunkeln getappt wurde, weil kaum Erfahrungen vorlagen, wissen Experten heutzutage relativ gut über Übertragungswege, Inkubationszeit und teilweise auch über Risikofaktoren für schwere Verläufe Bescheid. Zudem konnte eine ganze Reihe von Impfstoffen entwickelt und erfolgreich zur Pandemie Eindämmung eingesetzt werden. Dieser Fortschritt ist insbesondere wissenschaftlichen Studien zu verdanken. Da sich das Virus stetig weiterentwickelt und dementsprechend immer wieder neue Virusvarianten auftreten, darf auch die COVID-19 Forschung keineswegs stehen bleiben. Mit dem Auftreten neuer Virusvarianten müssen Übertragungswege, Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten immer wieder neu erforscht und verstanden werden. Zudem müssen Impfstoffe an neue Virusvarianten angepasst werden.

Im Prinzip gibt es zwei Möglichkeiten COVID-19 zu erforschen: Zum einen können Forscher Daten durch Beobachtung und Befragung erheben, d.h. beobachten was unter natürlichen Bedingungen passiert, z.B. Wie verbreitet sich das Virus? Wo und wann stecken sich besonders viele und wo besonders wenige Personen an? Welche Vorerkrankungen haben Personen mit einem schweren Verlauf, welches Alter, Geschlecht usw.? Die Erhebung und Analyse von entsprechenden Daten sind ohne Zweifel von sehr großem Nutzen. Allerdings dauert die Datenerhebung häufig sehr lange und stößt zudem an gewisse Grenzen. Nicht alle Bedingungen und Faktoren sind bekannt und unbekannte Variablen können Daten

Bei diesem Beitrag handelt sich um eine überarbeitete und aktualisierte Fassung eines ursprünglich in der Zeitschrift Research Ethics erschienen Artikels in englischer Sprache (Tambornino, L., Lanzerath, D. (2020): COVID-19 human challenge trials – what research ethics committees need to consider, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–11, https://doi.org/10.1177/17470161209436 35). Wir danken den Mitgliedern des Europäischen Netzwerks der Forschungsethikkommissionen (EUREC) für den Austausch zum Thema Human Challenge Trials, insbesondere gilt unser Dank Prof. Dr. Jörg Hasford (†).

verfälschen. Von gleicher oder vielleicht sogar größerer Bedeutung für die Pandemie Bekämpfung sind Forschungsdaten, die mittels der zweiten Methode gewonnen werden, durch klinische Studien mit Menschen. Wenn Daten im Rahmen von Studien erhoben werden, dann sind diese – in Abhängigkeit von Studiendesign und -ausführung – unter Umständen wesentlich aussagekräftiger als Daten, die nur durch Beobachtung und Befragung erhoben wurden. Ein besonders vielversprechendes aber gleichermaßen bedenkliches Studiendesign wird bei den so genannten "Human Challenge Studien" angewandt. Bei diesem Studiendesign werden Probanden absichtlich mit einem Erreger in Kontakt gebracht und anschließend engmaschig medizinisch untersucht. Dadurch können sämtliche Faktoren (beispielsweise der genaue Zeitpunkt der Ansteckung) und Korrelationen erfasst und dementsprechend sehr wertvolle Daten erhoben werden.

Forscher am *Imperial College London* und Kollegen haben im Frühjahr 2021 erstmals eine COVID-19 Human Challenge Studie durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im März 2022 in NatureMedicine veröffentlicht<sup>2</sup>.

Bei der Studie wurden 36 Studienteilnehmer im Alter von 18-29 Jahren über die Gabe von Nasentropfen mit SARS-CoV 2 infiziert. Danach mussten sie mehrere Wochen in einem Krankenhauszimmer isoliert in strenger Quarantäne verbringen und wurden dabei rund um die Uhr engmaschig medizinisch untersucht. Alle Probanden waren gesund, ungeimpft und bei allen war zuvor noch keine COVID-19 Infektion nachgewiesen worden. Infiziert wurden die Studienteilnehmer mit der ursprünglichen SARS-CoV 2 Variante – nicht mit Delta oder Omikron. Primäres Ziel dieser ersten in Großbritannien durchgeführten Human Challenge Studie war es COVID-19 besser zu verstehen, d.h. zuverlässige Informationen bzgl. Inkubationszeit, Viruslast usw. zu bekommen. Ein Ergebnis war beispielsweise, dass der Großteil der ausgeschiedenen Viruslast aus den Nasen der Probanden statt aus dem Rachen kam, wo diese schwächer ausfiel und schneller wieder abnahm. Das Imperial College London arbeitet nun an weiteren Human Challenge Studiendesigns und erhofft sich insbesondere schnelle Fortschritte bei der Entwicklung von COVID-19 Impfstoffen. Die Idee Freiwilligen zuerst einen Impfstoffkandidaten zu spritzen und sie dann mit SARS-CoV-2 absichtlich zu infizieren, führt schon seit Pandemie Beginn zu heftigen Debatten.3 Während die

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Killingley, B. et al. (2022): Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults, in: Nature Medicine 28, 1031–1041, DOI: 10.1038/s41591–022–01780–9.

Vgl. etwa: Sulmasy, D. P. (2021): Are SARS-CoV-2 Human Challenge Trials Ethical?, in: JAMA Internal Medicine 181 (8), 1031–1032, doi:10.1001/jamainternmed.2021.2614: "The COVID-19 pandemic does present urgent needs, but this analysis suggests that the ethical justification for

einen das Risiko angesichts des hohen Nutzens für vertretbar halten, lehnen andere solche Studiendesigns mit Blick auf potenziell tödliche Folgen generell ab.

## Die schwierige Abwägung von Risken und Nutzen

Normalerweise dauern die Entwicklung und Testung eines neuen Impfstoffes sehr lange, was gerade zu Beginn der Pandemie ein sehr großes Problem darstellte. Immer mehr Menschen erkrankten schwer und die Suche nach einem sicheren und zuverlässigen Impfstoff war extrem dringlich. Diese Situation hat sich mittlerweile geändert. Nach wie vor ist es erstrebenswert möglichst bald an die neuen Virusvarianten angepasste Impfstoffe verimpfen zu können, da die COVID-19 Verläufe aber insbesondere seit der Verbreitung von Omikron häufig wesentlich milder ausfallen, ist der Zeitdruck nicht mehr ganz so hoch. Nichtsdestotrotz wird über Studiendesigns diskutiert, mit denen die Impfstoffentwicklung beschleunigt werden könnte. Eine mögliche Lösung könnten Human Challenge Impfstoffstudien sein, bei denen Studienteilnehmer geimpft und absichtlich mit SARS-CoV-2 infiziert würden.

Human Challenge Impfstoffstudien sind nicht neu, sondern wurden auch schon mit anderen Erregern durchgeführt – beispielsweise bei der Entwicklung von Malaria Impfstoffen. Allerdings sind solche Studien an Menschen keineswegs immer in ethisch vertretbarer Weise durchgeführt worden. Zahlreiche völlig inakzeptable und unethische Studien sind bekannt, beispielsweise eine Studie, die von 1950–1965 in Willowbrook durchgeführt wurde, einer Schule für geistig behinderte Kinder in den Vereinigten Staaten. Dort wurde Kindern großer Schaden zugefügt, dadurch, dass ihnen im Rahmen einer Impfstoffstudie Hepatitis-Viren injiziert wurden. Die Risiken und Schäden waren vollkommen unzumutbar und die Eltern wurden nicht wahrheitsgetreu über die Risiken informiert<sup>4</sup>.

Bei einer Human Challenge Impfstoffstudie werden alle Studienteilnehmer absichtlich mit einem Erreger infiziert, um die Wirksamkeit eines Impfstoffkandidaten zu testen. Nur der Hälfte der Studiengruppe wird zuvor ein Impfstoff ver-

this (or other) challenge studies using SARS-CoV-2 fall short of the mark: there are alternatives; the study population may not give generalizable results; there is no rescue therapy; the long-term risks of infection are unknown; and the level of remuneration is suspiciously high. However, this does not mean that there might be conditions in the future under which SARS-CoV-2 challenge trials would be better justified. As Aristotle once wisely counseled, an ethical decision always rests with the particulars." (S. 1032)

Metzger, W. G. et al. (2019): Experimental infections in humans—historical and ethical reflections, in: Tropical Medicine and International Health 24 (12), 1386, DOI: 10.1111/tmi.13320.

abreicht, die andere Hälfte erhält ein Placebo – nur mittels solcher Placebo kontrollierter Studien können verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten gewonnen werden<sup>5</sup>. Dieses Studiendesign hat gegenüber normalen Impfstoffstudien zwei Vorteile<sup>678</sup>:

- (1) Die Forscher können schneller feststellen, ob ein Impfstoffkandidat wirkt, und
- (2) eine kleinere Gruppe von Studienteilnehmern wird benötigt.

Aus ethischer Sicht ist die Infektion gesunder Menschen mit einer potenziell tödlichen Krankheit, für die es keine Behandlung gibt, nicht zu rechtfertigen. COVID-19 hat weltweit zu einer großen Zahl von Todesfällen geführt, darunter auch ungeklärte Todesfälle<sup>9</sup>. Der Nationale Gesundheitsdienst des Vereinigten Königreichs schätzt, dass von denjenigen, die wegen COVID-19 in ein Krankenhaus eingewiesen werden mussten, 45 % nach der Entlassung aus dem Krankenhaus zusätzliche, möglicherweise langfristige Pflege benötigen, 4 % benötigen eine Rehabilitation und 1 % wird dauerhaft in einem Pflegeheim untergebracht werden müssen<sup>10</sup>. Die Teilnahme an einer Human Challenge Studie könnte also für die Forschungsteilnehmer sehr gefährlich sein; sie könnten sterben oder dauerhafte Schäden an Lunge, Gehirn oder anderen Organen erleiden.

Dieses Worst-Case-Szenario von bleibenden Schäden oder tödlichem Ausgang kann nicht ignoriert werden. Allerdings können COVID-19-Infektionen auch sehr mild oder sogar symptomlos verlaufen. Dies wurde gerade im letzten Jahr deutlich. Allerdings gibt es immer noch Fälle in denen junge und eigentlich gesunde Menschen schwer erkranken.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Rid, A. et al. (2014): Placebo use in vaccine trials: Recommendations of a WHO expert panel, in: Vaccine 32 (37), 4709. DOI: 10.1016%2Fj.vaccine.2014.04.022.

Eyal, N. et al. (2020): Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure, in: The Journal of Infectious Diseases 221 (11), 1752–1756, DOI: 10.1093/infdis/jiaa152.

Shah, S. K. et al. (2020): Ethics of controlled human infection to address COVID-19, in: Science 368 (6493), 832–834, DOI: 10.1126/science.abc1076.

Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): COVID-19 human challenge studies: ethical issues, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Eine Analyse der Zahlen des Nationalen Gesundheitsdienstes im Vereinigten Königreich hat gezeigt, dass etwa 5 % der Patienten, die an COVID-19 sterben, keine gesundheitliche Grunderkrankung haben (Duncan 2020).

NHS (2020): COVID-19 Hospital Discharge Service Requirements, 27. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\_d ata/file/880288/COVID-19\_hospital\_discharge\_service\_requirements.pdf (Zugriff am 26. Juni 2020).

Eyal et al.<sup>11</sup> stellen fest, dass es inakzeptabel scheint Menschen absichtlich dem Risiko auszusetzen schwer oder sogar tödlich zu erkranken sie merken aber auch an, dass eine solche Risikobereitschaft in anderen Lebenssituationen akzeptiert wird. So halten wir beispielsweise Feuerwehrleute nicht davon ab, in brennende Gebäude zu laufen<sup>12</sup> und im Rahmen der Lebendorganspende dürfen gesunden Personen wichtige Organe entnommen und nahen Verwandten transplantiert werden.

Eyal et al. betonen, dass es durchaus vertretbar sein könnte, Freiwillige zu Studienzwecken mit SARS-CoV-2 zu infizieren, wenn die Studienteilnehmer zuvor über alle möglichen Risiken informiert wurden und sich autonom entscheiden können. Dies deckt sich mit der Ansicht von Chappell und Singer<sup>13</sup>, die schreiben:

If it is permissible to expose some members of society (e.g. health workers or the economically vulnerable) to a certain level of ex ante risk in order to minimize overall harm from the virus, then it is permissible to expose fully informed volunteers to a comparable level of risk in the context of promising research into the virus.

Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit es bei einer COVID-19 Human Challenge Impfstoffstudie möglich ist informiert und autonom zuzustimmen. Das Wissen über das sich wandelnde Virus ist nach wie vor lückenhaft. Die Risiken einer absichtlichen Infektion sind unvorhersehbar und die Risikobewertung ist schwierig.

# Was Forschungsethikkommissionen bei der Beurteilung von COVID-19 Human Challenge Impfstoffstudien beachten müssen

Die in Großbritannien durchgeführte Human Challenge Studie wurde von einer Forschungsethikkommission bewertet und für ethisch vertretbar befunden. Die verantwortlichen Forscher verweisen darauf, dass die Studie im Einklang mit anerkannten ethischen Guidelines und Standards durchgeführt worden sei:

This study was conducted in accordance with the protocol; the consensus ethical principles derived from international guidelines, including the Declaration of Helsinki and Council for International Organizations of Medical Sciences International Ethical Guidelines; applicable ICH Good Clinical Practice guidelines; and applicable laws and regulations.

Eyal, N. et al. (2020): Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure, in: The Journal of Infectious Diseases 221 (11), 1752–1756, DOI: 10.1093/infdis/jiaa152.

<sup>12</sup> Ibid.

Chappell, R. Y., Singer, P. (2020): Pandemic ethics: the case for risky research, in: Research Ethics 16 (3–4), Epub ahead of print 2 June 2020, 2, DOI: 10.1177%2F1747016120931920

The screening protocol and main study were approved by the UK Health Research Authority's Ad Hoc Specialist Ethics Committee (references 20/UK/2001 and 20/UK/0002). Written informed consent was obtained from all volunteers before screening and study enrollment. Participants were given a donation of up to £4,565 to compensate for the time and inconvenience of taking part in the study (including at least a 17-day quarantine).<sup>14</sup>

Ziel des vorliegenden Artikels ist es nicht, die positive Entscheidung der Forschungsethikkommission im Falle der britischen Studie zu bewerten. Vielmehr sollen Herausforderungen benannt werden, die Forschungsethikkommissionen grundsätzlich bei der Bewertung solcher Studien erwarten sollten.

Die Deklaration von Helsinki<sup>15</sup>, die Good Clinical Practice Guideline<sup>16</sup> und die CIOMS-Richtlinien (Council for International Organizations of Medical Sciences)<sup>17</sup> sind weltweit anerkannte Standards und operative Leitlinien für Forschungsethikkommissionen. Sie können Orientierung bei der Bewertung von Studienprotokollen geben. Aber auch unter Zuhilfenahme dieser Stellungnahmen, kann die Abwägung von Risiken und Nutzen im Falle der Human Challenge Studien sehr schwierig sein. Einerseits könnte die beschleunigte Entwicklung eines sicheren Impfstoffs zu Vorteilen wie deutlich weniger COVID-19-Todesfällen und deutlich geringeren sozialen und wirtschaftlichen Belastungen weltweit führen. Andererseits sind die Risiken für die Forschungsteilnehmer ungewiss und können äußerst schwerwiegend sein, und es könnten zusätzliche Risiken für Dritte (z. B. Angehörige von Forschungsteilnehmern, Mitarbeiter des Gesundheitswesens oder Forscher) entstehen. Diese Divergenz zwischen dem sehr hohen potenziellen Nutzen für die Gesellschaft und den sehr hohen potenziellen Risiken für Forschungsteilnehmer/Dritte stellt die ethische Einordnung von COVID-19 Human Challenge Impfstoffstudien vor große Herausforderungen. Drei wesentliche Punkte müssen beachtet werden:

Minimierung von Risiken

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Killingley, B. et al. (2022): Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults, in: Nature Medicine 28, 1042, DOI: 10.1038/s41591–022–01780–9.

WMA-Declaration of Helsinki (2013): Ethical principles for medical research involving human subjects. Verfügbar unter: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-et hical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects (Zugriff am 16. Juni 2020).

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> ICH Guideline E 8 (1998): General considerations for clinical trials. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerat ions-clinical-trials-step-5\_en.pdf (Zugriff am 16. Juni 2020).

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2016): International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 4th ed. Verfügbar unter: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf (Zugriff am 16. Juni 2020).

- Kriterien f
  ür informierte Zustimmung
- Vermeidung hoher finanzieller Anreize

## Minimierung von Risiken

Bei der Risikominimierung müssen drei Gruppen berücksichtigt werden. Erstens die Forschungsteilnehmer, die einen aktiven Impfstoffkandidaten erhalten, zweitens die Forschungsteilnehmer, die ein Placebo erhalten, und drittens alle die, die in direktem Kontakt mit den ersten beiden Gruppen stehen.

## Risiken für Dritte

Um die Risiken für Dritte zu minimieren, sollten Forschungsethikkommissionen fordern, dass solche Studien nur durchgeführt werden dürfen, wenn eine strenge Isolierung der Studienteilnehmer in einer stationären Einrichtung möglich ist<sup>18</sup>. Darüber hinaus sollte mit Hilfe von Schutzausrüstung sichergestellt sein, dass das Gesundheitspersonal und die Forscher nicht der Gefahr ausgesetzt werden sich zu infizieren. Beide Kriterien wurden bei der in Großbritannien durchgeführten Human Challenge Studie erfüllt: Die Studienteilnehmer wurden in strenger stationärer Quarantäne isoliert und ForscherInnen und Pflegepersonal betraten die Zimmer nur in Schutzausrüstung. Eine Herausforderung, die sich in diesem Zusammenhang stellt, betrifft das Recht eines jeden Studienteilnehmers seine Einwilligung in die Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne die Entstehung von Nachteilen widerrufen zu können. Wenn vermieden werden soll, dass das während der Studie eingesetzte Virus das Quarantänezimmer verlässt, dann bedeutet dies allerdings auch, dass ein frühzeitiges Ausscheiden aus einer Studie bzw. das frühzeitige Verlassen des stationären Settings schwierig ist. Diese Herausforderung muss im Rahmen der informierten Einwilligung unbedingt beachtet werden.

## Risiken für Studienteilnehmer

Um die Risiken für Studienteilnehmer zu minimieren, gibt es mindestens drei Strategien, die Forschungsethikkommissionen bei der Bewertung von Studienanträgen berücksichtigen sollten:

Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): COVID-19 human challenge studies: ethical issues, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.

- Die Ein- und Ausschlusskriterien müssen so festgelegt werden, dass nur Teilnehmer, die zu einer Gruppe mit geringem Risiko gehören, aufgenommen werden können.
- Studienteilnehmer sollten mit einem abgeschwächten<sup>19</sup> Challenge-Stamm oder einer niedrigen Viruslast infiziert werden.
- Zugang zu sofortiger hochwertiger medizinischer Versorgung muss für alle Studienteilnehmer gewährleistet sein.

Darüber hinaus sollten alle Forschungsteilnehmer für Schäden, die sie während oder in Folge der Studie erleiden, entschädigt werden.

Nur Teilnehmer einbeziehen, die zu einer Gruppe mit geringem Risiko gehören

Die Erfahrungen während der Pandemie und frühe Forschungsstudien haben gezeigt, dass ältere Menschen und Menschen aller Altersgruppen mit Vorerkrankungen (wie Diabetes, Bluthochdruck, Herzkrankheiten, Fettleibigkeit, Lungenkrankheiten oder Krebs) offenbar häufiger schwere Symptome entwickeln als andere<sup>20</sup>. Es hat sich auch gezeigt, dass jüngere Menschen ohne Vorerkrankungen häufig nur schwache Krankheitssymptome entwickeln<sup>21</sup>. Das Risiko an COVID-19 zu sterben, wurde bei 20- bis 29-Jährigen zunächst auf 0,007-0,031 % geschätzt<sup>22</sup>. Dies lässt vermuten, dass junge Menschen ohne gesundheitliche Probleme oder Vorerkrankungen am besten für die Teilnahme an COVID-19 Human Challenge Studien geeignet sind. Da die Erforschung von COVID-19 jedoch noch in den Kinderschuhen steckt, sind viele Merkmale der Krankheit noch nicht vollständig bekannt. Ungeklärte Fälle, in denen junge, gesunde Menschen an COVID-19 starben, sind zwar selten, aber dennoch bekannt<sup>23</sup>. Zudem ist es schwierig mit Sicherheit zu definieren, welche der jüngeren Altersgruppen eher einen milden Verlauf haben. Mit anderen Worten, ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen sollten definitiv nicht an Covid-19 Human Challenge Studien teilnehmen, da das

Ein abgeschwächter Challenge-Stamm ist schwächer und weniger virulent als der ursprüngliche Stamm. Abgeschwächte Viren können eine Immunreaktion auslösen und Immunität erzeugen, ohne Krankheiten zu verursachen.

Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2020a): Q&A: Ältere Menschen und COVID-19, Verfügbar unter: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-on-covid-19-for-older-people (Zugriff am 16. Juni 2020).

Bialek, S. et al. (2020): Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12-April 2, 2020, in: Morbidity and Mortality Weekly Report 69 (14), 422–426.

Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): COVID-19 human challenge studies: ethical issues, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.

Proto (2020): Why Do Young, Healthy People Die from COVID-19?. Verfügbar unter: http://protomag.com/articles/why-do-young-healthy-people-die-covid-19 (Zugriff am 27. Juni 2020).

Risiko schwer zu erkranken für sie zu hoch ist. Ob aber nun 20–30-Jährige oder eher 20–50-Jährige für solche Studien in Betracht kommen, ist unklar.

Wichtig ist, dass potenzielle Probanden vor der Teilnahme an einer COVID-19 Human Challenge Studie einer gründlichen Gesundheitsprüfung unterzogen werden.

Gleichzeitig hat der Ansatz Studienteilnehmer nur aus bestimmten Altersgruppen auszuwählen inhärente Schwächen. Selbst wenn sich ein Impfstoff in einer Altersgruppe als wirksam erweist, kann nicht garantiert werden, dass dieser Impfstoff auch in allen anderen Altersgruppen wirksam ist<sup>24</sup>. Daher wäre ein schrittweiser Ansatz erforderlich, um den Impfstoffkandidaten, der sich bei jungen Freiwilligen als wirksam erwiesen hat, in anderen Altersgruppen zu testen.

## Studien mit abgeschwächter Viruslast

Es gibt zwei potenzielle Möglichkeiten, die Risiken von COVID-19 Human Challenge Studien für Studienteilnehmer zu reduzieren: Erstens könnten abgeschwächte Stämme von SARS-CoV-2 entwickelt und in der COVID-19 Human Challenge Studie verwendet werden. Zweitens könnten die Probanden der Studie mit niedrigen Viruslasten infiziert werden. Die Entwicklung abgeschwächter Challenge-Stämme ist viel zu zeitaufwändig<sup>25</sup> und dementsprechend nicht weiter erwähnenswert. Alternativ könnten die Probanden einer so geringen Viruslast ausgesetzt werden, dass sie wahrscheinlich nicht erkranken oder nur leichte Symptome entwickeln (wie es bei einer Influenza Human Challenge Studie gemacht wurde<sup>26</sup>). Die WHO empfiehlt, dass die ersten absichtlichen Infektionen "einzeln und mit einer sorgfältigen Titration der Virendosis" durchgeführt werden sollten<sup>27</sup>. Um die Risiken zu minimieren, ist eine genaue Überwachung der Viruslast und der damit verbundenen Symptome bei den allerersten Teilnehmern erforderlich. Nachfolgende Teilnehmer können nur dann an der Studie teilnehmen, wenn

Bialek, S. et al. (2020): Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12-April 2, 2020, in: Morbidity and Mortality Weekly Report 69 (14), 422–426.

Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): COVID-19 human challenge studies: ethical issues, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.

Vgl. Sherman, A. C. (2019): The Future of Flu: A Review of the Human Challenge Model and Systems Biology for Advancement of Influenza Vaccinology, in: Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Epub ahead of print 17 April 2019, DOI: 10.3389/fcimb.2019.00107.

Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2020b): Schlüsselkriterien für die ethische Vertretbarkeit von COVID-19-Studien am Menschen, 8. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstrea m/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics\_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1 (Zugriff am 27. Juni 2020).

hinreichendes Vertrauen besteht, dass die Infektion bei den vorherigen Teilnehmern allmählich abklingt, ohne dass es zu unerwarteten oder inakzeptablen Nebenwirkungen kommt. Erst wenn mehr über die Pathophysiologie der Virusinfektion bekannt ist, könnte ein zügigeres Vorgehen angebracht sein<sup>28</sup>. Dieser Ansatz birgt jedoch zwei Probleme: Erstens ist es wissenschaftlich noch nicht bewiesen, dass eine geringe SARS-CoV-2-Viruslast nur leichte COVID-19-Symptome verursacht<sup>293031</sup>. Zweitens könnte eine hohe Viruslast erforderlich sein, um herauszufinden, ob ein Impfstoffkandidat wirksam ist. Mit diesem Ansatz werden zwar die Risiken für die Forschungsteilnehmer verringert, aber auch die Möglichkeit, die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs zu beschleunigen.

Zugang zu Frühdiagnose und sofortiger hochwertiger medizinischer Versorgung Medikamente zur Behandlung von COVID-19 werden derzeit weltweit in klinischen Studien getestet. Das entzündungshemmende Medikament Dexamethason, der Virusinhibitor Remdesivir und das Krebsmedikament Ruxolitinib scheinen vielversprechend zu sein<sup>3233</sup> <sup>3435</sup>. Sie haben in Einzelfällen gezeigt, dass die Behandlungsphase verkürzt werden könnte, doch ist derzeit noch keine Heilung in Sicht, die schwere und/oder tödliche Folgen für alle ausschließen könnte. Dennoch dürfte der sofortige Zugang zu einer Diagnose und einer hochwertigen me-

Yu, X. et al. (2020): SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression, in: Critical Care 24 (170), DOI: 10.1186/s13054–020–02893–8.

<sup>28</sup> Ibid

Jones, T. et al. (2020): *An analysis of COVID-19 viral load by patient age*. Verfügbar unter: https://virologie-ccm.charite.de/fileadmin/user\_upload/microsites/m\_cc05/virologie-ccm/dateien\_upload/Weitere\_Dateien/analysis-of-COVID-19-viral-load-by-patient-age-v2.pdf (Zugriff am 23. Juni 2020).

Caddy, S. L. (2020): Coronavirus: does the amount of virus you are exposed to determine how sick you'll get?, in: The Conversation, 07.04.20. Verfügbar unter: https://theconversation.com/coronavirus-does-the-amount-of-virus-you-are-exposed-to-determine-how-sick-youll-get-135119 (Zugriff am 26. Juni 2020).

Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (2020): Behandlungen und Impfstoffe für COVID-19. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-thre ats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19 (Zugriff am 26. Juni 2020).

Horby, P. et al., RECOVERY Collaborative Group (2020): *Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report*, in: medRxiv, Epub ahead of print 22 June 2020, DOI: 10.1101/2020.06.22.20137273.

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2020): Therapeutische Arzneimittel gegen die Coronavirus-Infektion Covid-19, 7. April 2020. Verfügbar unter: https://www.vfa.de/de/englis che-inhalte/therapeutic-medicines-coronavirus-covid-19 (Zugriff am 23. Juni 2020).

Neubauer, A. et al. (2020): Ruxolitinib zur Behandlung des COVID-19-induzierten akuten Atemnotsyndroms (ARDS), in: Leukemia, Epub ahead of print 17 June 2020, DOI: 10.1038/s41375-020-0907-9.

dizinischen Versorgung für alle an der COVID-19 Human Challenge Studie Beteiligten zur Risikominderung beitragen. Aus diesem Grund sollten COVID-19 Human Challenge Studien vor allem in Ländern mit hohem Einkommen durchgeführt werden und nicht in ressourcenarmen Gebieten, in denen Einrichtungen für die klinische Versorgung dringend benötigt werden.

## Angemessene informierte Einwilligung

Einen Mangel an Freiwilligen, die bei Human Challenge Studien teilnehmen möchten, scheint es nicht zu geben. Zumindest haben sich mehr als 38.659 Menschen als Freiwillige für COVID-19 Human Challenge Studien auf *1Day Sooner*<sup>36</sup> registriert, einer Internetplatform, die gezielt für Human Challenge Studien wirbt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass alle diese Freiwilligen vollständig verstehen, worauf sie sich einlassen wollen. Studienteilnehmer sollten eine sehr detaillierte Beschreibung der Risiken erhalten, die dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand entspricht. Dies würde derzeit vier wesentlichen Punkte umfassen:

- 1) Die langfristigen Auswirkungen einer COVID-19-Infektion sind nach wie vor unklar.
- 2) Eine COVID-19-Infektion kann tödlich sein.
- 3) Die Forschungsteilnehmer müssen ihre Krankengeschichte vollständig offenlegen, damit ihre Risikoexposition bestimmt werden kann.
- 4) Forschungsteilnehmer können möglicherweise nicht sofort aus einer Studie aussteigen, die in einer stationären Einrichtung durchgeführt wird, da das Verlassen der Quarantäne Dritte gefährden könnte.

Methoden mit denen überprüft werden kann, ob potenzielle Forschungsteilnehmer diese vier Punkte vollständig verstanden haben, müssen von ForscherInnen entwickelt und von Forschungsethikkommissionen überprüft werden.

### Vermeiden hoher monetärer Anreize

Die Durchführung von COVID-19 Human Challenge Studien in einkommensstarken Einrichtungen mit guter stationärer medizinischer Versorgung verringert die Gefahr unangemessener Anreize. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, dass die Zahlungen für die in der stationären Einrichtung verbrachte Zeit die De-

-

<sup>36</sup> https://www.1daysooner.org/

ckung für die verlorene Zeit nicht übersteigen<sup>373839</sup>. Angesichts der Unsicherheit der Risiken müssen monetäre Anreize ausgeschlossen werden. Andernfalls könnte es passieren, dass Personen, die sich in finanziellen Notlagen befinden, gefährdet und ausgenutzt würden.

## Öffentliches Engagement

In ihrer ethischen Bewertung von COVID-19 Human Challenge Studien messen Jamrozik und Selgelid<sup>40</sup> der öffentlichen Meinung und dem Engagement der Gemeinschaft, in der solche Studien durchgeführt werden sollen, hohe Priorität bei. Dies soll die Transparenz, aber auch die öffentliche Akzeptanz fördern. Aus Sicht der Forschungsethikkommissionen sollte ein solcher Ansatz jedoch sehr vorsichtig gehandhabt werden. So sehr die Ethikkommissionen als Vermittler zwischen Wissenschaft und Gesellschaft gesehen werden, so sehr müssen sie sich bei COVID-19 Human Challenge Studien auf den Schutz der gesunden Probanden konzentrieren. Vor dem Hintergrund einer pandemischen Krise ist der öffentliche Druck nicht immer der beste Wegweiser für gut durchdachte ethische Entscheidungen. Die öffentliche Mehrheitsmeinung ist wichtig für den gesellschaftlichen Diskurs, kann aber nicht als Rechtfertigung für eine positive Stellungnahme zu einer COVID-19 Human Challenge Studien durch eine Forschungsethikkommission ausreichen.

## Schlussfolgerung

Theoretisch könnten COVID-19 Human Challenge Studien die Impfstoffentwicklung im Vergleich zu gewöhnlichen Impfstoffstudien beschleunigen. COVID-19 ist eine Pandemie mit gigantischen gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Kosten, und die schnelle Entwicklung neuer Impfstoffe ist zwar nicht mehr so dringlich wie noch vor einem Jahr, aber nach wie vor sehr erstrebenswert.

Resnik, D. (2015): *Bioethical issues in providing financial incentives to research participants*, in: Medicolegal and Bioethics 5, 35–41. DOI: 10.2147/MB.S70416.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Gelinas, L. et al. (2018): *A Framework for ethical payment to research participants*, in: The New England Journal of Medicine 378 (8), 766–771, DOI: 10.1056/NEJMsb1710591.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Grady, C. (2019): The Continued Complexities of Paying Research Participants, in: The American Journal of Bioethics 19(9), 5–7, DOI: 10.1080/15265161.2019.1643654.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): COVID-19 human challenge studies: ethical issues, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.

Bei der Suche nach Impfstoffen müssen die etablierten Standards der Forschungsethik eingehalten werden, insbesondere der Grundsatz "Do no harm". Die Frage, ob der Nutzen von Human Challenge Studien die Risiken rechtfertigen kann und ob die Risiken für die Forschungsteilnehmer vertretbar sind, ist für Forschungsethikkommissionen sehr schwer zu beantworten und stellt eine besondere Herausforderung dar.

Der Europarat und der Council for International Organizations of medical sciences (CIOMS) betonen, dass es zu einer der Kernaufgaben von Forschungsethikkommissionen zählt Studienteilnehmer zu beschützen<sup>41 42</sup>. Risiken und Belastungen für gesunde Studienteilnehmer müssen sehr genau geprüft und bewertet werden. Angesichts der nach wie vor bestehenden Lücken im wissenschaftlichen Verständnis von COVID-19 gibt es zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels keine gesicherte Möglichkeit, die Risiken für die Teilnehmer angemessen zu reduzieren. Folglich können COVID-19 Human Challenge Impfstoffstudien derzeit nicht auf ethisch einwandfreie Weise durchgeführt werden. Dies könnte sich jedoch im Lichte neuer Forschungsergebnisse und neuer Möglichkeiten zur Risikominimierung ändern.

## Referenzen

1Day Sooner (2020), Verfügbar unter: https://ldaysooner.org/ (Zugriff am 25. Mai 2020). BBC (2020): *Coronavirus: Human trial of new vaccine begins in UK*, 24.06.20. Verfügbar unter: https://www.bbc.com/news/health-53061288 (Zugriff am 26. Juni 2020).

Bialek, S. et al. (2020): *Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12-April 2, 2020*, in: Morbidity and Mortality Weekly Report 69 (14), 422–426.

Caddy, S. L. (2020): Coronavirus: does the amount of virus you are exposed to determine how sick you'll get?, in: The Conversation, 07.04.20. Verfügbar unter: https://theconversation.com/coronavirus-does-the-amount-of-virus-you-ar e-exposed-to-determine-how-sick-youll-get-135119 (Zugriff am 26. Juni 2020).

Chappell, R. Y., Singer, P. (2020): *Pandemic ethics: the case for risky research*, in: Research Ethics 16 (3–4), Epub ahead of print 2 June 2020, DOI: 10.1177%2F1747016120931920.

Europarat (2012): Guide for Research Ethics Committee Members. Steering Committee on Bioethics, 6.C.4. Verfügbar unter: https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680307e6c (Zugriff am 27. Juni 2020).

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2016): International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 4th ed, 10. Verfügbar unter: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf (Zugriff am 16. Juni 2020).

- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2016): *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, 4th ed. Verfügbar unter: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuide lines.pdf (Zugriff am 16. Juni 2020).
- Europarat (2012): Guide for Research Ethics Committee Members. Steering Committee on Bioethics. Verfügbar unter: https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=0900001680307e6c (Zugriff am 27. Juni 2020).
- Duncan, P. (2020): *No underlying conditions in 5% of coronavirus deaths in English hospitals*, in: The Guardian, 17.04.20. Verfügbar unter: https://www.theguardian.com/society/2020/apr/17/no-underlying-conditions-coronavirus-deaths-english-hospitals (Zugriff am 26. Juni 2020).
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (2020): *Behandlungen und Impfstof- fe für COVID-*19. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19 (Zugriff am 26. Juni 2020).
- Eyal, N., Lipsitch, M., Smith, P. G. (2020): *Human Challenge Studies to Accelerate Co-ronavirus Vaccine Licensure*, in: The Journal of Infectious Diseases 221 (11), 1752–1756, DOI: 10.1093/infdis/jiaa152.
- Gelinas, L., Largent, E. A., Cohen, I. G. et al. (2018): *A Framework for ethical payment to research participants*, in: The New England Journal of Medicine 378 (8), 766–771, DOI: 10.1056/NEJMsb1710591.
- Grady, C. (2019): The Continued Complexities of Paying Research Participants, in: The American Journal of Bioethics 19(9), 5—7, DOI: 10.1080/15265161.2019.1643654.
- Horby, P. et al., RECOVERY Collaborative Group (2020): *Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report*, in: medRxiv, Epub ahead of print 22 June 2020, DOI: 10.1101/2020.06.22.20137273.
- ICH Guideline E 8 (1998): *General considerations for clinical trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-genera l-considerations-clinical-trials-step-5\_en.pdf (Zugriff am 16. Juni 2020).
- Jamrozik, E., Selgelid, M. J. (2020): *COVID-19 human challenge studies: ethical issues*, in: The Lancet Infectious Diseases, Epub ahead of print 29 May 2020. DOI: 10.1016/S1473–3099(20)30438–2.
- Jones, T. et al. (2020): An analysis of COVID-19 viral load by patient age. Verfügbar unter: https://virologie-ccm.charite.de/fileadmin/user\_upload/microsites/m\_cc05/virologie-ccm/dateien\_upload/Weitere\_Dateien/analysis-of-COVID"=19"=viral-load-by-patient-age-v2.pdf (Zugriff am 23. Juni 2020).
- Killingley, B., Mann, A. J., Kalinova, M. et al. (2022): *Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults*, in: Nature Medicine 28, 1031–1041, DOI: 10.1038/s41591–022–01780–9.
- Metzger, W. G., Ehni, H.-J., Kremsner, P. G., Mordmüller, B. G. (2019): *Experimental infections in humans—historical and ethical reflections*, in: Tropical Medicine and International Health 24 (12), 1384–1390, DOI: 10.1111/tmi.13320.

- Neubauer, A. et al. (2020): Ruxolitinib zur Behandlung des COVID-19-induzierten akuten Atemnotsyndroms (ARDS), in: Leukemia, Epub ahead of print 17 June 2020, DOI: 10.1038/s41375-020-0907-9.
- NHS (2020): COVID-19 Hospital Discharge Service Requirements. Verfügbar unter: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attac hment\_data/file/880288/COVID-19\_hospital\_discharge\_service\_requirements.pdf (Zugriff am 26. Juni 2020).
- Palacios, R., Shah, S. K. (2019): When could human challenge trials be deployed to combat emerging infectious diseases? Lessons from the case of a Zika virus human challenge trial, in: Trials 20(702),DOI:10.1186/s13063-019-3843-0.
- Proto (2020): Why Do Young, Healthy People Die from COVID-19?. Verfügbar unter: ht tp://protomag.com/articles/why-do-young-healthy-people-die-covid-19 (Zugriff am 27. Juni 2020).
- Resnik, D. (2015): *Bioethical issues in providing financial incentives to research participants*, in: Medicolegal and Bioethics 5, 35–41. DOI: 10.2147/MB.S70416.
- Rid, A. et al. (2014): *Placebo use in vaccine trials: Recommendations of a WHO expert panel*, in: Vaccine 32 (37), 4708–4712. DOI: 10.1016%2Fj.vaccine.2014.04.022.
- Shah, S. K. et al. (2020): *Ethics of controlled human infection to address COVID-19*, in: Science 368 (6493), 832–834, DOI: 10.1126/science.abc1076.
- Sherman, A. C. (2019): *The Future of Flu: A Review of the Human Challenge Model and Systems Biology for Advancement of Influenza Vaccinology*, in: Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Epub ahead of print 17 April 2019, DOI: 10.3389/fcimb.2019.00107.
- Stanisic, D. I., McCarthy, J. S., Good, M. F. (2018): *Controlled Human Malaria Infection: Applications, Advances, and Challenges*, in: Infection and Immunity, Epub ahead of print 19 December 2017, DOI: 10.1128/IAI.00479–17.
- Sulmasy, D. P. (2021): *Are SARS-CoV-2 Human Challenge Trials Ethical?*, in: JAMA Internal Medicine 181 (8),1031–1032, DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2614.
- vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2020): *Therapeutische Arzneimittel gegen die Coronavirus-Infektion Covid-19*, 7. April 2020. Verfügbar unter: https://www.vfa.de/de/englische-inhalte/therapeutic-medicines-coronavirus-covid-19 (Zugriff am 23. Juni 2020).
- Walker, P. G. T., Whittaker, C., Watson, O. et al. (2020): *The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression*. London, UK: Imperial College London. DOI: 10.25561/77735.
- WMA-Declaration of Helsinki (2013): *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Verfügbar unter: https://www.wma.net/policies-post/wma-declarat ion-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects (Zugriff am 16. Juni 2020).
- Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2020a): *Q&A: Ältere Menschen und COVID-19*, Verfügbar unter: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-on-covid-19-fo r-older-people (Zugriff am 16. Juni 2020).

- Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2020b): Schlüsselkriterien für die ethische Vertretbarkeit von COVID-19-Studien am Menschen, WHO-Referenznummer: WHO/2019-nCoV/Ethics\_criteria/2020.1. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics\_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1 (Zugriff am 27. Juni 2020).
- Yu, X. et al. (2020): SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression, in: Critical Care 24 (170), DOI: 10.1186/s13054-020-02893-8.

# How to develop an operational research ethics and integrity framework to improve overall pandemic preparedness – a proposal

Doris SCHROEDER, Emma LAW

## Introduction

The COVID-19 pandemic has presented the most challenging global crisis since World War II, according to UN Secretary-General A. Guterres<sup>1</sup>. European Commission President Ursula von der Leyen outlined plans to cope with "an era of pandemics" by developing a "Europe-wide fast-reaction system designed to respond more quickly to emerging medical threats". Such fast reaction systems, including accelerated research, are likely to face significant ethics and integrity challenges.

The COVID-19 pandemic has seen a rapid growth of published papers<sup>3</sup>. In some cases, this has contributed to the public perception of a rise of contradictory and conflicting information causing an erosion of trust in the research profession, particularly in relation to medical research.

"Trust in medical science is at a critical crossroads as a result of heightened rhetoric and polarization in politics, the capacity of social media to blur the distinction between truth and fiction, and intensifying concerns about conflict of interest and scientific misconduct."

In 2021, the European Commission took the initiative and published a call for the development of a Pandemic Ethics and Integrity Framework.

Baynes, C. (2020): Coronavirus pandemic worst crisis since Second World War, says UN chief, in: The Independent 01.04.2020. URL: https://www.independent.co.uk/news/world/coronavir us-pandemic-crisis-ww2-united-nations-antonio-guterres-a9440006.html.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Fleming, S. (2021): EU must prepare for "era of pandemic", in: The Financial Times 28.02.2021. URL: https://www.ft.com/content/fba558ff-94a5-4c6c-b848-c8fd91b13c16.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Else, H. (2020): *How a torrent of COVID science changed research publishing–in seven charts*, in: Nature 588 (7839), 553–554.

Leonard, M. B. et al. (2021): The importance of trustworthiness: lessons from the COVID-19 pandemic, in: Pediatric research, 1–4.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

"The activity proposed is expected to propose an operational ethics and integrity framework, which preserves the key ethics principles while supporting a rapid and effective response to a crisis and improving overall preparedness." <sup>5</sup>

Behind this aim stands the bigger goal of providing high quality, reproducible research results to tackle global challenges whilst maintaining public trust. The concept of the winning consortium for the "PRo-activE PAndemic cRisis Ethics anD integrity framework (Prepared)" project, is described in this article by outlining a road map towards achieving the above aim.

The first section outlines the five main purposes of a research ethics and integrity framework, as well as the key challenges for creating an equitable framework suitable for a global crisis. The following sections outline the key methodology to be used in the project and the anticipated outputs, which includes scoping reviews, inclusive, sensitive conversations with key groups identified as carrying special burdens during a pandemic, values analysis through overlapping consensus and the production of a range of outputs to assist with implementation of the research ethics and integrity framework. The conclusion summarises the key aims and outputs of the Prepared project.

## **Overall framing**

An ethics and integrity framework for research and innovation during global crises needs to serve five main purposes<sup>6789</sup> (Diagram 1). It aims to Ensure (even under significant time pressure):

- 1. Fundamental human rights and ethics precepts are protected.
- 2. Research and innovation processes and results are trustworthy.

The challenges of research ethics and integrity in response to crisis: the coronavirus pandemic and beyond, 2021, accessed 16.02.2022. URL: https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-widera-2021-era-01-90.

Dawson, A. (2020): *Pandemic vaccine trials: expedite, but don't rush*, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–12.

Klar, R., Lanzerath, D. (2020): The ethics of COVID-19 tracking apps-challenges and voluntariness, in: Research ethics 16 (3-4), 1-9.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Marco, C. A., Larkin, G. L. (2000): Research ethics: ethical issues of data reporting and the quest for authenticity, in: Academic Emergency Medicine 7 (6), 691–694.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Chia, T., Oyeniran, O. I. (2020): Human health versus human rights: an emerging ethical dilemma arising from coronavirus disease pandemic, in: Ethics, Medicine, and Public Health 14, 100511.

## Guide:

- 3. Researchers' behaviour to achieve trustworthy, ethical science (points 1 and 2).
- 4. Other stakeholders' (e.g. funders, publishers) actions to support researcher adherence.

### Reassure:

5. The public and stakeholders in research of ethical and reliable science.

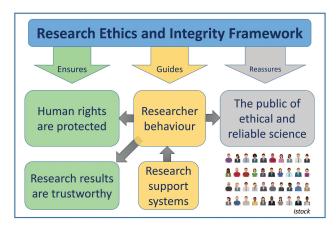


Diagram 1 – The main purposes of a research ethics and integrity framework

When these five aims are reached, a major achievement in terms of ethics and integrity has been accomplished. Facilitating rapid and ethical responses to crisis is an ambitious goal, which requires that key actors in diverse roles react with integrity in a situation that is unusually challenging. The following four considerations must be taken into account.

First, coping with COVID-19 and similar future crises requires a broad perspective and encompassing vision due to the pandemic's devastating effects on *all* human, social, cultural, economic, and political contexts<sup>10</sup>. One cannot just refine standard research ethics procedures and ignore the wider social context. For instance, the economic hardships catalysed by the pandemic have led to more requests for payment for research participation and even requests for enrolment in research to overcome social isolation<sup>11</sup>. Horton<sup>12</sup> talks of a "syndemic"; a pan-

Horton, R. (2020): Offline: COVID-19 is not a pandemic, in: The Lancet 396 (10255), 874.

Hsu, N. S. et al. (2021): Ethical considerations of COVID"=19"=related adjustments to clinical research, in: Nature medicine 27 (2), 191–193.

Horton, Offline: COVID-19 is not a pandemic, 874.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

demic that needs to be tackled together ("syn") with a broader vision and credible interdisciplinarity.

Second, there is a limit to the usefulness of rules-based ethics and integrity approaches/frameworks in severe pressure situations. Rules alone do not in themselves motivate to action; but values do<sup>13141516</sup>. A suitable framework is therefore most likely to promote a values-based research culture<sup>1718</sup>. To achieve adherence to ethics frameworks and motivate to action, values alignment is essential. In other words, the values research stakeholders are meant to observe have to be widely understood and shared<sup>1920</sup>.

Third, overly technical research ethics and integrity frameworks will face hurdles in implementation. For example, the widely used principlism approach by Beauchamp and Childress ("Principles of Biomedical Ethics"<sup>21</sup>) introduced four prima facie principles which allegedly lie at the core of all moral reasoning in biomedicine: respect for autonomy, beneficence, non-maleficence, and justice. However, the potential Western bias of this system is well documented in the literature, e.g.

As the example of Buddhist ethics shows, respect for individual autonomy cannot be regarded as a globally applicable value/principle that all morally committed people would subscribe to. Respect for autonomy, with the focus on individual autonomy, as understood by Beauchamp and Childress ... does not seem to qualify for global applicability.<sup>22</sup>

Dawson, A. J. (1994): *Professional codes of practice and ethical conduct*, in: Journal of Applied Philosophy 11 (2), 145–153.

Marcum, J. A. (2008): *Medical axiology and values*, in: Marcum, J. A. (ed.): Humanizing Modern Medicine: An Introductory Philosophy of Medicine, Houston, 189–205.

Ogletree, T. W. (1995). Value and Valuation, in: Reich, W. T. (ed.): Encyclopedia of Bioethics. New York.

Schwartz, S. H. (2012): An overview of the Schwartz theory of basic values, in: Online readings in Psychology and Culture 2 (1), Doi: 2307–0919.1116.

Forsberg, E.-M. et al. (2018): Working with research integrity—Guidance for research performing organisations: The Bonn PRINTEGER statement, in: Science and engineering ethics 24 (4), 1023–1024.

Schroeder, D. et al. (2019): A Value-Based Global Code of Conduct to Counter Ethics Dumping, in: Schroeder, D. et al. (ed.): Equitable Research Partnerships, Cham, 5–11.

Posner, B. Z. (2010): Another look at the impact of personal and organizational values congruency, in: Journal of Business Ethics 97 (4), 535–541.

Brown, M. E., Trevino, L. K. (2006): Socialized charismatic leadership, values congruence, and deviance in work groups, in: Journal of applied psychology 91 (4), 954.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Beauchamp, T., Childress, J. (2013): *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford.

Schroeder et al. (2019): A Value-Based Global Code of Conduct to Counter Ethics Dumping, in: Equitable Research Partnerships (Springer), 35.

Fourth, an ethics and integrity framework for a *global crisis* that is only workable in higher-income countries would not only be inequitable but also ineffective. It is therefore essential that any ethics and integrity frameworks that are meant to govern research during a *global* crisis is developed by a global team, taking diverse stakeholder views into consideration<sup>23</sup>.

## **Development of a Pandemic Ethics and Integrity Framework**

It is important to note that a research ethics and integrity framework tailored to COVID-19 could be out-dated extremely swiftly. Any pandemic ethics and integrity framework should be drawn up in such a way that it can benefit future research endeavours. As noted earlier, European Commission President Ursula von der Leyen is preparing for "an era of pandemics" and the Prepared framework will support the effort.

To ensure that the values based pandemic ethics and integrity framework captures the "syndemic" approach<sup>25</sup> and not just a brief moment in the time of COVID-19, the research ethics and integrity challenges of other global, sudden and unexpected crises will be examined, including both major health crises and non-health crisis as detailed in **table 1**.

Table 1 - Sudden and Unexpected Crises

Global Health crises	Global non-health crises
Avian flu outbreak, leading to WHO Pandemic Influenza Preparedness framework	2004 and 2011 tsunamis
2014 Ebola outbreak, causing major loss of life	
2019 COVID-19 pandemic	

Investigation of the challenges associated with the above four types of crisis will be conducted via scoping reviews validated through expert interviews and workshops.

<sup>24</sup> Fleming, EU must prepare for "era of pandemic".

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Ibid., 3.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Horton, Offline: COVID-19 is not a pandemic, 874.

## Scoping reviews

According to Nature<sup>26</sup>, submissions to academic journals were up by 92% in 2020 with a "torrent" of 200,000 new articles about the COVID-19 pandemic, including many in the humanities.

To make sense of such a large body of literature, scoping reviews are highly suitable<sup>27</sup>. Scoping reviews are a relatively new systematic method of obtaining evidence. Instead of answering a particular research question, such as a systematic review would, scoping reviews are ideal to "scope a body of literature" and "to identify knowledge gaps"<sup>28</sup>. Scoping reviews will be undertaken to identify the main research ethics and integrity challenges associated with the chosen global crises, as well as measures that have been proposed / put in place to address them.

Given the important requirement to develop the framework via equitable partnerships with stakeholders from all continents, the scoping reviews will be undertaken in the four most spoken languages in the world (English, Mandarin, Hindi, Spanish<sup>29</sup>) and the three most spoken languages in Europe (Russian, German, French<sup>30</sup>). This will also ensure that Anglophone and Francophone African and almost all Latin American materials will be accessible.

## Validation of Results from the Scoping Reviews

The synthesised outputs from the scoping reviews will be validated through bottom-up deliberative workshops and interviews with key stakeholders from the COVID-19 pandemic:

- to investigate whether any additional research ethics and integrity challenges have emerged that were not captured;
- to seek clarity on the nature and relative importance of the research ethics and integrity challenges identified;
- to discuss the extent to which existing guidance and frameworks for research during crises are helpful for addressing research ethics and integrity challenges;

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Else, How a torrent of COVID science changed research publishing – in seven charts, 553–554.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Arksey, H., O'Malley, L. (2005): *Scoping studies: towards a methodological framework*, in: International journal of social research methodology 8 (1), 19–32.

Munn, Z. et al. (2018): Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach, in: Med Res Methodol 18.

Wikipedia, The Free Encyclopedia (2022): List of languages by total number of speakers, accessed 27.01.2022, URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List\_of\_languages\_by\_total\_number\_of\_speakers.

Babbel (2021): What Are The 10 Most Spoken Languages In Europe?, accessed 27.01.2022, URL: https://www.babbel.com/en/magazine/most-spoken-languages-europe.

 to ascertain whether the governance and guideline gaps identified are correctly depicted and to propose potential solutions.

Even in times of extreme speed to publication, it may be that important perspectives on global crises are still missing from the literature. Of the four crises chosen, this could be particularly true for the most recent, COVID-19. To ensure that the perspectives of those who carry/carried particularly high burdens during COVID-19 are fully taken into account, inclusive, sensitive conversations with relevant groups will be undertaken.

## **Inclusive, sensitive conversations**

Results from scoping reviews, which rely heavily on publicly available material, do not necessarily capture the voices of those who carry the heaviest burdens during a pandemic. However, their views are essential for the development of an equitable framework and to obtain the context required for a "syn" approach to framework building<sup>31</sup>.

To ensure the five main purposes for research and innovation (Diagram 1) are met, an adapted form of the methodology developed in the TRUST project<sup>32</sup> will be used. It is based on the broadest possible consultation with all stakeholders, including consultation with the worst-off<sup>33,3435</sup>. This approach aims to highlight clearly what cannot be accepted or neglected in the name of coping with the urgency and the magnitude of the impact of a crisis.

Four groups were identified by the consortium for special consideration as they are carrying a particularly high burden during the COVID-19 pandemic (Diagram 2). Others may be added following results from the scoping reviews.

The most public group, which has been carrying a disproportionate burden during COVID-19 are front line personnel in the health and social care sector.

"Frontline medical workers are at risk of not just adverse physical outcomes from coronavirus disease 2019 (covid-19) but psychological ones too. Data from previous pandemics, particularly after quarantine, suggest that healthcare workers might develop symptoms of post-traumatic stress disorder, depression, and substance use disorders" <sup>36</sup>.

Horton, Offline: COVID-19 is not a pandemic, 874.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Schroeder et al., A Value-Based Global Code of Conduct to Counter Ethics Dumping.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Rawls, J. (1999): A theory of justice: Revised edition, Cambridge.

Branicki, L. J. (2020): COVID-19, ethics of care and feminist crisis management, in: Gender, Work & Organization 27 (5), 872–883.

Scanlon, T. (2000): What we owe to each other, Cambridge.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Gold, J. A. (2020): Covid-19: adverse mental health outcomes for healthcare workers, in: British Medical Journal Publishing Group, 1.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

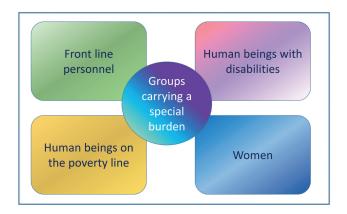


Diagram 2 – Groups carrying a disproportionate burden during the COVID-19 pandemic

Human beings with disabilities, for whom public health restrictions might be particularly threatening, are the second group chosen for obtaining additional insights. For instance, seriously disabled people have been asked to move into homes as independent care could no longer be guaranteed under COVID-19 restrictions<sup>37</sup>.

COVID-19 also produced major economic challenges, which are particularly serious for human beings on the poverty line who face severe additional threats to their livelihoods, e.g. sex workers, who are directly represented in the winning consortium through an NGO supporting 40,000 sex workers around Nairobi in Kenya. A special case was also made at the proposal stage to include India as a full partner in Prepared. India is not automatically eligible for Horizon Europe funding, but reviewers accepted that their involvement is essential for the following reasons.

 India was one of the first countries to support its researchers with COVID-19 specific research ethics guidance, co-drafted by senior members of the Prepared India team<sup>38</sup>

<sup>37</sup> ZDF, 3Sat (2021): Einfach Mensch: Corona – Inklusion in der Krise, accessed 27.01.2022, URL: https://www.3sat.de/gesellschaft/einfach-mensch/einfach-mensch-vom-4-juni-2021-10 0.html.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Kumar, N. K., Muthuswamy, V. (2020): Fostering ethical biomedical and health research in *India during the COVID-19 pandemic*, in: Research Ethics 16 (3–4).

- Health and safety concerns have risen dramatically for doctors, health workers and researchers during COVID-19 in India<sup>3940</sup>, exposing the extreme edge of research ethics concerns.
- "47% [of Indian women] suffered a permanent job loss during the lockdown, not returning to work even by the end of 2020".41 –the world's worst gender injustice in any labour market by absolute numbers.
- Serious poverty increased disproportionately during COVID-19 in India with 230 million people pushed into poverty due to COVID-19. "An alarming 90 per cent of respondents ... reported that households had suffered a reduction in food intake as a result of the lockdown" This is again, the world's worst figure in absolute numbers (for comparison, 126.6 million Brazilians are reported to face food insecurity due to COVID-19<sup>43</sup>).

Finally, the gender aspect of the burdens carried during COVID-19 will be examined. A variety of indirect impacts during the pandemic have disproportionately affected women ranging from economic impacts to increased reports of domestic violence.

"Across the globe, women earn less, save less, hold less secure jobs, are more likely to be employed in the informal sector. They have less access to social protections and are the majority of single-parent households. Their capacity to absorb economic shocks is therefore less than that of men." <sup>44</sup>

Women have also been identified as having key stress indicators which make them more likely to suffer negative mental health outcomes related to the COVID-19 pandemic. For example, it is reported that many women experienced increased stress during pregnancy in the COVID-19 pandemic due to the initially unknown effects of the virus coupled with reduced visits to or from healthcare providers. Women are also particularly vulnerable to mental health problems during the first

Lowen, M. (2021): *Covid in Brazil: Hunger worsens in city slums*, accessed 19.02.2022, URL: https://www.bbc.co.uk/news/world-latin-america-56765150.

Arya, D. (2021): *India's Covid doctors demand action after attacks*, accessed: 06.07.2021, URL: https://www.bbc.co.uk/news/world-asia-india-57648320.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Nair, P. (2021): Kerala's healthcare workers battle virus & violence, accessed 10.06.2021, URL: https://timesofindia.indiatimes.com/city/kochi/keralas-healthcare-workers-battle-virus-violence/articleshow/83389635.cms.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Azim Premji University (2021): State of Working India 2021, URL: https://cse.az impremjiuniversity.edu.in/wp-content/uploads/2021/05/State\_of\_Working\_India\_2021-One\_year\_of\_Covid-19.pdf.

<sup>42</sup> Ibid.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Burki, T. (2020): *The indirect impact of COVID-19 on women*, in: The Lancet Infectious Diseases 20 (8), 904.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

12 months after pregnancy, an issue which was compounded by the pandemic due a lack of postpartum support, which ultimately hit single mothers the hardest.<sup>45</sup>

Another key issue is the stress and mental health impacts associated with parenting during a pandemic in which mothers were reported to be more likely to carry most of the additional parenting burdens. Many parents reported increased stress and anxiety during the pandemic due to balancing work, childcare, and home schooling.<sup>46</sup>

Within the research setting, female researchers were more likely to suffer career setbacks. For instance, "early data on the effects of the coronavirus pandemic on scientific-publishing output suggest that female researchers, particularly those at early-career stages, are the hardest hit."

Sensitively obtained information from the above four groups will ensure that any ethics and integrity framework will be informed by the burdens of those most heavily affected. Their real-world experiences are highly important for the "syn" context the project is aiming to determine.

To achieve co-creation of the data output in bottom-up research, and to avoid inappropriate social and cultural power dimensions, the method used to obtain information from the above four groups will involve inclusive and sensitive conversations conducted peer-to-peer and co-analysed with the affected groups. No personal data will be obtained during those conversations and no audio or video recordings will be made.

When the scoping reviews have been validated and the sensitive conversations co-analysed with those concerned, a large amount of evidence will be available, which can provide a starting point for a values analysis.

## Values Analysis through Overlapping Consensus

The most suitable research ethics and integrity framework for global crises will promote a values-based research culture as noted under the overall framing.

Overlapping consensus is a method for reaching limited moral agreement, typically at a medium level of generality, which allows the groups involved to

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Almeida, M. et al. (2020): *The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health*, in: Archives of women's mental health 23 (6), 741–748.

Johnson, M. S. et al. (2021): Parenting in a Pandemic: Parental Stress, Anxiety and Depression Among Parents During the Government-Initiated Physical Distancing Measures Following the First Wave of COVID-19, in: Stress and Health.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Gewin, V. (2020): The career cost of COVID-19 to female researchers, and how science should respond, in: Nature.

respect one another as trustworthy and morally motivated even when they differ on fundamental matters, including, perhaps, the deeper basis of the values they agree upon<sup>48</sup>. The method has been used successfully in priority-setting for COVID-19<sup>49</sup> and will be adopted for the values analysis. The starting point of the overlapping consensus values analysis will be the two codes of conduct listed as mandatory reference documents for Horizon 2020 and Horizon Europe: the *European Code of Conduct for Research Integrity*<sup>50</sup> and the *Global Code of Conduct for Research in Resource-poor Settings*<sup>51</sup>.

All major ethical challenges identified through the validated scoping reviews will be mapped onto the values from the two codes (values gap analysis)<sup>52</sup>.

Challenges that do not map clearly onto existing values will reveal the values gaps which, in turn, signpost potential new/additional major crises-driven values. For instance, the current set of values from the *Global Code of Conduct for Research in Resource-poor Settings* does not include "solidarity", which is becoming a driving force in ethical discussions around COVID-19<sup>53</sup>.

The validated challenges and values, including the identified value gaps, will provide an ethical foundation for the research ethics and integrity framework.

## **Anticipated Outputs**

Six main outputs are envisaged (Diagram 3):

- a concise, accessible, jargon-free, interdisciplinary, values-based code of conduct, to frame other outputs related to research ethics and integrity focused on pandemics and similar global crises
- operational 'how to' guidelines to support the needs of research teams
- policy options to address legislative and policy gaps through policy briefs
- engaging training and capacity building materials, including case studies, to guide researcher conduct
- supplements to existing guidelines pertinent to relevant stakeholder groups, and
- recommendations for fast-track procedures

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Rawls: A theory of justice, Revised edition.

Wasserman, D., Persad, G., Millum, J. (2020): Setting priorities fairly in response to Covid-19: identifying overlapping consensus and reasonable disagreement, in: Journal of Law and the Biosciences 7 (1).

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> ALLEA (2017): The European Code of conduct for Research Integrity.

<sup>51</sup> Schroeder et al.: A Value-Based Global Code of Conduct to Counter Ethics Dumping.

<sup>52</sup> Ibid.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> The BMJ (2021): *Covid-19: The road to equity and solidarity*, accessed 28.01.2022, URL: https://www.bmj.com/pmac-2021.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

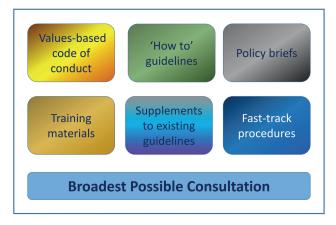


Diagram 3 - Anticipated outputs of the Prepared project

### Conclusion

The all-encompassing nature of the COVID-19 pandemic and the negative impacts on all areas of society has highlighted the need for a wider "syndemic" approach to tackling research and innovation challenges during a global crisis. For the development of an equitable global framework, it is important to understand the wider social context of the crisis, especially the impact on underrepresented groups and those who carry special burdens. A values-based, jargon free framework will not only have implementation and adherence benefits for researchers and research ethics committees, but may also help to build public trust in research.

The unique approach taken by the Prepared project incorporates the broadest possible consultation to ascertain what cannot be accepted or neglected even when conducting pressing research during a major global crisis. A range of outputs will assist with implementation of the framework including options to address legislative and policy gaps through policy briefs, as well as recommendations for fast-track procedures.

We hope the framework will not be needed beyond Covid-19, but as the world prepares for future global crises, a research ethics and integrity framework will be available when the Prepared project has concluded its work.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Horton, Offline: COVID-19 is not a pandemic.

# References

- ALLEA (2017): The European Code of conduct for Research Integrity.
- Almeida, M., Shrestha, A. D., Stojanac, D., Miller, L. J. (2020): *The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health*, in: Archives of women's mental health 23 (6), 741–748.
- Arksey, H., O'Malley, L. (2005): *Scoping studies: towards a methodological framework*, in: International journal of social research methodology 8 (1), 19–32.
- Arya, D. (2021): *India's Covid doctors demand action after attacks*, accessed: 19.02.2022, URL: https://www.bbc.co.uk/news/world-asia-india-57648320.
- Azim Premji University (2021): *State of Working India 2021*, accessed 19.02.2022. URL: https://cse.azimpremjiuniversity.edu.in/wp-content/uploads/2021/05/State\_of\_Working\_India\_2021-One\_year\_of\_Covid-19.pdf.
- Babbel (2021): What Are The 10 Most Spoken Languages In Europe?, accessed 27.01.2022, URL: https://www.babbel.com/en/magazine/most-spoken-languages-europe.
- Baynes, C. (2020): Coronavirus pandemic worst crisis since Second World War, says UN chief, in: The Independent, accessed 01.04.2020. URL: https://www.independent.co.uk/news/world/coronavirus-pandemic-crisis-ww2-united-nations-antonio-guterres-a9440006.html.
- Beauchamp, T., Childress, J. (2013): Principles of Biomedical Ethics, Oxford.
- The BMJ (2021): *Covid-19: The road to equity and solidarity*, accessed 28.01.2022, URL: https://www.bmj.com/pmac-2021.
- Branicki, L. J. (2020): *COVID-19, ethics of care and feminist crisis management*, in: Gender, Work & Organization 27 (5), 872–883.
- Brown, M. E., Trevino, L. K. (2006): Socialized charismatic leadership, values congruence, and deviance in work groups, in: Journal of applied psychology 91 (4), 954.
- Burki, T. (2020): *The indirect impact of COVID-19 on women*, in: The Lancet Infectious Diseases 20 (8), 904–905.
- Chia, T., Oyeniran, O. I. (2020): *Human health versus human rights: an emerging ethical dilemma arising from coronavirus disease pandemic*, in: Ethics, Medicine, and Public Health 14, 100511.
- Dawson, A. (2020): *Pandemic vaccine trials: expedite, but don't rush*, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–12.
- Dawson, A. J. (1994): *Professional codes of practice and ethical conduct*, in: Journal of Applied Philosophy 11 (2), 145–153.
- Else, H. (2020): *How a torrent of COVID science changed research publishing–in seven charts*, in: Nature 588 (7839), 553–554.
- The challenges of research ethics and integrity in response to crisis: the coronavirus pandemic and beyond, 2021, accessed 16.02.2022. URL: https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-widera-2021-era-01-90.

#### Doris SCHROEDER und Emma LAW

- Fleming, S. (2021): *EU must prepare for "era of pandemic"*, in: The Financial Times, accessed 28.02.2021. URL: https://www.ft.com/content/fba558ff-94a5-4c6c-b848-c8 fd91b13c16.
- Forsberg, E.-M., Anthun, F. O., Bailey, S., Birchley, G., Bout, H., Casonato, C., Fuster, G. G. et al. (2018): *Working with research integrity—Guidance for research performing organisations: The Bonn PRINTEGER statement*, in: Science and engineering ethics 24 (4), 1023–1024.
- Gewin, V. (2020): The career cost of COVID-19 to female researchers, and how science should respond, in: Nature.
- Gold, J. A. (2020): *Covid-19: adverse mental health outcomes for healthcare workers*, in: British Medical Journal Publishing Group, 1.
- Horton, R. (2020): Offline: COVID-19 is not a pandemic, in: The Lancet 396 (10255), 874.
- Hsu, N. S, Hendriks, S., Ramos, K. M., Grady, C. (2021): Ethical considerations of CO-VID-19-related adjustments to clinical research, in: Nature medicine 27 (2), 191–193.
- Johnson, M. S, Skjerdingstad, N., Ebrahimi, O. V., Hoffart, A., Johnson, S. U. (2021): Parenting in a Pandemic: Parental Stress, Anxiety and Depression Among Parents During the Government-Initiated Physical Distancing Measures Following the First Wave of COVID-19, in: Stress and Health.
- Klar, R., Lanzerath, D. (2020): *The ethics of COVID-19 tracking apps—challenges and voluntariness*, in: Research ethics 16 (3–4), 1–9.
- Kumar, N. K., Muthuswamy, V. (2020): Fostering ethical biomedical and health research in India during the COVID-19 pandemic, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–10.
- Leonard, M. B, Pursley, D. M., Robinson, L. A., Abman, S. H., Davis, J. M. (2021): *The importance of trustworthiness: lessons from the COVID-19 pandemic*, in: Pediatric research, 1–4.
- Lowen, M. (2021): *Covid in Brazil: Hunger worsens in city slums*, accessed 19.02.2022, URL: https://www.bbc.co.uk/news/world-latin-america-56765150.
- Marco, C. A., Larkin, G. L. (2000): Research ethics: ethical issues of data reporting and the quest for authenticity, in: Academic Emergency Medicine 7 (6), 691–694.
- Marcum, J. A. (2008): *Medical axiology and values*, in: Marcum, J. A. (ed.): Humanizing Modern Medicine: An Introductory Philosophy of Medicine, Houston, 189–205.
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A. A. E., Aromataris, E. (2018): Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach, in: Medical Research Methodology 18 (1).
- Nair, P. (2021): *Kerala's healthcare workers battle virus & violence*, accessed 19.02.2022, URL: https://timesofindia.indiatimes.com/city/kochi/keralas-healthcare-workers-batt le-virus-violence/articleshow/83389635.cms.
- Ogletree, T. W. (1995). *Value and Valuation*, in: Reich, W. T. (ed.): Encyclopedia of Bioethics. New York.
- Posner, B. Z. (2010): Another look at the impact of personal and organizational values congruency, in: Journal of Business Ethics 97 (4), 535–541.

#### Covid-19 Human Challenge Studien

- Rawls, J. (1999): A theory of justice: Revised edition, Cambridge.
- Scanlon, T. (2000): What we owe to each other, Cambridge.
- Schroeder, D., Chatfield, K., Singh, M., Chennells, R., Herissone-Kelly, P. (2019): *A Value-Based Global Code of Conduct to Counter Ethics Dumping*, in: Schroeder, D. et al. (ed.): Equitable Research Partnerships, Cham, 5–11.
- Schwartz, S. H. (2012): *An overview of the Schwartz theory of basic values*, in: Online readings in Psychology and Culture 2 (1), Doi: 2307–0919.1116.
- Wasserman, D., Persad, G., Millum, J. (2020): Setting priorities fairly in response to Covid-19: identifying overlapping consensus and reasonable disagreement, in: Journal of Law and the Biosciences 7 (1).
- Wikipedia, The Free Encyclopedia (2022): *List of languages by total number of spea- kers*, accessed 27.01.2022, URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List\_of\_languages\_b y\_total\_number\_of\_speakers.
- ZDF, 3Sat (2021): *Einfach Mensch: Corona Inklusion in der Krise*, accessed 27.01.2022, URL: https://www.3sat.de/gesellschaft/einfach-mensch/einfach-mensch-vom-4-juni-2021-100.html.

# Vertrauen in Wissenschaft und Forschung: Hohe Ansprüche in Krisenzeiten

#### Dirk Lanzerath

In Krisenzeiten werden diejenigen, die besondere Verantwortung in der Gesellschaft tragen, mit erheblichen Erwartungshaltungen konfrontiert, möglichst rasch Wege aus einer solchen Krise zu finden. In der Corona-Pandemie sind insbesondere Gesundheitspolitik, Gesundheitsbehörden und Gesundheitsforschung gefordert gewesen, um unter erheblichem Handlungsdruck zu entscheiden, welche Maßnahmen für einen Infektionsschutz angemessen sind, welche Vorgänge für die Entwicklung von Therapien und Impfstoffen priorisiert oder beschleunigt werden können und welche Hindernisse für effektive Lösungsstrategien eventuell beiseite geräumt werden können. Bei allen Anstrengungen und beschleunigenden Maßnahmen kann jedoch in der Forschung auf die Einhaltung wissenschaftlicher und wissenschaftsethischer Prinzipien nicht verzichtet werden, wenn sichergestellt werden soll, dass die Ergebnisse valide sind und niemand im Forschungsprozess oder bei einer späteren präventiven, therapeutischen oder palliativen Anwendung zu Schaden kommt. Dies ist der Kern des Vertrauensverhältnisses zwischen Gesellschaft und Wissenschaft. Daher hat zu Beginn der Pandemie im Frühjahr 2020 ein provokanter Brief an die Herausgeber des American Journal of Bioethics unter dem Titel "COVID-19: Act First, Think Later" viel Erstaunen hervorgerufen, in dem es heißt: "Ethics is only really useful if you have the time, and right now, time is exactly what we do not have." Ethische Reflexion scheint in dieser Argumentation als ein solches Hindernis aufgefasst zu werden, das aufhält und das man besser zeitsparend umschifft. Ethik sei in der Krise vernachlässigbar oder sogar verzichtbar, weil ohne sie Ergebnisse schneller erzielt werden könnten. Die These, die im Brief vertreten wird, lautet, man solle die Handelnden in Medizin und medizinischer Forschung machen lassen und ihrem Handeln schlicht vertrauen, ohne sich von zusätzlichen ethischen Diskursen aufhalten zu lassen.

Im Folgenden soll argumentiert werden, dass ethische Reflexionen und Diskurse auch dann notwendig sind, wenn die Handelnden einem akzeptierten Ethos folgen. In Krisenzeiten ebenso wie in "normalen" Zeiten hängt eine valide For-

Stoeklé, H.-C., Hervé, C. (2020): COVID-19: Act First, Think Later, in: The American Journal of Bioethics 20 (7), W1, DOI: 10.1080/15265161.2020.1761199.

schung, die zu brauchbaren Ergebnissen führen soll, von einem erkenntnistheoretisch und moralisch geleitetem Ethos ab, das stets reflektorisch überprüft werden muss, um neuen ungewöhnlichen Situationen gerecht zu werden.<sup>2</sup> Um ein solches Ethos in der Krise genauer zu definieren und zu garantieren, ist es daher notwendig, insbesondere die Praxis des Autonomieprinzips und des Nicht-Schadens-Prinzip zu analysieren sowie ein auf gesellschaftlicher Partizipation basierendes Verständnis des Gerechtigkeitsprinzips zu entwickeln.<sup>3</sup> Hierauf muss gerade deshalb in Krisensituationen eingegangen werden, weil die Anforderungen in medizinischer Praxis und Forschung ungewöhnlicher sind als zu "Normalzeiten" und zurecht sind Ethiker/innen und Ethikgremien zu vielen Fragen wie etwa Triage, Human Challenge Studies oder dem Verhältnis von Gesundheitsschutz und Freiheitsrechten regelmäßig angefragt worden.<sup>4</sup>

# Transdisziplinäre Methodenvielfalt und Lebenswelt

Die COVID-19-Pandemie hat sich als eine außergewöhnliche Herausforderung nicht nur für Politik, Gesundheitssystem und medizinische Forschung dargestellt, sondern auch für Zivilgesellschaft, Wirtschaft und Kultur. Die vielfältigen Bemühungen um die Eindämmung der Pandemie in Europa und auf der ganzen Welt haben sich vor allem darauf konzentriert, wirksame Impfstoffe zum Schutz vor Infektion und Medikamente zur Abmilderung von Krankheitsverläufen zu erforschen und zu erproben. Dies ist auch im Erscheinungsjahr dieses Beitrags, rund zwei Jahre nach Pandemieausbruch weiterhin ein wichtiges Anliegen. Gleichwohl ist die Gesellschaft heute nicht mehr so stark gefährdet, die Infektionen gehen zurück und die Krankheitsverläufe gestalten sich in den meisten Fällen milder. Doch muss man auch feststellen, dass die vorhandenen Impfstoffe nicht vollständig vor einer Infektion – insbesondere durch neue Virus-Varianten – schützen und es fehlen immer noch Wirkstoffe, die sehr effektiv eine COVID-19-Erkrankung heilen. Zudem leiden eine Reihe von Menschen an Langzeitfolgen nach einer COVID-19-Erkrankung, die bisher nur begrenzt erklärbar sind und sich als schwer behan-

Vgl. Lanzerath, D. (2015): *Ethos*, in: Sturma, D., Heinrichs, B. (eds.): Handbuch der Bioethik, Stuttgart, 35–43, DOI: 10.1007/978–3-476–05323–7.

Zu den Prinzipien vgl. Beauchamp, T.L., Childress, J. F. (2019): Principles of Biomedical Ethics, 8. Aufl., Oxford.

Vgl. Akademie für Ethik in der Medizin: Empfehlungen und Materialien zu ethischen Fragen der Patientenversorgung angesichts der COVID-19-Pandemie, URL: https://www.aem-online.de/index.php?id=163 (Zugriff 08.03.2023).

delbar erweisen.<sup>5</sup> Der Blick der politisch Verantwortlichen hat sich im ersten Jahr der Pandemie vor allem auf virologisches und epidemiologisches Fachwissen gestützt. Die Auswirkungen der Pandemie sind jedoch nicht nur aus innermedizinischem Blickwinkel heterogen und betreffen ganz unterschiedliche medizinische Fachdisziplinen – von Fragen der Impfung über infektionsbedingte Fehlzeiten des Klinikpersonals bis hin zur Belegung von Intensivbetten in Krankenhäusern und möglichen Triage-Entscheidungen, wenn Personal und Betten knapp werden.<sup>6</sup> Vielmehr erfordert die wissenschaftliche Einordnung des gesamten Pandemiegeschehens auch andere als medizinwissenschaftliche Expertisen, wenn beispielsweise die Folgen der Virusausbreitung auf Wirtschaft, Schule oder Kultur analysiert werden sollen. Für eine umfassende Behandlung des Themas, die dem Ausmaß und der Vielschichtigkeit der Probleme gerecht wird, ist daher ein *transdisziplinärer Ansatz* erforderlich.

Damit sind bereits zwei zentrale wissenschafts- und forschungsethisch relevante Aspekte berührt. Wissenschaftliche Ergebnisse, die in einem methodisch engen Rahmen erhoben werden, können immer nur Teilaspekte für die Lösung gesellschaftlicher Probleme, auch gesundheitlicher Probleme, liefern. Sogenannte evidenzbasierte Studien einzelner medizinischer Fachbereiche können immer nur Erklärungen für kleine Ausschnitte liefern, die den komplexen Vorgängen in Natur und Gesellschaft kaum gerecht werden. Es gehört daher zur wissenschaftlichen Redlichkeit, die Grenzen der eigenen Methode sowohl innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft (scientific community) als auch mit der Gesellschaft zu kommunizieren. Überschätzt man die eigene Methode sowohl im Konzert mit anderen wissenschaftlichen Methoden, aber auch im Hinblick auf die Wertschätzung anderer Wissensformen in unserer Lebenswelt,<sup>7</sup> so tappt man rasch in die

Vgl. Franco, J. V. A. et al. (2022): Project report: Evidence synthesis on Long-Covid, Verfügbar: Robert Koch Institut: Symptome und langfristige Folgen von Long COVID – eine systematische Evidenzsynthese, URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Lon g-COVID/Evidenzanalyse.html (Zugriff 08.03.2023).

Vgl. etwa Deutscher Ethikrat: Ethische Orientierung zur Frage einer allgemeinen gesetzlichen Impfpflicht (2021) https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/d eutsch/ad-hoc-empfehlung-allgemeine-impfpflicht.pdf (Zugriff 15.03.2023); Deutscher Ethikrat: Zur Impfpflicht gegen Covid-19 für Mitarbeitende in besonderer beruflicher Verantwortung (2021) https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/ad-hoc-empfehlung-berufsbezogene-impfpflicht.pdf (Zugriff 15.03.2023); Ärztlicher Pandemierat der Bundesärztekammer, weitere Informationen hier: https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/corona-pandemie#c18437 (Zugriff 08.03.2023)

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Vgl. Primc, N. (2012): Das Verhältnis von Lebenswelt und Wissenschaft, Würzburg.

#### Dirk Lanzerath

Falle, die als *szientistischen Fehlschluss*<sup>8</sup> bezeichnet wird. In unreflektierter Form führt dies zu einem Vertrauensverlust der Gesellschaft gegenüber der Forschung. Das Vertrauen in das, was Forschung und Wissenschaft bearbeiten, produzieren und kommunizieren, ist jedoch die Basis eines wissenschaftlichen Ethos, und das gilt nicht nur für die biomedizinischen Wissenschaften, sondern für alle wissenschaftlichen Disziplinen. Gültige und gerechtfertigte Wissensformen in der Wissenschaft zu generieren und sie als für die gesellschaftliche Praxis unmittelbar relevant zu identifizieren, um sie schließlich *in politischen Entscheidungen fruchtbar und bedeutsam zu machen*, ist eine große Herausforderung für unsere modernen Gesellschaften und für die Wissenschaften selbst.

# Forschung und Gesellschaft: Formen der Kommunikation

Gesellschaftliches Vertrauen in wissenschaftliche Erkenntnisse und Vertrauen in das Forschungssystem mit seinen Institutionen ist für beide Seiten – Wissenschaft und Gesellschaft – unerlässlich. Dabei sind Wissenschaft und Gesellschaft keine Antagonisten. Auch schwebt die Wissenschaft nicht wie ein Satellit über der Gesellschaft, sondern die scientific community ist ein integraler Bestandteil der Zivilgesellschaft. Denn Wissenschaft kann nicht nur als ein Bündel bestimmter Methoden zur Erzeugung von gültigem Wissen und/oder als eine Sammlung abgesicherter Formen gerechtfertigter Meinungen beschrieben werden, sondern Wissenschaft ist auch eine besondere Form sozialer Praxis innerhalb einer sozialen Praxis. Und eine soziale Praxis ist nur dann eine gerechtfertigte Praxis, wenn sie durch moralisch verantwortliche Akteure gestaltet wird.

Doch obwohl sich Wissenschaft als eine soziale Praxis innerhalb der Gesellschaft beschreiben lässt, hat gerade die Pandemie gezeigt, wie notwendig, aber auch wie schwierig das Verhältnis zwischen Wissenschaft und Gesellschaft sein kann. Ohne die Forschung wäre man nicht in der Lage gewesen, die Natur der Viren detailliert zu beschreiben, geeignete Gegenmaßnahmen zu identifizieren oder Impfstoffe und Impfstrategien so schnell zu entwickeln. Gleichzeitig sind wissenschaftliche Ergebnisse – bewusst oder unbewusst – fehlinterpretiert oder aus dem Zusammenhang gerissen worden und haben so als Quelle für fake news oder gar Verschwörungstheorien gedient. Diese sind sogar zum Anlass genommen worden, Forschende öffentlich zu diffamieren und zu bedrohen, weil ihnen

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Vgl. Münch, R. (2022): Die Herrschaft der Inzidenzen und Evidenzen. Regieren in den Fallstricken des Szientismus, Frankfurt am Main.

bestimmte politische Entscheidungen angerechnet worden sind.<sup>9</sup> Doch nicht nur ideologisch fehlgeleitete Interpretationen sind für solche agitatorischen Folgen verantwortlich gewesen und haben dazu geführt, dass Forschende für politische Agenden vereinnahmt werden konnten. Vielmehr liegt eine Teilverantwortung auch bei Forschenden und der Wissenschaft selbst. Wenn nämlich aus der Wissenschaft heraus vermittelt wird, dass die Realität der Labore, Modelle und Theorien die gesellschaftliche Lebenswelt vollständig abbildet, dann wird die eigene methodische Begrenztheit übersehen. Eine sachangemessene, redliche und vor allem uneigennützige<sup>10</sup> Kommunikation nach innen und außen gehört genuin zu einem wissenschaftlichen Ethos und einer guten wissenschaftlichen Praxis. Zurecht weisen Weingart und Guenther daraufhin, dass durch den medialen Einfluss Wissenschaftskommunikation leider nicht immer auf angemessene Weise erfolgt. Ob Forschende gelungen und sachlich auf ihrem Feld der Forschung kommunizieren und auch die richtigen Adressaten für die Erwartungen der Öffentlichkeit sind, hängt ganz wesentlich an ihren Motiven. Wissenschaftsbegründete Motive können durch den Anreiz gesteigerter öffentlicher Aufmerksamkeit untergraben werden. "...Indeed, some scientists who actively engage in popularization do achieve considerable visibility amongst the public. Their status as ,visible scientists' is not just owed to their particularly interesting discoveries, but also to controversial positions, or their flamboyance when playing out their status as public figures. [....] In the case of individual scientists, however, it is particularly difficult to distinguish between the motive to genuinely communicate to the public and self-promotion."11

# Forschung und Gesellschaft: Formen der Partizipation

Die Beziehungen zwischen Wissenschaft und Lebenswelt sind insbesondere durch die Nutzung der sozialen Mediensehr komplex geworden. Es ist keine einfache Aufgabe die richtigen Perspektiven und die geeigneten Kommunikationsmittel für eine gelungene Interaktion zwischen Wissenschaft und Gesellschaft auszuwählen. Dies gilt insbesondere unter dem Handlungsdruck einer Krisenzeit, wie sie eine

Vgl. kna/aerzteblatt.de (2021): 31 prominente Wissenschaftler wehren sich gegen Anfeindungen, in: Deutsches Ärzteblatt, URL: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/130223/31-prominente-Wissenschaftler-wehren-sich-gegen-Anfeindungen (Zugriff: 08.03.2023)

Vgl. "Disinterestness" als eines der vier Mertonschen Normen, Merton, R. K. (1973): The Sociology of Science: Theoretical and Empirical Investigations, Chicago.

Weingart, P., Guenther, L. (2016): Communicating Science: Trust and the New Media Ecology. Science communication and the issue of trust, in: Journal of Science Communication 15, 1–11, 4–5, DOI: 10.22323/2.15050301.

Pandemie darstellt. Insofern stellt es eine große Herausforderung dar, beide produktiv miteinander zu verknüpfen in dem Bewusstsein, dass Handeln und Wissen stets begrenzt sind. Um diese Produktivität der Beziehung zu steigern, spielt die Beteiligung der Zivilgesellschaft am Forschungsprozess eine entscheidende Rolle. Und diese sollte keineswegs einseitig sein, indem die Vertreter der Gesellschaft von den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern lernen. Vielmehr sollten die Forschenden auch von den Vertretern der Gesellschaft mit ihren verschiedenen Interessengruppen und Lebenserfahrungen lernen, wenn es um die gesellschaftlichen Auswirkungen von Wissenschaft und ihren Forschungsergebnissen geht. Darüber hinaus unterliegen die öffentlich finanzierten Forschungsprozesse der Notwendigkeit einer Rechtfertigung gegenüber der Gesellschaft, auch dann, wenn wissenschaftliche Freiheit Unabhängigkeit und Nicht-Einmischung garantieren soll. Daher ist hier sehr genau zu differenzieren zwischen einer durch starke Lobbygruppen nur noch getriebenen Forschung und der berechtigten Forderung, dass Wissenschaft als ein Teil der Gesellschaft und nicht als von ihr vollkommen losgelöst wahrgenommen wird. In einer solchen sozialen Praxis übernehmen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nicht nur eine wissenschaftliche Verantwortung mit allen Ansprüchen an das, was man gute wissenschaftliche Praxis<sup>12</sup> nennt, sondern die damit verbundenen wissenschaftsethischen Ansprüche artikulieren auch eine genuin gesellschaftliche Verantwortung. 13 Für Forschung in Krisenzeiten ist dies eine ganz besondere Herausforderung, wie dies etwa im europäischen Horizon Europe Projekt PREPARED auf internationaler Ebene deutlich artikuliert wird.14

Diese wissenschaftsethischen Anforderungen an Forschende und Wissenschaftsinstitutionen haben sich in den letzten Jahrhunderten immer deutlicher ausgeweitet. Das liegt vor allem daran, dass Innovationen aus Wissenschaft und Technik das Leben in modernen Gesellschaften deutlich intensiver bestimmen und

Vgl. Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V. (2022): Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Vers. 1.1, URL: https://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/rechtliche\_r ahmenbedingungen/gute\_wissenschaftliche\_praxis/kodex\_gwp.pdf (Zugriff 08.03.2023); ALLEA – All European Academies (2017): The European

Code of Conduct for Research Integrity, Revised Edition, Berlin.

Vgl. Lanzerath, D. (2022): Ethos der Wissenschaften und moderne Lebenswelt, in: Miller, K., Valeva, M, Prieß-Buchheit, J. (eds.): Verlässliche Wissenschaft. Bedingungen, Analysen, Reflexionen, Darmstadt.

<sup>&</sup>quot;The overall goal of the PREPARED project is to develop an operational ethics and integrity framework, which safeguards key ethical values, supports a rapid and effective research response to crises and improves overall pandemic preparedness.", Prepared: *The Project*, URL: <a href="https://prepared-project.eu/the-project/">https://prepared-project.eu/the-project/</a> (Zugriff: 08.03.2023).

der Forschungsprozess selbst auch außerhalb der Forschungseinrichtungen in die Gesellschaft hineinragt. Gerade technische Produkte und Software werden regelrecht in der Gesellschaft unter Abschöpfung von Daten weiter erforscht und damit anwendungsbezogen weiterentwickelt. Dies gilt auch für viele Heilmittel und Medizinprodukte. Die Grenzen zwischen Labor und Gesellschaft verwässern in modernen Forschungsprozessen immer stärker,<sup>15</sup> und wird durch datengetriebene Forschung weiter forciert. Will man dieses Verhältnis anhand der forschungsethischen Prinzipien analysieren und moralisch auffangen, dann spricht dies für eine partizipatorische Interpretation des forschungsethischen Prinzips der Gerechtigkeit. Soll nämlich Forschung der Gesellschaft zugutekommen, dann sind die gesellschaftlichen Bedürfnisse nicht nur zu berücksichtigen, sondern auch unter Aspekten der Gerechtigkeit zu bewerten.

Gerade in der Gesundheitsforschung kann Gerechtigkeit nicht nur distributive Gleichheit bedeuten. Denn die Bedürfnisse der Menschen, insbesondere der Patienten, sind sehr unterschiedlich, so dass es gilt, die individuellen Bedürfnisse gerecht zu bewerten. In diesem Zusammenhang sind viele Vorgänge in der Gesundheitsforschung noch "ungerecht": Für viele Krankheiten existieren noch keine therapeutischen Lösungen, weil es noch an Ideen und Methoden fehlt. Diese Art von Ungerechtigkeit kann durch staatliche Förderprogramme zwar angegangenen werden, ist aber grundsätzlich schwer zu vermeiden und zu überwinden. Aber in anderen Fällen liegen die Ursachen der Ungerechtigkeit daran, dass es nicht lohnenswert ist, sich um eine Krankheit oder Krankheitsgruppe zu kümmern, entweder weil es Patienten in Ländern betrifft, die wirtschaftlich nicht an der Spitze stehen, wie in einigen Ländern des globalen Südens, (z.B. bei einigen Tropenkrankheiten)<sup>16</sup> oder weil es einfach zu wenige Patienten gibt, die hierunter leiden (Orphan Drugs Problematik)<sup>17</sup> und für die sich eine Maßnahme aus Sicht der Investoren deshalb wirtschaftlich nicht lohnt. Diese letzteren Arten von Ungerechtigkeit könnten beseitigt werden, wenn der politische Wille hierfür vorhanden

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Vgl. Kaeser, E. (2021): *Die Gesellschaft ist das Labor*, in: journal21.ch, URL: https://www.journal21.ch/artikel/die-gesellschaft-ist-das-labor (Zugriff 08.03.2023).

Vgl. Kim, J. U. et al. (2017): A time for new north-south relationships in global health, in: International Journal for General Medicine 2017 (10), 401–408, DOI: 10.2147/IJGM.S146475.; Edejer, T. T.-T. (1999): North-South research partnerships: the ethics of carrying out research in developing countries, in: The BMJ 319 (7207), 438–41, DOI: 10.1136/bmj.319.7207.438.; Pratt, B. et al. (2018): Exploring the ethics of global health research priority-setting, in: BMC Medical Ethics 19, 94, DOI: 10.1186/s12910–018–0333-y.

Vgl. Kacetl, J. et al. (2020): Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs – A Systematic Review, in: Risk Management and Healthcare Policy, 2020 (13), 2125–2148, DOI: 10.2147/RMHP.S260641.

ist. Vor diesem Hintergrund ist die Organisation einer fairen Beteiligung an Forschung unter dem Gesichtspunkt der Gerechtigkeit sehr wichtig, aber nicht immer einfach zu realisieren. Im Falle von COVID ist es – im Vergleich etwa zu Malaria oder Ebola – zumindest interessant, dass in nahezu allen Regionen der Welt die Menschen gleichermaßen gefährdet gewesen sind, sich zu infizieren. Aber der Zugang etwa zu Forschungsergebnissen und Impfstoffen sowie zu einer guten medizinischen Versorgung ist nach wie vor sehr unterschiedlich und keineswegs gerecht geregelt worden unter internationalen Maßstäben. Gerade wenn Studien in Ländern des Globalen Südens durchgeführt worden sind, aber deren positive Ergebnisse nicht die dortige medizinische Versorgung erreichen, entsteht eine erhebliche Gerechtigkeitslücke. Auch das Setzen falscher oder irreführender Anreize ist ein ethisches Problem, wenn in einem Umfeld mit niedrigeren rechtlichen Standards willige Teilnehmer gesucht werden.

In diesem Kontext sind in den vergangenen Jahren mehr und mehr Leitlinien und Verhaltenskodizes entwickelt worden, die ethische Grundsätze auflisten, wie Forschende ihrer gesellschaftlichen Verantwortung gerecht werden können. In Europa ist dies der von den All European Academies (ALLEA) bereit gestellte European Code of Conduct (ECoC). Alle Forschende, deren Studien von der EU, etwa im Forschungsrahmenprogramm HORIZON2020 oder Horizon Europe gefördert werden, müssen durch Unterschrift bestätigen, dass sie diesen Kodex kennen und befolgen.

Im Kontext einer partizipativen Gerechtigkeitsvorstellung listet der ECoC das zentrale ethische Prinzip der "accountability" auf und unterstreicht in dessen Ausformulierung die Notwendigkeit des Respekts "für Kollegen/innen, Forschungsteilnehmende, die Gesellschaft, Ökosysteme, das kulturelle Erbe und die Umwelt."<sup>19</sup> Diese Extension der Achtung der Forschenden gegenüber der Gesellschaft und Umwelt soll das gesellschaftliche Vertrauen in die Wissenschaft als Ganzes stärken. Damit wird eine sehr breite Verantwortung wissenschaftlichen Handelns gefordert. Es soll dabei nicht unerwähnt bleiben, dass es keineswegs eine einfache Aufgabe ist, diesen Anspruch in einem einzelnen Forschungsprojekt oder in einer einzelnen Studie einzulösen, ohne dass es die Forschenden systematisch überfordern könnte, alle Auswirkungen der eigenen Forschung auf Gesellschaft

Vgl. Tangwa, G. B., Munung, N. S., (2020): COVID-19: Africa's relation with epidemics and some imperative ethics considerations of the moment, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–9, DOI: 10.1177/1747016120937391

ALLEA – All European Academies (2017): The European Code of Conduct for Research Integrity, Revised Edition, 4, URL: https://www.allea.org/wp-content/uploads/2017/05/ALLEA-European-Code-of-Conduct-for-Research-Integrity-2017.pdf (Zugriff 08.03.2023).

und Umwelt zu antizipieren. Doch diese Verantwortung *nicht* mitzudenken, wäre wissenschaftsethisch unvertretbar. Umgekehrt wird nämlich gerade in der medizinischen Forschung seitens vieler Forschender an den *Gemeinsinn* in der Gesellschaft, insbesondere dem der Patienten, appelliert, wenn etwa Behandlungsdaten aus der ärztlichen Versorgungspraxis mit der Forschung geteilt werden sollen, etwa zur Entwicklung von KI-basierten Studien oder Medizinprodukten.<sup>20</sup> Einen genau solchen Gemeinsinn fordert die Formulierung des ECoC von den Forschenden. Was dieser hohe Anspruch im ECoC in jedem Fall bewirkt, ist, dass die *ethische Bewusstseinsbildung der Forschenden und der Forschungseinrichtungen für ihre gesellschaftliche Verantwortung* systematisch gestärkt wird.

# Partizipation und Partnerschaft

Die Frage, welche allgemeinen Forschungsausrichtungen und -ziele für die Gesellschaft besonders förderlich sind, scheint auf den ersten Blick neben den Forschungseinrichtungen insbesondere die Forschungsförderer, die Wissenschaftspolitik oder z.B. die nationalen Ethikräte zu adressieren. Dementsprechend sind hier auch verschiedene Formen der gesellschaftlichen Partizipation, z.B. durch BürgerInnenforen, Stakeholder-Workshops etc. anzutreffen. Aber auch Forschungsethikkommissionen spielen hier eine Rolle. Neben ihrer Verantwortung für den Probandenschutz, kommt ihnen ganz grundsätzlich die Funktion zu, das gesellschaftliche Vertrauen in die Forschung zu stärken, weil sie ein unabhängiges Votum zu medizinischen Studien abgeben und damit zur Steigerung der Qualität der medizinischen Forschung beitragen. Auch ist das partizipatorische Element in den Ethikkommissionen nicht zu unterschätzen. So legt zwar beispielsweise die aktuelle EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen<sup>21</sup> die genaue Zusammensetzung der Ethikkommissionen nicht fest und überlässt die Details den Mitgliedsstaaten, aber in einem Punkt ist sie für alle EU-Mitgliedsstaaten sehr eindeutig, wenn es dort heißt: "Bei der Bestimmung des oder der geeigneten Gremien sollten die Mitgliedstaaten die Beteiligung von Laien, insbesondere von Patienten oder Patientenorganisationen, sicherstellen."22

Vgl. ZEKO – Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2023): Bereitstellung und Nutzung von Behandlungsdaten zu Forschungszwecken, in: Deutsches Ärzteblatt 120 (9), DOI: 10.3238/arztebl.zeko\_sn\_behandlungsdaten2022.

The European Parliament, The Council of European Union (2014): *Clinical Trials Regulation EU No 536/2014*, in: Official Journal of the European Union, URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg\_2014\_536\_en\_0.pdf (Zugriff 08.03.2023).

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Ibid., Art 2 (11).

Laien sind offensichtlich ein wichtiges Element bei der ethischen Bewertung von Forschungsprojekten. Dies gilt nicht nur für die Medizin. Wissenschaftliche Laien sollten nicht nur ein Korrektiv für die Lesbarkeit und Verständlichkeit der Information zum Studienablauf und der Zusammenfassung für die Versuchspersonen sein, sondern auch einen Beitrag zur Frage des "gesellschaftlichen Wertes"23 der Forschung leisten, zum Beispiel im Interesse bestimmter Patientengruppen. Wer wird möglicherweise von einer Studie profitieren? Wie werden die Teilnehmenden ausgewählt? Wie sind die Forschungsziele mit gesellschaftlichen Zielen verbunden?<sup>24</sup> Dies fügt der Arbeit von Forschungsethikkommissionen ein wichtiges partizipatorisches Element hinzu. Ein solches Element fehlt häufig den Forschungsethikkommissionen, die jetzt immer häufiger in den technischen oder geisteswissenschaftlichen Disziplinen eingerichtet werden und die dortigen Probanden und deren Daten schützen sollen. Aber auch dort, wo Laien regelmäßig in der ethischen Beratungstätigkeit beteiligt sind, wird dieses Element der Laienbeteiligung noch nicht ausreichend genutzt. Denn ein Mehrwert sollte gerade auch darin liegen, dass man die akademische Perspektive ergänzt durch einen "community-based point of view".25

Vgl. z.B. CIOMS (2016): International ethical guidelines for health-related research involving humans, Genf, DOI: 10.56759/rgxl7405.

Vgl. Raspe et al. (2012): Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen, Köln, 7, URL: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Empfehlunge n\_zur\_Begutachtung\_2012.pdf (Zugriff 08.03.2023).

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Vgl. Anderson, E. E. (2006): A qualitative study of non-affiliated, non-scientist institutional review board members, in: Accountability in Research 13(2), 135-155, DOI: 10.1080/08989620600654027.; Bauer, P. E. (2001): A few simple truths about your community IRB members, in: IRB: Ethics & Human Research, 23(1), 7-8.; Cartwright, S. (1988): The report of the committee of inquiry into allegations concerning the treatment of cervical cancer at National Women's Hospital and into other related matters, Auckland.; Lidz, C. W. et al. (2012): The participation of community members on medical institutional review boards, in: Journal of Empirical Research on Human Research Ethics 7 (1), 1-6, DOI: 10.1525/jer.2012.7.1.1.; O'Connor, K., Banda, M., Grinter, C. (2014): Ethics committees in New Zealand: A survey of community members, in: Ethics Notes, URL: http://www.hrc.govt.nz (Zugriff 20.04.2014).; Paterson, R. (2010): The Cartwright Legacy: Shifting the focus of attention from the doctor to the patient, in: The New Zealand Medical Journal 123 (1319), 6-10.; Sengupta, S., Lo, B. (2003): The roles and experiences of non- affiliated and non-scientist members of institutional review boards, in: Academic Medicine: journal of the Association of American Medical Colleges 78 (2), 212-218, DOI: 10.1097/00001888-200302000-00019.; Slaven, M. (2007): First impressions: The experiences of a community member on a research ethics committee, in: IRB: Ethics and Human Research 29 (3), 17-19.

Für diesen gemeinschaftsorientierten Blick<sup>26</sup> ist in der Pandemie durch das Beispiel der britischen "MQ COVID-19 and mental health initiative" plädiert worden. Die Betroffenen sollen in die Gestaltung und Priorisierung der Forschung stärker einbezogen werden. Die Initiative besteht aus Mitgliedern der "Academy of Medical Sciences" (AMS), der Wohltätigkeitsorganisation "MQ Transforming Mental Health" und betroffenen Patienten und Patientinnen.<sup>27</sup> Zudem wird in der Partizipationsdebatte stets angesprochen, die Einbindung lokaler Stakeholder in verschiedene Entscheidungsebenen der Forschung zu verbessern, um die Akzeptanz der Forschung zu verbessern.<sup>28</sup> Dies gilt insbesondere dann, wenn lokale oder regionale Gruppen besonders betroffen sind.

Das Verhältnis von Gesundheitsforschung und Gesundheitsversorgung kann auch unter Aspekten der Gerechtigkeit betrachtet werden, auch dann, wenn es das grundsätzliche Ziel der medizinischen Forschung ist, die Gesundheitsversorgung einer Gesellschaft stetig zu verbessern. Im Umfeld der Pandemie beispielsweise haben zwar Forschungsergebnisse die Gesundheitsversorgung und die Gesundheitsvorsorge langfristig und nachhaltig verbessert, aber die Gesundheitsversorgung hat mitunter auch mit der Forschung konkurriert, etwa dann, wenn das Gesundheitspersonal aufgefordert wird, neben der klinischen Versorgung sich auch an der Forschung zu beteiligen.<sup>29</sup> Auch wenn die Grundversorgung Vorrang haben sollte,<sup>30</sup> bringt die Forschung im besten Fall neues Wissen hervor, das die Versorgung für alle verbessert. *Prozesse der sorgfältigen, gerechtigkeitsorientierten Abwägung im Kontext eines breiteren Verständnisses von Gemeinschaftsbeteili-*

Vgl. hierzu ausführlich: Faust, A. et al. (2021): Pandemien und Forschungsethik. Eine Übersicht zu zentralen Herausforderungen, in: Reis, A., Schmidhuber, M., Frewer, A. (eds): Pandemien und Ethik, Berlin, Heidelberg, DOI: 10.1007/978–3-662–63530–8\_11.

Vgl. Townsend et al (2020): Key ethical questions for research during the COVID-19 pandemic, in: The Lancet Psychiatry 7 (5), DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30150-4.; Balmer, N. (2020): MQ and AMS convene expert group to rapidly develop a mental health research response to COVID-19, in: MQ Mental health research, latest news and opinion, URL: https://www.mqmentalhealth.org/news-blog/post/mq-and-ams-convene-expertgroup-to-rapidly-develop-a-mental-health-research-response-to-covid-19 (Zugriff 14.03.2023).

Vgl. Alirol et al. (2017): Ethics review of studies during public health emergencies – the experience of the WHO ethics review committee during the Ebola virus disease epidemic, in: BMC Medical Ethics 18 (43), DOI: 10.1186/s12910-017-0201-1.; Sigfrid et al. (2020): Addressing challenges for clinical research responses to emerging epidemics and pandemics: a scoping review, in: BMC Medicine 18 (190), DOI: 10.1186/s12916-020-01624-8.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Vgl. Iyer et al. (2020): *COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches*, in: BMB reports 53 (4), 191–205, DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.080.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Vgl. Moodley et al. (2020): Clinical Ethics Committees in Africa: lost in the shadow of RECs/IRBs, in: BMC Medical Ethics 21 (115), DOI: 10.1186/s12910-020-00559-2.

gung sind daher unerlässlich gerade in Krisenzeiten wie der Pandemie und beim Handeln unter Unsicherheit.

Wie Partizipation und Teilhabe am Forschungsgeschehen unter dem Leitgedanken der Gerechtigkeit gelingen kann, ist nicht einfach zu beschreiben. Schließlich darf wissenschaftliches Handeln nicht allein von Interessengruppen gesteuert werden, sondern muss freie Forschung durch freie Forschende ermöglichen. Auch steht nicht immer von vornherein fest, wer von einer bestimmten Forschung profitiert oder ob Nutzen und Lasten gerecht verteilt sind. In dieser Hinsicht muss das forschungsethische Prinzip der Gerechtigkeit in jedem einzelnen Fall, in Krisenzeiten und in normalen Zeiten, sorgfältig ausgelegt werden. Hier ist zu berücksichtigen, wie Beauchamp und Childress es beschrieben haben, dass Gerechtigkeit nicht als ein semantisch monolithisches Prinzip aufzufassen ist, sondern vielmehr als eine Gruppe von Grundsätzen begreift, die Fairness in den Grundstrukturen der Gesellschaft sowie eine gerechte Verteilung von Nutzen und Lasten auf alle Betroffenen erfordern.<sup>31</sup> Dies betrifft auch die die Abwägungen der Risiken von Probanden im Kontext klinischer Studien. Während das Nicht-Schadens-Prinzip sich eher auf die Risiken für die individuellen Versuchspersonen bezieht, richtet sich das Gerechtigkeitsprinzip eher auf eine Gruppe, wie eine Gruppe von einer Krankheit betroffener Patientinnen und Patienten, oder auf den generellen "sozialen Wert" einer medizinischen Studie. Die CIOMS Richtlinien weisen daher zurecht darauf hin, dass es angeraten ist, im Rahmen einer gelungenen Abwägung von Risiken und Nutzen für Versuchspersonen einerseits und dem sozialen Nutzen in einer gerechten Gesellschaft andererseits kreativer mit den Formen der Beteiligung umzugehen.<sup>32</sup> Die Erfahrung zeigt, dass dann, wenn man nicht die Gesellschaft im Allgemeinen, sondern zum Beispiel bestimmte Gruppen von Patienten mit einer ähnlichen Erkrankung betrachtet, der soziale Nutzen als besonders hoch bewertet wird, sei es bei der direkten Teilnahme oder bei der Bereitstellung persönlicher Daten für die Forschung.

# Wissenschaftliche und wissenschaftsethische Standards in Krisenzeiten

Die medizinische Forschung in der Pandemie hat deutlich gemacht, dass in Krisenzeiten ein frischer Blick auf die Anforderungen eines wissenschaftlichen Ethos

Vgl. Beauchamp, T.L., Childress, J. F. (2019): Principles of Biomedical Ethics, 8. Aufl., Oxford.
 CIOMS (2016): International ethical guidelines for health-related research involving humans, Genf, 1–2, DOI: 10.56759/rgx17405.

dringend erforderlich ist. Denn insbesondere im Szenario der Hilflosigkeit zu Beginn der Pandemie und der Notwendigkeit des medizinischen und politischen Handelns unter Unsicherheit, sind wissenschaftliche Sorgfalt und wissenschaftsethische Prinzipien als weniger bedeutend eingestuft worden. Ein tagespolitischer Pragmatismus, der sich an einigen Stellen auch als Aktionismus entpuppt hat, ist vorherrschend gewesen. In dem am Beginn dieses Beitrags zitierten Brief an die Herausgeber des American Journal of Bioethics erklären die Autoren Henri-Corto Stoeklé und Christian Hervé, dass eine Krise dieses Ausmaßes, wie die der Pandemie, nicht der rechte Zeitpunkt für ethische Überlegungen sei, sondern nur das politische Handeln im Mittelpunkt stünde. Damit wird ein falsches Verständnis von Diskursen in Ethik und Forschungsethik vermittelt. Ethische Grundsätze können gerade beim Handeln unter Unsicherheit nur in diskursiver Form klug in eine bestehende Handlungspraxis integriert werden. Die Autoren gehen in ihrer Haltung jedoch davon aus, dass ethischer Diskurs in der Krise ein "nice to have" sei. Doch ein wissenschaftliches Ethos, die Achtung grundlegender forschungsethischer Prinzipien, ist als genuiner Bestandteil des Wissenschaftsbegriffs zu verstehen und keineswegs als sein Additum. Ohne Sorgfalt, ohne den richtigen Umgang mit Daten, insbesondere mit personenbezogenen Daten und mit den Probanden selbst, ist dieses Handeln kein wissenschaftliches Handeln. Die Ethik hat ihre Identität als Rationalisierung des menschlichen Handelns in moralischer Hinsicht stets bewahrt im Rahmen ihrer diskursiven Herausforderungen. Daher sind ethische Überlegungen und Abwägungen für die Entscheidungsfindung immer nützlich und müssen in Krisenzeiten wie der Pandemie eher gestärkt als geschwächt werden, gerade weil die Handlungsansprüche neue sind.

Zum Wissenschaftsethos gehört das erkenntnistheoretische Ethos, wie etwa die methodischen Grundsätze der biomedizinischen Forschung, z. B. der Entwicklung von Wissen und Fähigkeiten für eine wirksame Diagnose, Behandlung und Prävention, genauso wie das genuin ethische Ethos in Form der Achtung ethischer Grundsätze im gleichen Handlungszusammenhang, wie etwa die Interessen und das Wohlergehen der an der Forschung beteiligten Patienten und gesunden Personen zu schützen. Zum Wissenschaftsethos, also den akzeptierten Handlungsgrundsätzen der Forschenden zählen daher die erkenntnis- und wissenschaftstheoretischen Spielregeln (wie Wahrheit, Wahrscheinlichkeit, Kohärenz, Relevanz, Fruchtbarkeit, Interessantheit, Nützlichkeit etc.) und die ethischen Spielregeln (wie Autonomie, Gerechtigkeit, Wohltätigkeit, Nicht-schaden etc.) gleichermaßen. Diese können durchaus zueinander in Spannung stehen. In Zeiten vermeintlicher Dringlichkeit besteht jedoch die Gefahr, dass diese Spannungen zunehmen oder, schlimmer noch, dass erkenntnistheoretische und ethische Standards glei-

chermaßen missachtet und verletzt werden und dass kurzsichtiges Handeln mit fragwürdigen Ergebnissen die Folge ist.

Im Zusammenhang mit dieser Problematik berichten etwa Mitglieder des Netzwerks der europäischen Ethikkommissionen (EUREC), dass die Zahl der kurzfristig eingereichten Studien zur COVID-19 Forschung während der Pandemie besonders groß gewesen sei. Im Vergleich zu Studienprotokollen in "Normalzeiten" sei es aber auffällig gewesen, dass es bei der Erstellung des Studiendesigns an Sorgfalt gemangelt habe oder die Aufklärung der Forschungsteilnehmer unzureichend vorbereitet gewesen sei, so dass eine informierte Zustimmung auf dieser Basis nicht möglich gewesen sei. Besonders häufig haben daher die Ethikkommissionen Nachforderungen an den PI und / oder Sponsor richten müssen.

Aus forschungsethischer Sicht kann weder auf wissenschaftliche Sorgfalt noch auf die Berücksichtigung forschungsethischer Prinzipien, insbesondere der *Autonomie* und des *Nicht-Schadens-Prinzip* verzichtet werden. Schließlich sind auch schnelle Ergebnisse nur dann für die Gesellschaft nützlich, wenn sie valide sind, und das kann nur durch sorgfältige wissenschaftliche Praxis erreicht werden. Zudem ist es nicht zu rechtfertigen, wenn die schnelle Durchführung von Studien auf Kosten der Probandensicherheit erfolgt.<sup>33</sup>

Diese Situation antizipierend hat sich der Vorstand von EUREC bereits zu Beginn der Pandemie dazu entschlossen, in Abstimmung mit den Mitgliedern ein Positionspapier zu forschungsethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung und die damit verbundene Verantwortung der Ethikkommissionen in der Pandemiezeit zu entwerfen.<sup>34</sup> Der Kern des Positionspapiers besteht darin, die ethischen Grundsätze in der Forschungspraxis ernst zu nehmen und sie nicht nur als theoretischen Hintergrund zu betrachten oder gar zu vernachlässigen.

An die Adresse der Ethikkommission gerichtet, wird im Positionspapier betont, dass diese den Studienprotokollen nicht einfach zustimmen, sondern dass sie sich die Zeit nehmen – wie bei anderen Studien auch – diese kritisch zu bewerten, um sicherzustellen, dass alle wissenschaftlichen und ethischen Standards eingehalten werden. Den Prozess zur Zustimmung könne man beschleunigen, indem man die administrativen Prozesse verkürzt und ein paar zusätzliche Stunden der IRB- oder REC-Mitglieder bei Ethikkommissionssitzungen aufwendet. Ins-

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Vgl. hierzu folgenden Beitrag in diesem Band: Herbst, T., Graf Kielmansegg, S., Strech, D. (2023): Ethische und rechtliche Aspekte der informierten Einwilligung bei klinischen Studien im Pandemiekontext.

EUREC (2020): Position of the European Network of Research Ethics Committees (EUREC) on the Responsibility of Research Ethics Committees during the COVID-19 Pandemic, URL: http://www.eurecnet.org/documents/Position\_EUREC\_COVID\_19.pdf (Zugriff 14.03.2023)

besondere – so das EUREC-Positionspapier – sollen Ethikkommissionen folgende Regeln beachten: Der Bewertung von eingereichten Studien, die sich auf die Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 und COVID-19-bedingten Krankheiten beziehen, soll eine klare Priorität eingeräumt werden, ohne dass Studien zu anderen schweren Krankheiten, für die es keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit gibt, vernachlässigt werden. Zudem sollen in der Pandemiesituation die traditionellen Sitzungen der Ethikkommission nicht unbedingt in der üblichen, oft persönlichen Form organisiert werden, sondern es sollen neue Arbeitsformen erprobt werden, wie z. B. datenschutzkompatible Videokonferenzen, die der Situation angemessen sind und die neuen Verhaltensregeln im Zusammenhang mit der Pandemie berücksichtigen. Ferner sollen sich Ethikkommissionen den zusätzlichen Rat von Sachverständigen mit dem entsprechenden Fachwissen einholen, damit Studien zu COVID-19 angemessen bewertet werden können. Besonders betont wird, dass es die übergreifende Aufgabe aller Ethik-Kommissionen ist, den Schutz der Würde, der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Versuchspersonen an medizinischen Prüfungen, d. h. der Patienten und gesunden Probanden zu prüfen. Dies gilt auch und ganz besonders vor dem Hintergrund der Forschung in der Krise der Pandemie. Der Druck, der in der Pandemie auf die medizinische Forschung ausgeübt wird, dürfe daher nicht dazu führen, dass etwa Arzneimittel am Menschen erforscht oder getestet werden, ohne dass die für die medizinische Forschung geltenden ethischen Standards eingehalten werden.<sup>35</sup>

Viele Mitglieder von EUREC haben später berichtet, wie wertvoll dieses Positionspapier für ihre Bewertungspraxis gewesen ist. Denn auch die Ethikkommissionen sind einem entsprechenden Druck ausgesetzt gewesen, weil erwartet worden ist, dass medizinische Forschung rasch Ergebnisse zur Eindämmung der Pandemie produziert, und Ethikprüfungen eher als administrativer Aufwand empfunden worden sind, denn als Beitrag zur Sicherung der Forschungsqualität.

Die Position aus dem American Journal of Bioethics, Ethik sei in der Krise verzichtbar, scheint durchaus verbreitet zu sein. Der Preis hierfür ist ein geringerer Probandenschutz und weniger qualitativ hochwertige Forschung. Diese Konsequenzen kann auch in einer Krise wie der Pandemie niemand befürworten, weder aus Sicht der Forschung und der Ethikkommissionen noch aus Sicht der Zivilgesellschaft.

35	Ibid.			

# Zusammenfassung

Eine klarere und redlichere Kommunikation zwischen Forschung und Gesellschaft in Kombination mit partizipativen Elementen, welche die soziale Praxis der Forschung als fruchtbaren Austausch der wissenschaftlichen Gemeinschaft mit und innerhalb der sozialen Gemeinschaft stärken, ist dringend erforderlich, insbesondere in Krisenzeiten. Gerade die Beachtung des forschungsethischen Prinzips der Gerechtigkeit in der medizinischen Forschung, aber auch in der Forschung anderer Disziplinen, ist daher von großer Bedeutung. Doch es ist notwendig, dies sorgfältig und abwägend zu interpretieren, und zwar nicht nur aus Sicht der Forschenden, sondern auch aus der Perspektive der Gesellschaft in einer partizipativen Weise.

Die Erfahrung mit der Forschung in der Pandemie hat gezeigt, dass noch bessere Mechanismen geschaffen werden müssen, damit die Grundsätze für alle Forschenden zum Habitus werden und als zentraler Bestandteil der Forschung gesellschaftlich akzeptiert und nicht nur als ein "nice to have" betrachtet werden. Forschungsethische Sorgfalt fördert das Vertrauen und die Verantwortlichkeit in Forschung und Wissenschaften. Dies macht auch deutlich, dass diese Art von ethischen Grundsätzen nicht nur als Teil ethischer Theorie betrachtet werden dürfe, sondern praktische Leitlinien für die Medizin und medizinische Forschung darstellen. Ethische Erwägungen und Forschungsrichtlinien in humanitären Krisensituationen sollten nicht als Versuch verstanden werden, gut durchdachte und angemessene Forschung einzuschränken, sondern vielmehr als Instrument und Prozess, der die Verbesserung der Versorgung und den Schutz gefährdeter Gruppen ermöglicht und die Qualität medizinischer Forschung stetig verbessert.

#### Literaturverzeichnis:

- Akademie für Ethik in der Medizin: *Empfehlungen und Materialien zu ethischen Fragen der Patientenversorgung angesichts der COVID-19-Pandemie*, URL: https://www.aem-online.de/index.php?id=163 (Zugriff 08.03.2023).
- Alirol, E., Kuesel, A. C., Guraiib, M. M., de la Fuente-Núñez, V., Saxena, A., Gomes, M. F. (2017): Ethics review of studies during public health emergencies the experience of the WHO ethics review committee during the Ebola virus disease epidemic, in: BMC Medical Ethics 18 (43), DOI: 10.1186/s12910-017-0201-1.
- ALLEA All European Academies (2017): *The European Code of Conduct for Research Integrity*, Revised Edition, Berlin, URL: https://www.allea.org/wp-content/uploads/2017/05/ALLEA-European-Code-of-Conduct-for-Research-Integrity-2017.pdf (Zugriff 08.03.2023).

- Anderson, E. E. (2006): A qualitative study of non-affiliated, non-scientist institutional review board members, in: Accountability in Research, 13(2), 135–155, DOI: 10.1080/08989620600654027.
- Balmer, N. (2020): MQ and AMS convene expert group to rapidly develop a mental health research response to COVID-19, in MQ Mental health research, latest news and opinion, URL: https://www.mqmentalhealth.org/news-blog/post/mq-and-ams-convene-expertgroup-to-rapidly-develop-a-mental-health-research-response-to-covid-19 (Zugriff 14.03.2023).
- Bauer, P. E. (2001): *A few simple truths about your community IRB members*, in: IRB: Ethics & Human Research, 23(1).
- Beauchamp, T.L., Childress, J. F. (2019): *Principles of Biomedical Ethics*, 8. Aufl., Oxford.
- Cartwright, S. (1988): The report of the committee of inquiry into allegations concerning the treatment of cervical cancer at National Women's Hospital and into other related matters, Auckland.
- CIOMS (2016): International ethical guidelines for health-related research involving humans, Genf, DOI: 10.56759/rgx17405.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V. (2022): Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Vers. 1.1, URL: https://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/rechtliche\_rahmenbedingungen/gute\_wissenschaftliche\_praxis/kodex\_gwp.pdf (Zugriff 08.03.2023).
- Edejer, T. T.-T. (1999): North-South research partnerships: the ethics of carrying out research in developing countries, in: The BMJ 319 (7207), 438–41, DOI: 10.1136/bmj.319.7207.438.
- EUREC (2020): Position of the European Network of Research Ethics Committees (EU-REC) on the Responsibility of Research Ethics Committees during the COVID-19 Pandemic, URL: http://www.eurecnet.org/documents/Position\_EUREC\_COVID\_19.pdf (Zugriff 14.03.2023).
- The European Parliament, The Council of European Union (2014): *Clinical Trials Regulation EU No 536/2014*, in: Official Journal of the European Union, URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg\_2014\_536\_en\_0.pdf (Zugriff 08.03.2023).
- Faust, A., Saksone, L., Weigold, S., Woydack, L., Strech, D. (2021): *Pandemien und Forschungsethik. Eine Übersicht zu zentralen Herausforderungen*, in: Reis, A., Schmidhuber, M., Frewer, A. (eds): Pandemien und Ethik, Berlin, Heidelberg, https://doi.org/10.1007/978-3-662-63530-8\_1.
- Juan Victor Ariel Franco, J. V. A., Luis Ignacio Garegnani, L. I., Oltra, G., Metzendorf, M.-I., Trivisonno, L. F., Sgarbossa, N., Ducks, D., Heldt, K., Mumm, R., Barnes, B., Christa Scheidt-Nave, C. (2022): Project report: Evidence synthesis on Long-Covid, Verfügbar: Robert Koch Institut: Symptome und langfristige Folgen von Long COVID eine systematische Evidenzsynthese, URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\_Coronavirus/Long-COVID/Evidenzanalyse.html (Zugriff 08.03.2023).

#### Dirk Lanzerath

- Iyer, M., Jayaramayya, K., Subramaniam, M. D., Lee, S. B., Dayem, A. A., Cho, S.-G., Vellingiri, B. (2020): COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches, in: BMB reports 53 (4), 191–205, DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.080.
- Kacetl, J., Marešová, P., Maskuriy, R., Selamat, A. (2020): *Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs A Systematic Review*, in: Risk Management and Healthcare Policy, 2020 (13), 2125–2148, DOI: 10.2147/RMHP.S260641.
- Kaeser, E. (2021): *Die Gesellschaft ist das Labor*, in: journal21.ch, URL: https://www.journal21.ch/artikel/die-gesellschaft-ist-das-labor (Zugriff 08.03.2023).
- kna/aerzteblatt.de (2021): 31 prominente Wissenschaftler wehren sich gegen Anfeindungen, in: Deutsches Ärzteblatt, URL: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/130223/31-prominente-Wissenschaftler-wehren-sich-gegen-Anfeindungen (Zugriff: 08.03.2023).
- Kim, J. U., Oleribe, O., Njie, R., Taylor-Robinson, S. D. (2017): *A time for new north-south relationships in global health*, in: International Journal for General Medicine 2017 (10), 401–408, DOI: 10.2147/IJGM.S146475.
- Lanzerath, D. (2015): *Ethos*, in: Sturma, D., Heinrichs, B. (eds.): Handbuch der Bioethik, Stuttgart, 35–43, DOI: 10.1007/978–3-476–05323–7.
- Lanzerath, D. (2022): *Ethos der Wissenschaften und moderne Lebenswelt*, in: Miller, K., Valeva, M, Prieß-Buchheit, J. (eds.): Verlässliche Wissenschaft. Bedingungen, Analysen, Reflexionen, Darmstadt.
- Lidz, C. W., Simon, L. J., Seligowski, A. V., Myers, S., Gardner, W., Candilis, P. J., Arnold, R., Appelbaum, P. S. (2012): *The participation of community members on medical institutional review boards*, in: Journal of Empirical Research on Human Research Ethics 7(1), 1–6, DOI: 10.1525/jer.2012.7.1.1.
- Merton, R. K. (1973): The Sociology of Science: Theoretical and Empirical Investigations, Chicago.
- Moodley, K., Kabanda, S. M., Soldaat, L., Kleinsmidt, A., Obasa, A. E., Kling, S. (2020): *Clinical Ethics Committees in Africa: lost in the shadow of RECs/IRBs*, in: BMC Medical Ethics 21 (115), DOI: 10.1186/s12910–020–00559–2.
- Münch, R. (2022): Die Herrschaft der Inzidenzen und Evidenzen. Regieren in den Fallstricken des Szientismus, Frankfurt am Main.
- O'Connor, K., Banda, M., Grinter, C. (2014): *Ethics committees in New Zealand: A survey of community members*, in: Ethics Notes, URL: http://www.hrc.govt.nz (Zugriff 20.04.2014).
- Paterson, R. (2010): The Cartwright Legacy: Shifting the focus of attention from the doctor to the patient, in: The New Zealand Medical Journal 123 (1319).
- Pratt, B., Sheehan, M., Barsdorf, N., Hyder, A. A. (2018): *Exploring the ethics of global health research priority-setting*, in: BMC Medical Ethics 19, 94 (2018), DOI: 10.1186/s12910-018-0333-y.
- Prepared: *The Project*, URL: https://prepared-project.eu/the-project/ (Zugriff: 08.03.2023).
- Primc, N. (2012): Das Verhältnis von Lebenswelt und Wissenschaft, Würzburg

- Raspe, H., Hüppe, A., Strech, D., Taupitz, J. (2012): *Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen*, Köln, URL: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Empfehlungen\_zur\_Begutachtung\_2012.pdf (Zugriff 08.03.2023).
- Sengupta, S., Lo, B. (2003): *The roles and experiences of non- affiliated and non-scientist members of institutional review boards*, in: Academic Medicine: journal of the Association of American Medical Colleges 78 (2), 212–218, DOI: 10.1097/00001888–200302000–00019.
- Sigfrid, L., Maskell, K., Bannister, P. G., Ismail, S. A., Collinson, S., Regmi, S., Blackmore, C., Harriss, E., Longuere, K.-S., Gobat, N., Horby, P., Clarke, M., Carson, G. (2020): Addressing challenges for clinical research responses to emerging epidemics and pandemics: a scoping review, in: BMC Medicine 18 (190), DOI: 10.1186/s12916-020-01624-8.
- Slaven, M. (2007): First impressions: The experiences of a community member on a research ethics committee, in: IRB: Ethics and Human Research 29 (3).
- Stoeklé, H.-C. & Hervé, C. (2020): *COVID-19: Act First, Think Later*, in: The American Journal of Bioethics 20 (7), W1, DOI: 10.1080/15265161.2020.1761199.
- Tangwa, G. B., Munung, N. S., (2020): *COVID-19: Africa's relation with epidemics and some imperative ethics considerations of the moment*, in: Research Ethics 16 (3–4), 1–9, DOI: 10.1177/1747016120937391.
- Townsend, E., Nielsen, E., Allister, R., Cassidy, S.A. (2020): *Key ethical questions for research during the COVID-19 pandemic*, in: The Lancet Psychiatry 7 (5), DOI: 10.1016/S2215–0366(20)30150–4.
- Weingart, P., Guenther, L. (2016): Communicating Science: Trust and the New Media Ecology. Science communication and the issue of trust, in: Journal of Science Communication 15, 1–11, DOI: 10.22323/2.15050301.
- ZEKO Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2023): *Bereitstellung und Nutzung von Behandlungsdaten zu Forschungszwecken*, in: Deutsches Ärzteblatt 120 (9), DOI: 10.3238/arztebl.zeko\_sn\_behandlungsdaten2022.

# Die Autorinnen und Autoren

Ehni, Hans-Jörg, Apl. Prof. Dr. phil., Stellvertretender Direktor des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen; Vorsitzender der Kommission zur Begutachtung der Forschungsvorhaben sportmedizinischer Untersuchungsstellen, Land Baden-Württemberg; Mitglied der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg; Mitglied der Arbeitsgruppe Klinische Ethikberatung des Klinischen Ethik-Komitees des Universitätsklinikums Tübingen.

**Hemkens, Lars G.**, PD Dr. med., Leitender Wissenschaftler, Department of Clinical Research, University of Basel; Stellvertretender Direktor, Basel Institute for Clinical Epidemiology & Biostatistics. Mitglied des Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University; Mitglied des Meta-Research Innovation Center Berlin (METRIC-B), Berlin Institute of Health.

**Herbst, Tobias**, Prof. Dr. iur., Professor für Staats- und Europarecht an der Hochschule für Polizei und öffentliche Verwaltung NRW; Mitglied des Beirats für Grundsatzfragen im Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland

**Hirt, Julian**, Dr., Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Department of Clinical Research, University of Basel.

**Janiaud, Perrine**, Dr., Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Department of Clinical Research, University of Basel.

**Kielmansegg, Sebastian Graf von**, Prof. Dr. jur., Inhaber des Lehrstuhls für Öffentliches Recht und Medizinrecht, Direktor des Instituts für Öffentliches Wirtschaftsrecht an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Mitglied im Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK) in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

**Lanzerath, Dirk**, Prof. Dr. phil., Leiter des Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE); Generalsekretär des European Network of Research Ethics Committees (EUREC).

**Law, Emma**, Doktorandin, Research Governance Unit Senior Manager, School of Sport and Health Sciences, University of Central Lancashire.

#### Die Autorinnen und Autoren

**Schroeder, Doris**, Prof., Direktorin des Centre for Professional Ethics der University of Central Lancashire (UCLan); Professorin der Moralphilosophie an der School of Law, UCLan Cyprus; Adjunct Professor am Centre for Applied Philosophy and Public Ethics (CAPPE).

**Strech, Daniel**, Prof. Dr. med. Dr. phil., Universitätsprofessur (W3) für "Translationale Bioethik", stellvertretender Direktor am QUEST-Center for Responsible Research, Berlin Institute of Health at Charité (BIH).

**Sudhop, Thomas**, PD Dr. med., Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Dozent im Querschnittsbereich Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn.

**Tambornino, Lisa**, Dr., Post-doc Researcher und Projektmanagerin, EUREC Office - European Network of Research Ethics Committees.

Wiesing, Urban, Prof. Dr. med. Dr. phil., Direktor des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Tübingen; Mitglied des Medical Ethics Comittee des Weltärztebundes (WMA); Mitglied der Nat. Akad. der Wissenschaften Leopoldina.