UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
Department Innere Medizin
Medizinische Klinik II

Endoskopische Vollwandresektion (EFTR) versus konventionelle endoskopische Therapie für rekurrierende oder inkomplett resezierte non-lifting Adenome im Kolorektum

EFTR vs. conventional endoscopic therapy for recurrent or incompletely resected non-lifting colorectal adenomas

"CURE"

Protokoll Version 1.2

AUGUST 2020

INHALTSVERZEICHNIS

1 ALLGEMEINES 4
Verantwortliche Personen 4
Protokoll Synopse 5
2 EINLEITUNG 7
2.1 Hintergrund 7
2.2 Das FTRD System 7
3 RATIONALE UND ZIEL DER STUDIE 10
3.1 Rationale 10
3.2 Ziel der Studie 10
4 AUFBAU UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE 11
4.1 Studiendesign 11
4.2 Statistische Analyse/Fallzahlschätzung 11
4.3 Pseudonymisierung/Datenschutz 11
4.4 Teilnehmende Zentren 11
4.5 Erwartete Studiendauer 12
4.6 Dokumentation der Ergebnisse, Datenmanagement 12
4.7 Abbruch der Studie 13
5 ZIELE DER STUDIE UND ENDPUNKTE 14
5.1 Primäre Endpunkte 14
5.2 Sekundäre Endpunkte 14
6 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 14
6.1 Einschlußkriterien 14
6.2 Ausschlußkriterien 15
7 INDIVIDUELLER ABLAUF 16
7.1 Durchführung von prätherapeutischen Untersuchungen 16
7.2 Aufklärung des Patienten über die Studie 16
7.3 Endoskopische Diagnostik und Therapie 16
7.4 Kontrolluntersuchungen und weitere Therapie 17
8 FESTSTELLUNG – SICHERHEIT, UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE 18
8.1 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) 18
8.2 Unerwünschte Ereignisse (AE) 18
8.3 Erfassung der schwerwiegenden und übrigen unerw. Ereignisse 18
9 ETHISCHE GRUNDLAGEN 20
10 ADMINISTRATIVE REGELUNGEN 20
10.1 Nachträgliche Protokolländerung 20
10.2 Finanzierung 20
10.3 Versicherung 20

10.4 PUBLIKATIONSVEREINBARUNGEN 21
11 UNTERSCHRIFTEN ZUM PROTOKOLL 21
12 LITERATURVERZEICHNIS 22
13 ABKÜRZUNGEN 23
14 ANHANG 24
DEKLARATION VON HELSINKI DES WELTÄRZTEBUNDES 24

1 ALLGEMEINES

Verantwortliche Personen

Studienleitung	[redacted] arthur.schmidt@uniklinik-freiburg.de
Stellvertrender Studienleiter	[redacted] armin.kuellmer@uniklinik-freiburg.de
Datenmanagement	[redacted] arthur.schmidt@uniklinik-freiburg.de [redacted]
Statististik	[redacted] [redacted]
Studienassistenz	[redacted] guisi.teufel@uniklinik-freiburg.de
Unterstützt durch	Ovesco Endoscopy AG, Tübingen

Synopse

Titel	**Endoskopische Vollwandresektion (EFTR) versus konventionelle endoskopische Therapie für inkomplett resezierte oder Rezidiv-Adenom im Kolorektum** **EFTR vs. conventional endoscopic therapy for recurrent or incompletely resected non-lifting colorectal adenomas**
Kurztitel	**„CURE“**
Sponsor / LKP	Universitätsklinikum Freiburg / [redacted]
Design	Investigator-initiierte, offene, randomisiert-kontrollierte, multizentrische Studie (n. §23b MPG)
Finanzierung	Ovesco Endoscopy AG, Tübingen
Hypothese	Die EFTR ist der „konventionellen“ endoskopischen Therapie in der Behandlung von non-lifting Adenomen signifikant überlegen
Primärer Endpunkt	Rezidiv oder residuale Läsion nach 12 Mon. (Biopsie Resektionsstelle obligat)
Sekundäre Endpunkte	Technischer Erfolg = Makroskopisch komplette Resektion R0-Resektion = Histologisch komplette Resektion En bloc Resektion Prozedurzeit Prozedur-bedingte Komplikationen Notwendigkeit chirurgische Therapie Rezidivrate nach 6 Monaten Langzeit-Rezidive sollen nach nochmaligem Follow-up nach 3-5 Jahren im Rahmen einer 2. Auswertung ausserhalb der Studie analysiert werden; Einverständnis wird im Rahmen der Studienaufklärung eingeholt Kosten und Kosteneffektivität der jeweiligen Verfahren
Patientenzahl / Fallzahlberechnung	Annahme primärer Endpunkt: Differenz 15% Power 80%, Signifikanzniveau: 5% Fallzahl: n=222 Patienten (Annahme Primärer Endpunkt 10% vs. 25% Rezidivrate nach 1 Jahr; Fallzahlberechung n=100 pro Arm; Drop-Out rate 10%)
Studiendauer	Rekrutierung: 2(-3) Jahre Nachbeobachtung: 12 Monate Gesamte Studiendauer: 3-4 Jahre
Teilnehmende Zentren	Universitätsklinikum Freiburg ([redacted]) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ([redacted])

	Klinikum Ludwigsburg ([redacted] Klinikum Augsburg ([redacted]) Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf [redacted]) Elisabeth-Krankenhaus Essen ([redacted]) Universitätsklinikum Würzburg ([redacted]) Universitätsklinikum Ulm ([redacted] Univ. Klinikum Göttingen ([redacted] Univ. Klinikum Marburg ([redacted]) Klinikum Neuperlach ([redacted] Diakonie Krankenhaus Freiburg ([redacted]) Univ. Klinikum Mannheim ([redacted] Klinikum Altenburger Land ([redacted] Univ. Klinikum Greifswald ([redacted] Klinikum St. Vinzenz Köln ([redacted] Triemli Spital Zürich ([redacted] St Vinzenz Klinikum Köln ([redacted] Rekrutierung von mind. 10 Patienten pro Zentrum; Monitoring der Rekrutierung
Einschlusskriterien	Rezidiv oder inkomplett abgetragenes oder Adenom im Kolorektum Größe minimal 5 mm, max 3 cm
Ausschlusskriterien	Alter <18 Jahre Einwilligung nicht möglich Bioptischer Nachweis eines Karzinoms oder hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegendes eines Karzinoms Stenosen im Kolorektum Läsionsgröße >3cm oder <5 mm Lokalisation im untersten Rektum (0-3 cm ab ano)
Therapie	EFTR-Arm: Resektion mit FTRD; bei Größe>=2cm voriges Abtragen der lifting Anteile mit EMR (Hybrideingriff) „Konventioneller“ Arm: Resektion der lifting Anteile mit EMR, dann Avulsion (Hot Biopsy oder Kalte Zange+Koagulation mit Schlingenspitze)
Follow up	6 Mon. 1. FU (inkl. PE), 12 Mon. 2. FU (inkl. PE)

2 EINLEITUNG

2.1 Hintergrund

Rezidiv-Adenome im Kolorektum nach endoskopischer Mukosaresektion treten in etwa 15-20% der Fälle auf, wenn eine piece meal Resektion durchgeführt wird[1]. Letztere ist in der Regel für Adenome mit einer Größe von mehr als 20 mm erforderlich. Im Falle eines Rezidivs oder einer inkompletten Abtragung resultieren Vernarbungen häufig in einem sog. „Non-lifting sign“. Das heißt die Läsion kann nicht mehr ausreichend unterspritzt werden, was die Abtragung dann deutlich erschwert oder auch nicht möglich macht. Die endoskopische Therapie dieser Läsionen oder residualen Befunden nach unvollständiger Resektion ist nicht standardisiert. Bei unzureichendem Lifting besteht nach inkompletter Schlingenresektion die Möglichkeit einer Zangenektomie oder einer thermischen Ablation, häufig wir auch beides kombiniert. Die Methoden sind in Studien unzureichend untersucht, prospektiv-randomisierte Daten existieren nicht. In einer 2016 publizierten Studie war die Rezidiv-Rate nach Argon-Plasma Koagulation versus „Hot Avulsion“ (=Abtragung mit einer Hot Biopsy Zange unter Verwendung von Schneidestrom) 59.3% vs. 10.3%[2]. Eine etwas später publizierte Studie von Kumar et al. konnte diese sehr niedrige Rezidivrate für die heiße Avulsion allerdings nicht bestätigen, hier wurde eine Rate von 17.52% berichtet[3]. Eine australische retrospektive Studie untersuchte die sog. CAST Strategie (Cold forceps avulsion snare tip coagulation). Hier werden nach Schlingenresektion non-lifting Anteile des Adenoms mittels Zangenektomie abgetragen und dann die Resektionsfläche mit der Schlinge koaguliert. Die Rezidiv-Raten lagen hier bei 15.2-27.5%[4]. Eine weitere Möglichkeit zur Resektion von non-lifting Läsionen Läsionen kann die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) sein, diese geht allerdings bei vorliegender submukosaler Fibrose mit einem hohen Perforationsrisiko einher und ist für Läsionen ausserhalb des Rektums deswegen in der Regel nicht geeignet. Ist der Befund endoskopisch nicht oder nur mit erhöhtem Komplikationsrisiko abtragbar, werden die Patienten in der Regel einer operativ-chirurgischen Resektion zugeführt. Diese ist allerdings grundsätzlich mit höheren Kosten und höherer Morbidität assoziiert.

2.2.1 Endoskopische Vollwandresektion / FTRD

Eine Alternative zu o.g. endoskopischen Standard-Techniken und auch zur chirurgischen Resektion kann die endoskopische Vollwand-Resektion mit dem FTRD System sein. Diese ist eine Technik, mit der nicht nur die Mukosa entfernt wird sondern die komplette Kolonwand nach Applikation eines over-the-scope clips reseziert wird.

Das „**Full Thickness Resection Device**“ (FTRD, Ovesco Endoscopy AG, Tübingen) ist ein auf ein Standard-Endoskop aufsetzbares System, das zur endoskopischen Vollwandresektion entwickelt wurde. *Das System ist seit September 2014 für den Einsatz im unteren GI-Trakt CE-zertifiziert*. Es besteht aus einer langen transparenten Kappe, auf der ein modifizierter OTSC „Over-the-scope Clip“ (FTRD-Clip) aufgesetzt wird. In der Kappe befindet sich eine monofile HF-Schlinge, deren „Seilzug“ an der Aussenseite des Endoskops unter einer transparenten Hülle geführt wird. Das Gerät ist Schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Abb. 1: FTRD System. Das System wird auf ein Standard-Koloskop aufgesetzt und besteht aus einer Kappe mit aufgesetztem Over-The-Scope Clip und einer in die Kappe integrierten Schlinge

2.2.2 Resektionstechnik / Funktionsweise

Nach endoskopischer Identifizierung der Läsion wird diese mit einer Greifzange oder einem speziellen Gewebeanker (OTSC Anchor) gefasst und in die Kappe eingezogen. Hierdurch wird in der Kappe eine Vollwandduplikatur erzeugt (siehe Abb. 2). Der auf der Kappe befindliche OTSC wird dann abgelöst und das Gewebe oberhalb des applizierten Clips mit der integrierten Schlinge reseziert. Der OTSC hat dabei die Funktion, eine Perforation nach Schlingenresektion zu verhindern.

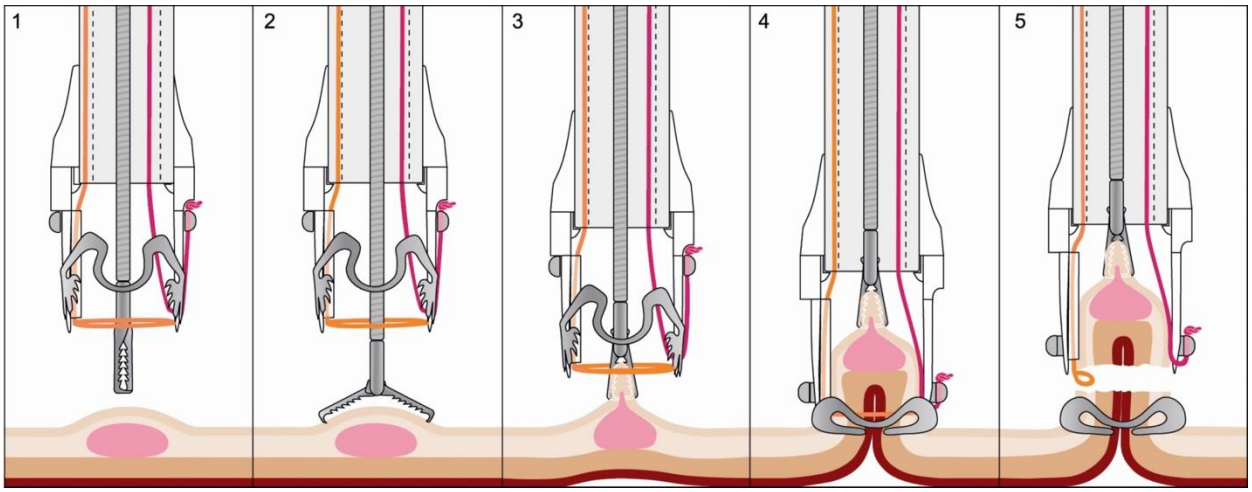

Abb. 2: Funktionsweise des FTRD:

1: Aufsuchen der Läsion und Vorführen einer Zange durch den Arbeitskanal

2: Greifen der Läsion

3: Einzug in die Kappe

4: Applikation des OTSC

5: Resektion mit der Schlinge

2.2.3 Bisherige Daten zur Technik

Zum Einsatz des FTRD Systems im Kolorektum wurden in den letzten Jahren mehrere Studien veröffentlicht, die hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit sehr ähnliche Ergebnisse zeigen[5–9]. Die größte bislang publizierte Studie ist die WALL RESECT Studie[5]. Es handelt sich um eine prospektive, nicht-kontrollierte Studie, die 181 Patienten mit schwierig zu resezierenden Kolon-Läsionen einschloss, überwiegend Non-lifting Adenome. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zu den genannten publizierten Studien. Es wurden kürzlich die vorläufigen Ergebnisse des deutschen FTRD Registers (n=1286). Die Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Sicherheit waren fast deckungsgleich mit denen der WALL RESECT Studie (Schmidt et al., Jahrestagung DGE-BV 2019).

Author, year	Type of study	n	Techn. Success	R0-Resection	Adverse events
Schmidt et al Endoscopy 2014	**Retrospective,** monocentric	25	**83.3%**	**75.0%**	1 minor bleeding 2 post-polypectomy syndrome
Richter-Schrag et al. Chirurg 2015	**Retrospective,** monocentric	20	**75%**	**80%**	1 secondary perforation
Aepli et al. UEG Journal 2017	**Retrospective,** 2 centers	31	**87.9%**	**87.9%**	3 bleeding 1 perforation (Surgery)
Valli et al. Surg Endosc 2017	**Retrospective,** monocentric	60	**97%**	**79%**	Total: 7% Surgery: 2%
Andrisani et al. Dig Liv Dis. 2018	**Retrospective,** multicentric	114	**94.4%**	**90%**	Total 11%
Schmidt et al. Gut 2018	**Prospective,** multicentric	181	**89%**	**78%**	Total 9.9% Surgery 2.2%
Van der Spek et al. EIO 2018	**Retrospective,** monocentric	51	**88%**	**80%**	Total 13%

Tabelle 1: Übersicht über publizierte Daten zum FTRD System (Einsatz im Kolorektum).

3 RATIONALE UND ZIEL DES PROJEKTES

3.1 Rationale

Die endoskopische Vollwandresektion (EFTR) stellt eine deutliche Ausweitung des therapeutischen und diagnostischen Spektrums in der interventionellen Endoskopie dar. Wie oben geschildert, ermöglicht sie die Abtragung von Läsionen (insbesondere Adenomen und frühen Karzinomen), die bisher mit konventionellen Techniken nicht oder nur mit stark erhöhtem Komplikationsrisiko abzutragen waren. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Technik effektiv und sicher ist, im Wesentlichen wurden hierbei schwierig abzutragende Adenome eingeschlossen. Prospektive, vergleichende Studien zur EFTR vs. konventionellen endoskopischen Resektionstechniken liegen bislang aber nicht vor. Im Vergleich zu den oben beschriebenen konventionellen Techniken ist die EFTR zwar kostenintensiver (Konventionelle Verfahren: 1712 Euro; EFTR: 2852 Euro; nach Kuellmer et al., Manuskript eingereicht), aber auch das potentiell effektivere Verfahren. Die höhere Effektivität hinsichtlich weiterer Rezidive würde folglich in einer Reduktion endoskopischer oder chirurgischer Re-Interventionen resultieren.

3.2 Ziel

Primäres Ziel ist der Nachweis einer Überlegenheit der endoskopischen Vollwandresektion im Vergleich zu endoskopischen konventionellen Techniken.

4 DESIGN UND DURCHFÜHRUNG

4.1 Design

Es wird eine offene, randomisierte, multizentrische Studie nach §23b MPG durchgeführt. Hierbei wird die endoskopische Vollwandresektion mit der konventionellen endoskopischen Therapie verglichen. In die Studie sollen mindestens 220 Patienten eingeschlossen werden. Es handelt sich um eine IIT (investigator initiated trial).

Das FTRD System ist für diese Vollwandresektion im Kolorektum zugelassen und CE-zertifiziert (CE Nr.: 50970-16-02); die Technik ist in Deutschlang langjährig etabliert und mittlerweile Bestandteil der klinischen Routine. Im konventionellen Therapie-Armen werden ebenfalls ausschliesslich zugelassene Instrumente und etablierte endoskopische Techniken verwendet. Nach der endoskopischen Therapie werden in beiden Armen keinerlei weitere, nicht dem Behandlungs-Standard entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Die Studie fällt somit unter den § 23b des Medizinproduktegesetzes „Ausnahmen zur klinischen Prüfung“.

4.2 Statistische Analyse/Fallzahlschätzung

Der vorliegenden Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass die endoskopische Vollwandresektion der endoskopischen konventionellen Therapie hinsichtlich der Rezidivraten nach Resektion von Rezidiv- oder residualen Adenomen überlegen ist. Als primärer Endpunkt wird der Nachweis eines Rezidiv- oder residualen Adenoms 12 Monate nach Therapie festgelegt. Als klinisch relevant wird ein Unterschied von mind. 15% in beiden Gruppen betrachtet. Aufgrund vorliegender Daten[2–4] wird bei der konventionellen Therapie von einer Rezidivrate von mindestens 25% auszugegangen. Für die Vollwandresektion liegen bzgl Rezidivraten noch nicht genügend Daten vor. Hier wird angenommen, dass unter Verwendung einer optimalen Resektionstechnik (Verkleinerung von grenzwertig grossen Läsionen mit EMR vor Vollwandresektion) eine Rezidivrate von <= 10% erreicht werden kann. Um eine Differenz von 15% mit einer Power (1-β) von 80% und einem Signifikanzniveau (α) von 5% nachzuweisen, sind 100 Patienten pro Therapiegruppe notwendig. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit STATA (V.5; STATACorp College Station, TX). Eine Drop-out Rate von 10% wird einkalkuliert, so daß mindestens 222 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen. Sollte sich im Laufe der Studie herausstellen, dass die Drop-out rate höher ist kann die Fallzahl entprechend angepasst werden.

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung (bzw. als Median mit dem minimalen und maximalen Wert) angegeben. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten aufgeführt. Unter der Annahme dass keine Normalverteilung der Daten vorliegt (Überprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov Test), werden

Unterschiede zwischen den Therapiegruppen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney- und dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Für die Analyse der Rezidivrate in den Therapiegruppen erfolgt die Durchführung eines χ^2-Testes. P-Werte <0.05 werden als signifikant angesehen. Für den Fall, dass Subgruppenanalysen durchgeführt werden und der Notwendigkeit der Durchführung multipler Tests, erfolgt die Anpassung der p-Werte nach der Bonferroni-Methode.

Zur Analyse prädiktiver Faktoren eines Adenomrezidivs erfolgt ggfs. die Durchführung eines logistischen Regressionsmodells mit einer Variablenselektion nach der *Forward Selection likelihood Ratio-Methode*.

Nach Einschluss von 50 Patienten pro Therapiegruppe mit abgeschlossenen 6 Monats-FU (entspricht 50% der geplanten Gesamtpatientenzahl) erfolgt die Durchführung einer Interimsanalyse. Abhängig von dieser kann die Fallzahl ggf. angepasst werden.

Die statistische Analyse der Ergebnisse wird von Dr. Dominik Bettinger in Zusammenarbeit mit novineon CRO GmbH durchgeführt werden.

4.3 Pseudonymisierung / Datenaustausch

Die Patientendaten werden an allen Prüfzentren aus Datenschutzgründen pseudonymisiert. Dies erfolgt folgendermaßen: Die beiden ersten Buchstaben stehen für das Zentrum (Autokennzeichen der Stadt), z.B. FR für Freiburg. Die beiden folgenden Zahlen stellen die fortlaufende Nummer des eingeschlossenen Patienten dar. Beispiel: FR-05 bedeutet: FR für Uniklinikum Freiburg, 5. eingeschlossener Patient. Die eingeschlossenen Patienten werden mit dem jeweiligen Pseudonym in eine zentrumsspezifische Patienten-Identifikationsliste eingetragen (ID-Liste), um sie ggf. für spätere Rückfragen identifizieren zu können. Die ID-Liste ist absolut vertraulich zu behandeln, darf das Prüfzentrum nicht verlassen und wird im Prüfarztordner (investigator site file, ISF) abgelegt. Auf die ID-Listen haben nur die an dem jeweiligen Prüfzentrum beteiligten Prüfärzte/innen und Studienassistent/innen Zugriff. Eine Weitergabe der ID-Listen erfolgt nicht.
Pro Prüfzentrum wird ein Datenverantwortlicher bestimmt. In der Uniklinik Freiburg wird dies PD Dr. Arthur Schmidt sein. Zugriff auf die ID-Listen am Prüfzentrum Uniklinikum Freiburg werden die Prüfärzte sowie die Studienassistentinnen haben. Dieses Vorgehen erfolgt analog an allen Prüfzentren.
Die Daten der Patienten der beteiligten weiteren Zentren werden pseudonymisiert an das primäre Zentrum per Fax gemeldet. Dieses steht im Studiensekretariat, welches nur mit eigenem Schlüssel geöffnet werden kann. Die Daten sollen konsekutiv nach Einschluss jedes Patienten übermittelt werden.

Die ausgefüllten CRFs der Patienten, die am Universitätsklinikum Freiburg eingeschlossen werden, werden in Papierform in einem Ordner aufbewahrt. Dieser steht ebenfalls im Studiensekretariat.
Aufgrund rechtlicher Vorgaben werden personenbezogene Daten 10 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt. Nach Ablauf der Speicherungsfrist werden die Daten gelöscht und elektronische Datenträger sowie Papierakten vernichtet.

4.4 Teilnehmende Zentren

Es handelt sich um eine multizentische Untersuchung, an der sich neben der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Freiburg noch folgende weitere Kliniken beteiligen werden:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ([redacted]
Klinikum Ludwigsburg ([redacted]
Klinikum Augsburg ([redacted]
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf ([redacted]
Elisabeth-Krankenhaus Essen ([redacted]
Universitätsklinikum Würzburg ([redacted]
Universitätsklinikum Ulm ([redacted]
Univ. Klinikum Göttingen [redacted]
Univ. Klinikum Marburg ([redacted]
Klinikum Neuperlach ([redacted]
Diakonie Krankenhaus Freiburg ([redacted]
Univ. Klinikum Mannheim ([redacted]
Klinikum Altenburger Land ([redacted]
Univ. Klinikum Greifswald ([redacted]
Klinikum St. Vinzenz Köln ([redacted]
Triemli Spital Zürich ([redacted]
St Vinzenz Klinikum Köln ([redacted]

Die beteiligten Zentren sind alle mit der EFTR sowie den konventionellen endoskopischen Techniken vertratut. Abhänging von der Rekrutierung können im Laufe der Studie ggf. noch weitere Zentren hinzukommen. Die Studienzentrale behält sich vor, jederzeit ein Monitoring der teilnehmenden Zentren durchzuführen. Die teilnehmenden Zentren verpflichten sich, eine Mindestanzahl von 10 Patienten innerhalb von 2 Jahren zu rekrutieren. Der Rekrutierungsfortschritt wird durch die Studienzentrale regelmässig überprüft.

4.5 Erwartete Studiendauer

Bei einer Rekrutierungsdauer von voraussichtlich 2-3 Jahren und einem Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr. beläuft sich die Dauer der Studie auf 3-4 Jahre. Falls innerhalb dieses Zeitraumes die angestrebte Patientenzahl nicht erreicht wird, kann Studie nach Entscheidung des Studienleiters und in Absprache mit den teilnehmenden Zentren verlängert werden.

Die weiteren endoskopischen Kontrollen werden gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt, diese Daten sollen dann für eine spätere Auswertung ebenfalls gesammelt und an die Studienzentrale übermittelt werden

4.6 Dokumentation der Ergebnisse, Datenmanagement

Dokumentation und Korrektur der Daten

Alle während der Studie erhobenen Daten von allen in die Studie eingebrachten Patienten werden vom verantwortlichen Studienarzt oder einer von ihm beauftragten Person in die für diese Studie erstellten Beobachtungsbögen (CRF) eingetragen und mit Unterschrift abgezeichnet. Die Daten müssen vollständig, eindeutig und plausibel sein. Fehlende Untersuchungen oder Daten müssen mit Angabe einer Begründung in den CRFs als solche gekennzeichnet werden. Die Eintragung der während der Studie erhobenen Daten in die Patientenerhebungsbögen sollten gut leserlich vorgenommen werden.

Evtl. notwendige Korrekturen sind vom Prüfarzt/Sponsor oder einer von ihm beauftragten Person vorzunehmen. Die Korrekturen sollen analog den GCP-Richtlinien durchgeführt werden, das heißt:
- die zu korrigierende Version wird so durchgestrichen, dass sie noch lesbar ist
- die gültige Version wird gut lesbar über oder neben die erste Version geschrieben
- die Korrektur (oder sonstige Eintragungen) werden vom Prüfarzt oder einer von ihm benannten Person mit Datum, Handzeichen und evtl. Grund der Änderung versehen.

Falsche Eintragungen dürfen nicht mit Korrekturflüssigkeit überdeckt, ausgelöscht oder in anderer Weise unleserlich gemacht werden. Im Interesse einer einwandfreien Datenerhebung sind die Erhebungsbögen vollständig auszufüllen.

Datenmanagement

Die Übertragung der Quelldaten in die dafür entwickelten CRFs erfolgt durch die Prüfärzte/Studienassistentin. Die Daten der CRFs werden anschließend in einer Datenbank (z.B. MS EXCEL oder ACCESS) gespeichert. Die Auswertung erfolgt mit einem statistischen Auswertungsprogramm, z.B. SPSS oder SAS V8.2. Datenübertragungen und -transformationen werden nach Einschluss des letzten Patienten einmalig durch die Study Nurse und /oder den Datenmanagementbeauftragten auf Plausibilität überprüft. Ein abschliessendes Monitoring wird auf Remote-Basis von novineon CRO GmbH durchgeführt werden. Nachträgliche Datenänderungen werden nachvollziehbar dokumentiert, inklusive Datum der Änderung und der

Person, die die Änderung durchführte. Die Auswertung der Daten erfolgt zentral in der Abteilung Innere Medizin II des Uniklinikums Freiburg.

4.7 Abbruch der Studie

Abbruch der Studie für den einzelnen Patienten

Folgende Gründe können zum Abbruch der Studie für einzelne Patienten führen:

- Unzuverlässigkeit der Dokumentation oder der Kontrolluntersuchung
- Wunsch des Patienten: Auf Wunsch des Patienten kann die Studie jederzeit abgebrochen werden.

Abbruch der gesamten Studie

Folgende Gründe können zum vorzeitigen Abbruch der Studie führen:

- Gehäuftes Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die eine Fortsetzung der Studie ethisch nicht mehr vertretbar erscheinen lassen.
- Die geplante Patientenzahl ist nicht erreichbar. Dies ist der Fall, wenn weniger als 25% der pro Jahr geplanten Patienten eingeschlossen werden können.

Der Beschluss über den Abbruch der Studie erfolgt durch den Studienleiter in Absprache mit der Ethik-Kommission.

5 ENDPUNKTE

5.1 Primäre Endpunkte

Primärer Endpunkt ist der Nachweis eines Rezidiv- bzw. residualen Adenoms nach 12 Monaten.

Die Resektionsstelle soll hierfür nach 12 Monaten endoskopisch mit Weißlicht und virtueller Chromoendoskopie (zB NBI) inspiziert werden, zudem sollen mindestens 2 Biopsien aus der Abtragungsstelle entnommen und histologisch untersucht werden. Das Rezidiv gilt erst als gesichert, wenn es auch histologisch nachgewiesen wurde. Ist bereits in der 6-Monats kontrolle ein Rezidiv oder eine residuale Läsion nachzuweisen gilt der Endpunkt als erreicht.

5.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Zielkriterien/Endpunkte sind:

- R0-Resektion
- En bloc Resektion
- Prozedur-bedingte Komplikationen (relevante Blutung=Blutung, die eine zweizeitige Endoskopie erfordert, Perforation)
- Prozedurzeit (Definiert als Zeit beginnend bei Einführen des Endoskops und endend nach Extraktion des Endoskops)
- Notwendigkeit einer sekundären chirurg. Therapie
- Rezidive nach 6 Monaten
- Kosten der jeweiligen Verfahren und deren Relation zur Effektivität (Kosten-Effektivität, gemessen mit den Parametern ICER und ACER)

6 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

6.1 Einschlußkriterien

In die Studie eingeschlossen können volljährige Patienten werden, die folgende Kriterien aufweisen:

- Rezidiv- oder residuales Adenom im Kolorektum (Definiert als Z.n. endoskopischer Resektion eines Adenoms mit histologischen oder makroskopischem Nachweis eines Rezidivs/Residuums)
- Größe <=3 cm (standardisierte Messung mit geöffneter Zange und/oder Schlingen verschiedener Größe; bei multifokalen Läsionen gilt der Gesamt-Durchmesser, Messpunkte sind dann die beiden äussersten Läsionen)
- Größe >=5 mm

6.2 Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen von der Teilnahme an der Studie sind Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien aufweisen:

- Läsion > 3 cm oder < 5 mm
- Lokalisation im untersten Rektum (0-3 cm ab ano)
- Vermutetes oder histologisch nachgewiesenes Karzinom
- Läsionen im oberen GI-Trakt
- Patienten mit nicht passierbaren Stenosen im Kolon/Rektum
- Nicht aufklärungsfähige Patienten
- Patienten mit zwingender Notwendigkeit einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung (die nicht für die Resektion abgesetzt werden kann)

7 INDIVIDUELLER ABLAUF

Die Patienten werden grundsätzlich nach den gängigen Standards behandelt, die im Folgenden kurz zusammengefasst sind.

7.1 Durchführung von prätherapeutischen Untersuchungen

Bei Patienten sollen vor Studienbeginn durchgeführt werden:

- Anamnese und Klinische Untersuchung
- Labor (Blutbild, Gerinnung)
- Darmvobereitung für die Koloskopie analog des hausinternen Standards

7.2 Aufklärung des Patienten

Ist ein Patient für die Studie qualifiziert, muss er vor Therapie sein Einverständnis gegeben haben. Bevor der Patient eingeschlossen wird, müssen alle Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden. Verantwortlich für die Aufklärung und den Einschluß ist der betreuende Prüfarzt. Die Einverständniserklärung des Patienten erfolgt schriftlich und wird vom aufklärenden Arzt gegengezeichnet. Sie beinhaltet ausdrücklich eine Zustimmung zur Erfassung der Patientendaten sowie ihre Weitergabe an die Studienzentrale und ihre Auswertung. Arzt und Patient erhalten jeweils ein Original (doppelte Ausführung) der Aufklärung. Der Patient wird stets über beide im Studienprotokoll definierten Therapie-Methoden aufgeklärt. Er erhält sowohl die studienspezifische Patienteninformation/Einwilligungserklärung als auch den Standard-Aufklärungsbogen „Koloskopie zur Polypektomie“ (Thieme Verlag). Die Aufklärung durch den Arzt muss mind. 24h vor dem Eingriff erfolgen.

7.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt nach der Aufklärung und direkt während der Endoskopie vor Ort am Zentrum. Dies geschieht durch Ziehen von nummerierten und versiegelten Umschlägen. Die Umschläge werden zuvor in der Studienzentrale erstellt und vor Studienbeginn an die Zentren verschickt. Die Randomisierung ist nach Zentrum stratifiziert.

7.4 Therapie

Nach Aufklärung und Randomisierung erfolgt die Koloskopie. In beiden Armen erfolgt die Therapie nach etablierten Standards, die im Folgenden nochmals zusammengefasst werden sollen:

Im der **Gruppe „Konventionelle Therapie“** soll die Resektion wie folgt durchgeführt werden:

- Nach Unterspritzung der Läsion (NaCl mit Suprarenin 1:10.000-1:50.000, ggf mit Toloudinblau) erfolgt die Resektion der unterspritzbaren Anteile mit der Schlinge. Ist die Läsion überhaupt nicht unterspritzbar, so wird die Läsion vollständig mit Avulsion abgetragen (s.u.)
- Die durch Schlingenresektion nicht abtragbaren Anteile des Adenoms werden dann durch Avulsion abgetragen. Hierfür wird eine Hot Biopsy Zange verwendet, die Abtragung erfolgt wie eine Zangenektomie, allerdings unter Verwendung eines Schneidestroms (EndoCut I, Effekt 2).

In der **Gruppe „Vollwandresektion“** soll die Resektion wie folgt durchgeführt werden.

- Läsionen mit einem Durchmesser >2cm sollen zunächst im EMR-Technik „verkleinert“ werden, das heisst die unterspritzbaren seitlichen Anteile werden mit der Schlinge abgetragen. Anschliessend erfolgt die Resektion mit dem FTRD System in typischer Weise

Medikamentöse Begleittherapie

Alle Patienten erhalten gemäß dem klinischen Standard unmittelbar vor oder während des Eingriffs obligat eine einmalige i.v. Antibiose (Cefuroxim 1500 mg oder Ciprofloxacin 500 mg PLUS Metronidazol 400 mg). Bei bekannter Unverträglichkeite gegen og. Wirkstoffe soll nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf Alternativpräparate ausgewichen werden.

Klinische Kontrollen

Klinische Untersuchung des Abdomens am Abend des Eingriffs sowie täglich für die Dauer des stationären Aufenthaltes gemäß des klinischen Standards

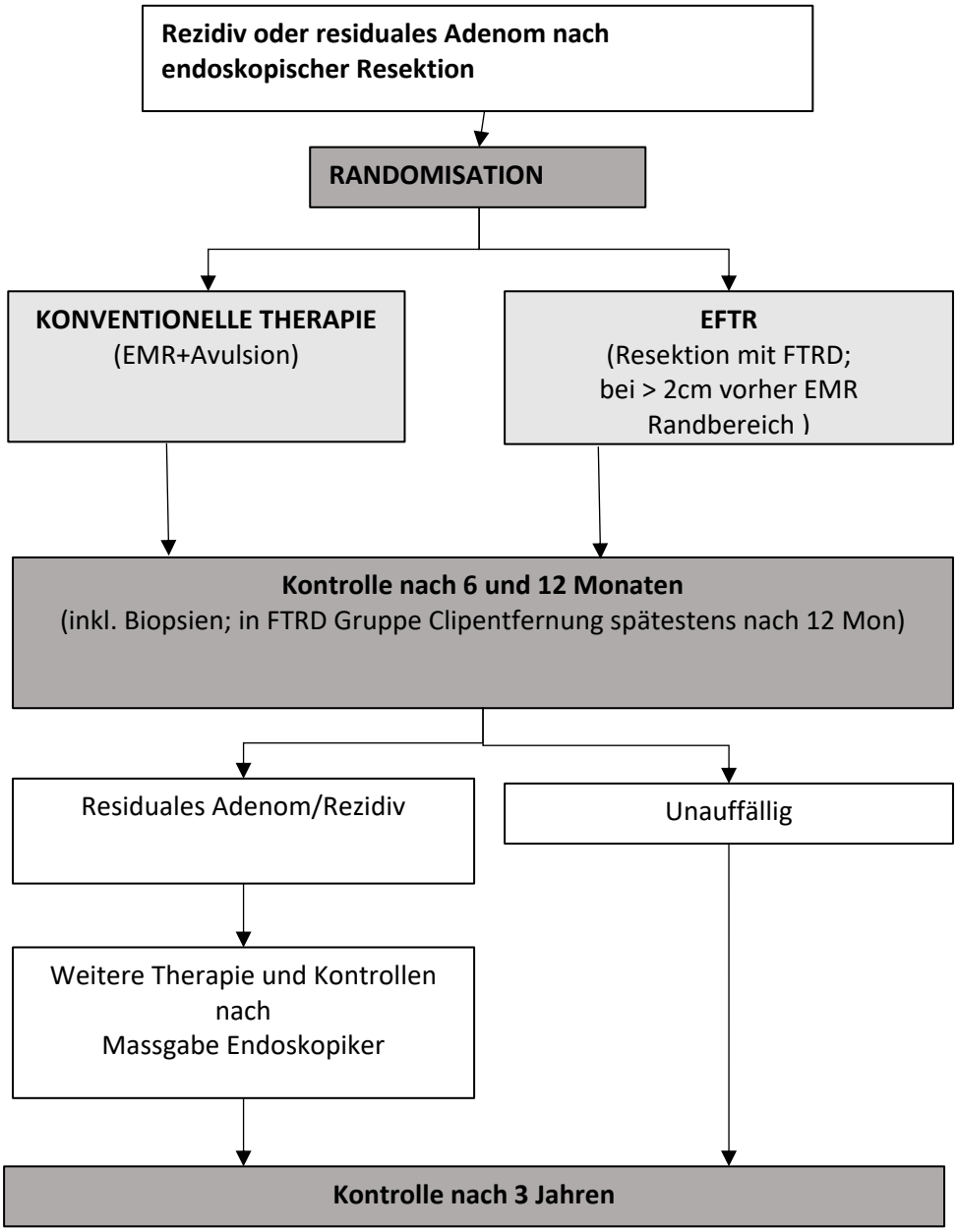

Abbildung 3: Ablauf der Studie

7.5 Kontrolluntersuchungen und weitere Therapie

Nach 6 Monaten und 12 Monaten wird eine endoskopische Kontrolle durchgeführt. Bezüglich des genauen Zeitpunkts der Kontrolle ist aus Planungsgründen ein Zeitfenster von +/- 8 Wochen erlaubt. Die Resektionsstelle soll mit Weisslicht und virtueller Chromoendoskopie (zB NBI, FICE, i-scan) inspiziert werden. Unabhängig vom makroskopischen Befund sollen mindestens 2 Biopsien aus der Resektionsstelle entnommen werden. Das Rezidiv gilt nur als gesichert, wenn histologisch ein Adenomnachweis erbracht wird.

In der FTRD Gruppe soll spätestens beim 12 mon. FU eine Clip Entfernung durchgeführt werden, sofern der Clip bei der Kontrolle noch in situ ist.

Besteht kein Hinweis auf ein residuales / Rezidiv Adenom, so wird die nächste geplante endoskopische Kontrolle nach 3 Jahren durchgeführt (gerechnet ab dem letzten Follow up). Frühere Kontrollen dürfen nach Entscheidung des Endoskopikers durchgeführt werden.

Vorgehen bei Nachweis eines residualen / Rezidiv-Adenoms:

Findet sich bei der Kontrolle ein residuales oder Rezidiv-Adenom so ist die weitere Therapie der Einschätzung des Endoskopikers überlassen. Es kann in beiden Gruppen eine Vollwandresektion durchgeführt werden, aber auch alle anderen endoskopischen Therapien sind erlaubt. Die Therapie kann in gleicher Sitzung oder aber auch in einer Folgeuntersuchung erfolgen. Die weiteren Kontrollen werden dann nach Maßgabe des Untersuchers festgelegt.

Ist der Befund nach Einschätzung des Untersuchers nicht endoskopisch abtragbar so wird der Patient einer chirurgischen Resektion zugeführt.

8 FESTSTELLUNG – SICHERHEIT, UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

8.1 Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event - SAE) ist vorhanden, wenn das Ereignis für den Patienten zum Tod führt oder eine gravierende Verschlechterung seines Gesundheitszustandes bedeutet darstellt. Ein solcher SAE muss dem Hersteller, Ovesco Endoscopy, unmittelbar zur Kenntnis gegeben werden. Dieser wird gemäß der MPSV eine Bewertung durchführen dem Ergebnis entsprechend eine Vorkommnismeldung bei der Bundesoberbehörde.

8.2 Unerwünschte Ereignisse (AE)

Zu dokumentierende unerwünschte Ereignisse sind alle ungünstigen medizinischen Vorkommnisse bei einem Patienten bzw. Probanden der klinischen Forschung innerhalb des Beobachtungszeitraums , bei dem das Medizin-Produkt angewandt wird

8.3 Erfassung der schwerwiegenden und übrigen unerwünschten Ereignisse

Die Überwachung des Auftretens von SAE und AE erfolgt durch die übliche ärztliche Untersuchung und Überwachung durch die Klinikärzte sowie nach Entlassung durch den Hausarzt. Zudem werden die Patienten ausführlich über die möglichen Komplikationen und deren Symptome aufgeklärt und angewiesen, sich dann entsprechend bei Hausarzt oder direkt in der Klinik vorzustellen. Jedes den Patienten betreffende Ereignis, das als SAE oder AE anzusehen ist oder angesehen werden könnte, und/oder das relevant für die weitere Studienteilnahme und/oder die Auswertbarkeit des Patienten für die Studie ist, wird auf einem gesonderten Bogen dokumentiert. Alle Ereignisse, die als SAE eingestuft werden und/oder eine Behandlung erforderten und/oder schwere Folgezustände verursacht haben oder nach sich ziehen können und/oder zum Studienabbruch des Patienten führten, bedürfen einer ausführlichen Beschreibung (kommentarpflichtig).

9 ETHISCHE GRUNDLAGEN

Alle an der Durchführung der Studie Beteiligten verpflichten sich, die Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zu beachten. Vor Beginn der Anwendungsbeobachtung wird das Studienprotokoll, ein Muster der Patientenaufklärung und –einwilligung sowie alle weiteren geforderten Dokumente bei der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission eingereicht und eine sog. berufsrechtliche Beratung eingeholt. Eine Vorlage bei der Bundesoberbehörde (BfArm) ist nicht erforderlich. Die für den Studienleiter zuständige Ethikkommission wird über eventuelle Änderungen oder Amendments zu diesem Protokoll umgehend informiert. Die Änderungen treten erst in Kraft, wenn eine Bestätigung der zuständigen Ethikkommission vorliegt. Beim Datenschutz bzw. Einblick in Originalunterlagen werden die Bestimmungen der europäischen DSGVO eingehalten. Die Patienten/Probanden werden vor Beginn der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und geben ihr Einverständnis schriftlich.

10 ADMINISTRATIVE REGELUNGEN

10.1 Nachträgliche Protokolländerung

Nachträgliche Änderungen des Studienprotokolls dürfen nur durch den Sponsor vorgenommen werden. Ergänzungen und Änderungen des Studienprotokolls erfolgen schriftlich.
Alle teilnehmenden Zentren werden umgehend schriftlich über etwaige Protokolländerungen informiert und müssen gegebenenfalls ein erneutes Votum der lokal zuständigen Ethikkommission einholen.

10.2 Finanzierung

Die Studie wird vollständig durch Ovesco Endoscopy finanziert. An die Firma werden keine persononenbezogenen Daten übermittelt. Die Firma hat während der Studie keinen Zugriff auf die im Rahmen der Studie erhobenen Daten und keinen Einfluss auf die Publikation. Der Firma wird nach Abschluss der Studie ein Abschlussbericht in Form des Publikations-Manuskriptes zur Verfügung gestellt.

10.3 Versicherung

Für das verwendete FTRD System sowie alle anderen verwendeten endoskopischen Instrumente besteht eine CE Zertifizierung. Alle Medizinprodukte werden entsprechend der zugelassenen Indikation und gemäß der Gebrauchsanweisung verwendet. Da die

Untersuchung unter den Paragraph 23b des Medizinproduktegesetzes fällt, ist eine individuelle Patientenversicherung nicht vorgesehen

10.4 Publikationsvereinbarungen

Die Ergebnisse der Studie sollen unabhängig vom Ergebnis einer breiten Gruppe von Interessierten bekannt gemacht werden. Es ist eine Publikation in einer englischsprachigen Zeitschrift mit breitem Publikum geplant. Das Publikationsrecht bezüglich Erst- und Letztautorenschaft liegt beim Studienleiter. Die teilnehmenden Zentren qualifizieren sich für eine Co-Autorenschaft nach Einschluss von mindestens 5 Patienten. Sollten Patientendaten veröffentlicht werden, geschieht dies nur in anonymisierter Form

11 UNTERSCHRIFTEN ZUM PROTOKOLL

Bestätigung des Protokolls

Das Studienprotokoll wird hiermit in seiner endgültigen Fassung bestätigt:

Studienleitung/Koordination

_____ ([redacted]

_____ ([redacted]

12 LITERATURVERZEICHNIS

1. Maguire LH1, Shellito PC. Endoscopic piecemeal resection of large colorectal polyps with long-term followup. Surg Endosc. 2014 Apr 3. [Epub ahead of print]

2. Kuroki Y, Hoteya S, Mitani T, et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/locally recurrent lesions after endoscopic therapy for colorectal tumors. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1747-53.

3. Sakamoto T, Saito Y, Matsuda T et al. Treatment strategy for recurrent or residual colorectal tumors after endoscopic resection. Surg Endosc. 2011;25:255-60.

4. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. Gut. 2014 Jul 1 [Epub ahead of print]

5. Weiland T, Fehlker M, Gottwald T, et al. Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal perforations: a systematic review. Surg Endosc. 2013;27:2258-74.

6. Voermans RP1, Le Moine O, von Renteln D, et al. Efficacy of endoscopic closure of acute perforations of the gastrointestinal tract. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:603

7. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, et al. Endoscopic closure of large colonic perforations using an over-the-scope clip: a randomized controlled porcine study. Endoscopy. 2009;41:481-6.

8. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, et al. Endoscopic full-thickness resection and defect closure in the colon. Gastrointest Endosc 2010;71:1267-73.

9. Schlag C, Wilhelm D, von Delius S, et al. EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. Endoscopy. 2013;45:4-11.

10. Mönkemüller K, Peter S, Toshniwal J, et al. Multipurpose use of the 'bear claw' (over-the-scope-clip system) to treat endoluminal gastrointestinal disorders. Dig Endosc. 2014;26:350-7.

11. Sarker S, Gutierrez JP, Council L, et al. Over-the-scope clip-assisted method for resection of full-thickness submucosal lesions of the gastrointestinal tract. Endoscopy. 2014 May 15. [Epub ahead of print]

12. Fähndrich M, Sandmann M. Endoscopic full-thickness resection for gastrointestinal lesions using the over-the-scope clip system: a case series. Endoscopy. 2014 Sep 15. [Epub ahead of print]

13. Schurr MO, Baur F, Ho CN, et al. Endoluminal full-thickness resection of GI lesions: a new device and technique. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2011;20:189-92.

14. von Renteln D, Rösch T, Kratt T et al. Endoscopic full-thickness resection of submucosal gastric tumors. Dig Dis Sci. 2012; 57:1298-303.

15. von Renteln D, Kratt T, Rösch T, Denzer UW, Schachschal G. Endoscopic full-thickness resection in the colon by using a clip-and-cut technique: an animal study. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;74:1108–1114.

16. Schmidt A, Damm M, Caca K. Endoscopic full thickness resection using a novel over-the-scope device. Gastroenterolgy 2014, epub ahead of print.

17. Valli PV, Kaufmann M, Vrugt B, et al. Endoscopic Resection of a Diverticulum-Arisen Colonic Adenoma Using a Full-Thickness Resection Device. Gastroenterology. 2014 Aug 2.

18. Kopelman Y, Siersema PD, Bapaye A, et al. Endoscopic full-thickness GI wall resection: current status. 2012;75:165-73.

19. Kantsevoy SV. Endoscopic full-thickness resection: new minimally invasive therapeutic alternative for GI-tract lesions. Gastrointest Endosc 2006;64:90-1.

20. Schmidt A, Riecken B, Damm M, et al. Endoscopic removal of over-the-scope clips using a novel cutting device: a retrospective case series. Endoscopy. 2014 Apr 25. [Epub ahead of print]

13 ABKÜRZUNGEN

AE	Adverse Event
SAE	Serious Adverse Event
CRF	Case Report Form
GCP	Good Clinical Practice
OTSC	Over The Scope Clip
FTRD	Full Thickness Resection Device

14 ANHANG

Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes

(Fassung von 1996)

Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind

angenommen durch die 18. Generalversammlung in Helsinki, Finnland im Juni 1964
und ergänzt durch die
29. Generalversammlung in Tokio, Japan im Oktober 1975
35. Generalversammlung in Venedig, Italien im Oktober 1983

und die

41. Generalversammlung in Hongkong im September 1989

Vorwort

Aufgabe des Arztes ist die Erhaltung der Gesundheit des Menschen. Der Erfüllung dieser Aufgabe dient er mit seinem Wissen und Gewissen.

Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten: „Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein“ und der internationale Codex für ärztliche Ethik legt fest: „Jegliche Handlung oder Beratung, die geeignet erscheinen, die physische und psychische Widerstandskraft eines Menschen zu schwächen, dürfen nur in seinem Interesse zur Anwendung gelangen“.

Ziel der biomedizinischen Forschung am Menschen muß es sein, diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren sowie das Verständnis für die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern.

In der medizinischen Praxis sind diagnostische, therapeutische oder prophylaktische Verfahren mit Risiken verbunden; dies gilt um so mehr für die biomedizinische Forschung am Menschen. Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich auch auf Versuche am Menschen stützen muß.

Bei der biomedizinischen Forschung am Menschen muß grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Patienten liegen, und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind.

Besondere Vorsicht muß bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen könnten. Auf das Wohl der Versuchstiere muß Rücksicht genommen werden.

Da es notwendig ist, die Ergebnisse von Laborversuchen auch auf den Menschen anzuwenden, um die wissenschaftliche Kenntnis zu fördern und der leidenden Menschheit zu helfen, hat der Weltärztebund die folgende Empfehlung als eine Leitlinie

für jeden Arzt erarbeitet, der in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig ist. Sie sollte in der Zukunft überprüft werden.

Es muß betont werden, daß diese Empfehlung nur als Leitlinie für die Ärzte auf der ganzen Welt gedacht ist; kein Arzt ist von der straf-, zivil- und berufsrechtlichen Verantwortlichkeit nach den Gesetzen seines Landes befreit.

I. Allgemeine Grundsätze

1. Biomedizinische Forschung am Menschen muß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen; sie sollte auf ausreichenden Laboratoriums- und Tierversuchen sowie einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur aufbauen.

2. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen sollte eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden; dieses sollte einem besonders berufenen, von Prüfer und Auftraggeber unabhängigen Ausschuß zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung zugeleitet werden. Voraussetzung ist, daß dieser unabhängige Ausschuß im Einklang mit den Gesetzen und Bestimmungen des Landes steht, in dem der Forschungsversuch durchgeführt wird.

3. Biomedizinische Forschung am Menschen sollte nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht eines klinisch erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets ein Arzt und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.

4. Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuchsziels in einem angemessenen Verhältnis zum Risiko für die Versuchsperson steht.

5. Jedem biomedizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere vorausgehen. Die Sorge um die Belange der Versuchsperson muß stets ausschlaggebend sein im Vergleich zu den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.

6. Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muß stets geachtet werden. Es sollte alles getan werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson zu wahren; die Wirkung auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson sollte so gering wie möglich gehalten werden.

7. Der Arzt sollte es unterlassen, bei Versuchen am Menschen tätig zu werden, wenn er nicht überzeugt ist, daß das mit dem Versuch verbundene Wagnis für vorhersagbar gehalten wird. Der Arzt sollte jeden Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, daß das Wagnis den möglichen Nutzen übersteigt.

8. Der Arzt ist bei der Veröffentlichung der Versuchsergebnisse verpflichtet, die Befunde genau wiederzugeben. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt werden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.

9. Bei jedem Versuch. am Menschen muß jede Versuchsperson ausreichend über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuches sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson sollte darauf hingewiesen werden, daß es ihr freistellt, die Teilnahme am Versuch zu verweigern und daß sie jederzeit eine einmal gegebene Zustimmung widerrufen kann. Nach dieser Aufklärung sollte der Arzt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson einholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden.

10. Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Zustimmung zu einem Versuch möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall sollte die Einwilligung durch einen Arzt eingeholt werden, der mit dem Versuch nicht befaßt ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.

11. Ist die Versuchsperson nicht voll geschäftsfähig, sollte die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlichen Vertreter entsprechend nationalem Recht eingeholt werden. Die Einwilligung des mit der Verantwortung betrauten Verwandten*) ersetzt die der Versuchsperson, wenn diese infolge körperlicher oder geistiger Behinderung nicht wirksam zustimmen kann oder minderjährig ist. Wenn das minderjährige Kind fähig ist, seine Zustimmung zu erteilen, so muß neben der Zustimmung des Personensorge-berechtigten auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.

12. Das Versuchsprotokoll sollte stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, daß die Grundsätze dieser Deklaration eingehalten sind.

*) Darunter ist nach deutschem Recht der „Personensorgeberechtigte" zu verstehen.

II. Medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung (Klinische Versuche)

1. Bei der Behandlung eines Kranken muß der Arzt die Freiheit haben, neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach seinem Urteil die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern.

2. Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bisher bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.

3. Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten - einschließlich derer einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe - die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten.

4. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Arzt und Patient beeinträchtigen.

5. Wenn der Arzt es für unentbehrlich hält, auf die Einwilligung nach Aufklärung zu verzichten, sollten die besonderen Gründe für dieses Vorgehen in dem für dem unabhängigen Ausschuß bestimmten Versuchsprotokoll niedergelegt werden.

6. Der Arzt kann medizinische Forschung mit dem Ziel der Gewinnung neuer wissenschaftlichen Erkennt-nisse mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, las diese medizinische Forschung durch ihren möglichen diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Patienten gerechtfertigt ist.

III: Nicht therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen

1. In der rein wissenschaftlichen Anwendung der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben und die Gesundheit der Person zu schützen, an welcher biomedizinische Forschung durchgeführt wird

2. Die Versuchspersonen sollten Freiwillige sein, entweder gesunde Personen oder Patienten, für die die Versuchsabsicht nicht mit ihrer Krankheit in Zusammenhang steht.

3. Der ärztliche Forscher oder das Forschungsteam sollten den Versuch abbrechen. wenn dies nach seinem oder ihrem Urteil im Falle der Fortführung dem Menschen schaden könnte.

4. Bei Versuchen am Menschen sollte das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals Vorrang vor den Erwägungen haben, die das Wohlbefinden der Versuchsperson betreffen.

(BAnz Nr. 243a vom 29. 12. 1989 und BPI - Übersetzung des geänderten 2. Absatzes von Kapitel 1. "Allgemeine Grundsätze") Pharm. Ind. 52, Nr. 12 (1990)