

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

# **Wie gelingt der Aufbau nationaler Kohortenstudien in Deutschland – eine Analyse der NAPKON- Studieninitiierung im Hinblick auf Ethikprozesse und Zentrenanbindung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Katharina Tilch  
aus Freiburg im Breisgau

promoviert am 07. November 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. J. Vehreschild
2. Gutachter: Professor Dr. rer. biol. hum. R. Bender

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Einarbeitung in das NAPKON-Projekt sowie seine Hintergründe und Management wurde mir durch Dr. med. Sina Hopff, Dr. Ramsia Geisler und Marlene Nunnendorf ermöglicht. Informationen zum Aufbau der Sektorenübergreifenden Plattform wurden mir von Melanie Stecher und Dr. Margarete Scherer, zum Aufbau der Hochauflösenden Plattform von Christina Pley zur Verfügung gestellt. Dr. Bettina Lorenz-Depiereux und Monika Kraus standen mir in Bezug auf die Ethikvoten und deren Auswertung erläuternd und beratend zur Seite. Katharina Appel bereitete die Daten zur Rekrutierung und zu den Sonder-Einwilligungen auf.

Durch Zugang zu postalisch empfangenen Ethikvoten, relevanten Ordnern in der NAPKON-Cloud sowie EthikPool-Accounts der Universität Frankfurt und der Landesärztekammer Hessen habe ich Einsicht in die Ethikvoten gewonnen, die Daten aufbereitet und das Konzept zur Auswertung erstellt. Nach der Einholung der Erlaubnis der Plattform-Koordinatoren, habe ich den Kontakt zur NAPKON Treuhandstelle aufgenommen und die Aktivierungsdaten der einzelnen Studienzentren abgefragt. Auf demselben Weg habe ich eine pseudonymisierte Datei der Einwilligungsdaten erhalten. Die Daten zu Inzidenz und Hospitalisierungsinzidenz habe ich der Website des Robert-Koch-Instituts entnommen.

Die Datensammlung, Auswertung und Veranschaulichung in Diagrammen wurden von mir mit Excel durchgeführt. Dr. med. Sina Hopff wertete einzelne Ergebnisse mit R Studio aus. Der Großteil des Manuskripts wurde von mir verfasst, insbesondere die Unterpunkte Materialien und Methoden, Ergebnisse und Diskussion.

Die erste Version des Manuskripts wurde gemeinsam mit Dr. med. Sina Hopff und Prof. J. Janne Vehreschild überarbeitet. Anschließend erfolgte die Zirkulation an die Ko-Autor:innen für deren Review und Verbesserungsvorschläge, die wiederum von mir eingearbeitet wurden. Die Einreichung des Artikels bis zum Peer-Review-Verfahren wurde durch mich veranlasst und das Peer-Review-Verfahren anschließend in Zusammenarbeit mit Dr. med. Sina Hopff durchlaufen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Berlin, den 03.05.2025

Unterschrift: .....

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertationsschrift unterstützt haben.

Mein Dank gebührt zuerst meiner Betreuerin Dr. med. Sina-Marie Hopff, die mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist. Ich bedanke mich für die hilfreichen Anregungen, spannende Diskussionen und unglaublichen Arbeitseifer. Ohne die konstruktive Kritik sowie die Motivationsschübe wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J. Janne Vehreschild, herzlich für die angenehme und unkomplizierte Betreuung meiner Promotionsarbeit sowie die wertvolle fachliche Unterstützung, die maßgeblich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe Kohorten in der Infektionsforschung für die freundliche Aufnahme und wertvolle Unterstützung bedanken sowie bei Dr. Bettina Lorenz-Depiereux und Dr. Monika Kraus für die ausführliche Beratung hinsichtlich der Ethikprozesse in Deutschland.

Ein besonderer Dank gilt Levin Schmidt, Beate Tilch, Jule Stockmann und Alexander Bauer, die mich mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft unterstützt haben und mir immer wieder neue Motivation geschenkt haben. Ich bedanke mich für die interessanten Diskussionen, das Korrekturlesen, die Verständlichkeitsprüfung und den liebevollen Zuspruch.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. SARS-CoV-2-Pandemie	10
2.2. Pandemic preparedness	12
2.3. Forschungs- und Studienlandschaft in Deutschland	14
2.4. Das nationale Pandemie Kohorten Netz	15
2.5. Multizentrische Kohortenstudien	17
2.6. Berufsrechtliche und berufsethische Beratung	18
2.7. Ethikkommissionen	19
2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>24</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>40</b>
4.1. Ethikprozess	40
4.1.1. Koordiniertes Verfahren	43
4.1.2. Zustimmung zum Erstvotum und digitale Einreichung	44
4.1.3. Inhalt der ethischen Beratungen	44
4.1.4. Antragsdokumente	47
4.2. Aktivierung der Studienzentren	48
4.3. Rekrutierung	48
4.4. Zusatz-Einwilligungen	49
4.5. Limitationen	50
4.6. Ausblick	51

<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>59</b>
6.1.	Abbildungsverzeichnis	59
6.2.	Tabellenverzeichnis	59
<b>7.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AKEK	Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen
AMG	Arzneimittelgesetz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BLÄK	Bayerische Landesärztekammer
COVID-19	coronavirus infectious disease 19
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EU	Europäische Union
eTIC	electronic Tool for informed consent documents
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
HAP	Hochauflösende Plattform
KW	Kalenderwoche
LÄK	Landesärztekammer
MPG	Medizinproduktegesetz
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
NAPKON	Nationales Pandemie Kohorten Netz
NUM	Netzwerk Universitätsmedizin
POP	Populationsbasierte Plattform
PROMs	Patient Reported Outcome Measures
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SÜP	Sektorenübergreifende Plattform
WHO	Weltgesundheitsorganisation
VOC	besorgniserregende Variante



# 1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Aufbau- und Initiierungsprozess des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON) untersucht und hinsichtlich des Ethikprozesses und weiterer organisatorischer Aspekte ausgewertet. NAPKON wurde 2020 als größte deutsche multizentrische Kohortenstudie zu COVID-19 initiiert, mit dem Ziel, harmonisiert klinische Daten von COVID-19-Erkrankten zu erheben sowie Bioproben zu sammeln.

Im untersuchten Zeitraum vom 23. September 2020 bis zum 31. Dezember 2021 wurden in den betrachteten Kohorten sektorenübergreifende Plattform (SÜP) und hochauflösende Plattform (HAP) 59 Universitätskliniken, Krankenhäuser und Praxen als Studienzentren angeschlossen. Es wurden 121 Ethikanträge gestellt, wobei ein Großteil der Anträge (85%) direkt eine positive Bewertung erhielt und alle anderen nach Überarbeitung und Wiedervorlage als positiv beschieden wurden. Die mediane Zeit bis zu einem positiven Ergebnis der ethischen Beratung betrug weniger als zwei Wochen mit einer kürzesten Bearbeitungsdauer von 1 Tag und einer längsten Zeitspanne von 242 Tagen.

Die Möglichkeit zur digitalen Antragstellung bedeutete eine signifikante Zeitersparnis mit einer Differenz bis zur ersten Rückmeldung der Ethikkommission von 4,5 Tagen. Ethikkommissionen der Landesärztekammern (LÄK) schlossen sich häufiger der Einschätzung der erstvotierenden Kommission an als die Ethikkommissionen an Universitätskliniken. Dieses Verfahren ermöglichte eine Verkürzung der Ethikantragszeit um sechs (Ethikkommission von Universitätskliniken) bzw. drei (Ethikkommission von LÄK) Tage. Für alle berücksichtigten Ethikvoten wurden 353 Anmerkungen gezählt. Enthielt ein Votum keine Anmerkungen war die Zeit bis zum abschließenden Ergebnis signifikant kürzer als bei mindestens einer Anmerkung. Größtenteils handelte es sich um inhaltliche und formale Anmerkungen, diese betrafen hauptsächlich die Patient:innen-Informationsdokumente. Die inhaltlichen Anmerkungen behandelten überwiegend die Themen Patient:inneninformation und -einwilligung und Bioprobensammlung.

Die Zeit von der Ethikantragstellung bis zum Einschluss der ersten Patient:innen an einem Studienzentrum hing zusätzlich von weiteren organisatorischen Voraussetzungen ab, sodass diese im Median 54 Tage betrug. Die einzelnen Studienzentren zeigten eine sehr heterogene Verteilung bei der Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmenden: Wenige Zentren leisteten einen Großteil der Rekrutierung. Zudem fanden wir einen Abwärtstrend der Rekrutierungen im Laufe der Pandemie und eine Korrelation zur vorherrschenden Hospitalisierungsinzidenz. Die NAPKON-Patient:innen stimmten neben der Studienteilnahme freiwillig auch weiteren Einwilligungsoptionen zu, wobei 87% in das Teilen ihrer Daten in nicht-EU-Länder und 89% dem Teilen ihrer Daten zur Kooperation mit der Industrie zustimmten (Option nur für HAP-Teilnehmende verfügbar).

Die Analyse der NAPKON Studieninitiierung zeigt, dass ein rascher Studienaufbau in Deutschland möglich ist, eine Harmonisierung der Ethikprozesse und effektive Koordination in den Studienzentren aber Ressourcen und Zeit sparen könnten.

## **2. Einleitung**

### **2.1. SARS-CoV-2-Pandemie**

Das severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) hat als drittes Beta-Coronavirus in diesem Jahrhundert eine Übertragung aus dem Tierreich vollzogen und ein Ausbruchsgeschehen in der Menschheit herbeigeführt.<sup>1</sup> Im Dezember 2019 wurde dadurch in China eine Epidemie ausgelöst, die sich bis März 2020 zu einer Pandemie entwickelte.<sup>2</sup> Die durch dieses Virus verursachte Erkrankung wird coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) genannt und hatte in den folgenden Jahren massive Auswirkungen auf das Weltgeschehen.<sup>3</sup>

COVID-19 verläuft beim überwiegenden Teil der Infizierten mild, wobei die Krankheitsschwere im Pandemieverlauf durch unterschiedliche SARS-CoV2-Varianten beeinflusst wurde.<sup>4</sup> Zu Beginn der Pandemie waren die häufigsten Symptome Fieber, Husten, Dyspnoe und seltener gastrointestinale Beschwerden. Nur bei einem kleinen Teil der Erkrankten kam es zu einem schweren Verlauf mit Hypoxie und der Notwendigkeit maschineller Beatmung.<sup>5</sup> Die klinische Manifestation von COVID-19 änderte sich im Verlauf, so dass 2021 Rhinorrhö, Kopfschmerzen, Niesen und Halsschmerzen die häufigsten Beschwerden ausmachten.<sup>6</sup>

Die mutierten Varianten des SARS-CoV-2 machten eine Veränderung der Strategien in Bezug auf Diagnostik, Klinik, Therapie und Prävention der Erkrankung notwendig. Ab Pandemiebeginn wurden diese Varianten von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und weiteren Partnern beobachtet und als besorgniserregende Varianten (VOC) eingestuft, wenn sie unter anderem die epidemiologischen oder klinischen Eigenschaften des Virus oder die Effektivität von Gegenmaßnahmen negativ beeinflussten. Im betrachteten Zeitraum vom 23. September 2020 bis zum 31. Dezember 2021 waren die in Deutschland vorherrschenden VOC in chronologischer Reihenfolge des ersten Nachweises: Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omikron.<sup>7</sup> Der Trend der viralen Evolution führte dazu, dass im Dezember 2022 die einzige VOC die Omikron-Variante war, die im Vergleich zur Alpha-Variante eine erhöhte Übertragungsrate und reduzierte Impf-Effektivität aufwies.<sup>8</sup> Im Vergleich zur Delta-Variante konnte eine verringerte Dauer akuter Symptome und eine reduzierte Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden.<sup>6</sup>

Die langfristigen Folgen einer COVID-19-Erkrankung auf die Gesundheit haben sich erst im Verlauf gezeigt. Wie bei vielen anderen Virus-Erkrankungen kann es nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu einem post-viralen Syndrom kommen, genannt Long-Covid. Charakterisierende Symptome sind unter anderem Fatigue, Dyspnoe, Brain fog, Palpitationen und Gedächtnisstörungen. Die Angaben zur Prävalenz von Long-Covid variieren stark – Gründe

dafür sind uneinheitliche Definitionen, Follow-up-Zeiten und heterogene Populationen – und bewegen sich zwischen 9% und 63%.<sup>9</sup>

Laut Angaben der WHO wurden weltweit mehr als 6,9 Millionen Tote im Zusammenhang mit COVID-19 verzeichnet.<sup>10</sup> In Deutschland beläuft sich die Zahl der in Verbindung mit COVID-19 Verstorbenen während der Pandemiejahre 2020, 2021 und 2022 auf 161.500.<sup>11</sup>

Durch internationale Zusammenarbeit der Forschungsgemeinschaft, Vorarbeit zu anderen SARS-Coronaviren und Beschleunigung der Zulassungsverfahren gelang es, innerhalb von weniger als einem Jahr die ersten COVID-19-Impfstoffe zu entwickeln. Bis Ende 2022 hat die WHO den notfallmäßigen Einsatz von insgesamt zehn Impfstoffen empfohlen und mit der COVAX-Initiative ein Programm ins Leben gerufen, das eine gerechte globale Verteilung der Impfstoffe gewährleisten sollte.<sup>12-14</sup> In Deutschland konnte im Herbst 2021 der gesamten Bevölkerung eine Impfung angeboten werden und dadurch insbesondere Sterbefälle in der Gruppe der über 60-Jährigen verhindert werden.<sup>15</sup>

Die Auswirkungen der Pandemie erstreckten sich weit über den Gesundheits-Sektor hinaus in wirtschaftliche, soziale und politische Bereiche des Weltgeschehens. Die weltweite Armut hat 2020 das erste Mal seit einer Generation wieder zugenommen, mit unverhältnismäßigen Unterschieden der Einkommensverluste ärmerer Bevölkerungsgruppen, die die Ungleichheit zwischen und innerhalb von Staaten dramatisch verschärften.<sup>16</sup>

Auch im sozialen Bereich und in der Einstellung zur Gesellschaft zeigen sich Unterschiede innerhalb der Bevölkerungsgruppen. In Deutschland ist über die Pandemiejahre der empfundene soziale Zusammenhalt geschrumpft, wobei dieses Phänomen bei Frauen, Menschen mit geringer formaler Bildung, Allein-Erziehenden und Menschen mit Migrationshintergrund deutlicher ausgeprägt ist.<sup>17</sup>

Politische Entscheidungsträger haben auf die umfassenden Herausforderungen der pandemischen Lage mit einer Rückbesinnung des Staates auf seine Rolle als Beschützer der Gesellschaft vor äußeren Bedrohungen reagiert: Die Sicherstellung der Versorgung der eigenen Bevölkerung wurde priorisiert.<sup>18</sup> Supranationale Strukturen wie die Europäische Union (EU) konnten sich trotz großer Spannungen im Verlauf der Pandemie auf Strategien zur Bekämpfung des Virus und zur Entlastung der Bevölkerung einigen.<sup>19</sup>

Der Übergang von COVID-19 als eine Pandemie zu einem etablierten und weiter bestehenden Gesundheitsproblem wurde durch die WHO am 5. Mai 2023 bekanntgegeben.<sup>20</sup> In Deutschland sind bereits zum 07. April 2023 die letzten noch verbliebenen Maßnahmen zum Schutz vor COVID-19 weggefallen, nachdem die flache Infektionswelle im Winter 2022/2023 den Übergang zu einem endemischen Geschehen ankündigte.<sup>21,22</sup>

Dass es möglich war, in kurzer Zeit solch umfassendes Wissen über diesen neuartigen Erreger zu gewinnen, lag maßgeblich an seiner umgehenden Erforschung durch die internationale Wissenschaftsgemeinschaft. Zu Beginn des Ausbruchs beruhte diese Forschung

hauptsächlich auf bestehenden Strukturen. Mit der sich anbahnenden Gesundheitskrise wuchs auch die Erkenntnis über die Notwendigkeit von zielgerichteter Forschung und deren Förderung. Politische und finanzielle Unterstützung war notwendig, um Forschung effektiv zu gestalten und Ressourcen und Expertise sinnvoll einzusetzen. Das US-amerikanische National Institute of Health gibt an, beinahe 4,9 Mrd. US-Dollar an Finanzierung für COVID-19-bezogene Forschungsprojekte erhalten zu haben.<sup>23</sup> In Deutschland hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im März 2020 bekanntgegeben, bis zu 1,1 Mrd. Euro in verschiedene Projekte zur Impfstoff- und Medikamentenentwicklung zu investieren, sowie für den Aufbau eines universitären Forschungsnetzwerks im Kampf gegen COVID-19.<sup>24</sup>

## 2.2. Pandemic preparedness

Der allgemeine Zyklus von Krisenplanung und Krisenmanagement sieht den Zeitraum nach der Bewältigung einer Krise und deren Evaluation zur Vorbereitung auf den nächsten Krisenfall vor (s. Abb. 1). Im Fall von Pandemien entspricht das dem interpandemischen Zeitraum, welcher in Deutschland nach Bewältigung der Influenzapandemie 2009 und vor der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 ungefähr elf Jahre lang andauerte. In dieser Zeit war es Aufgabe des Robert Koch Instituts (RKI) als zentrale Einrichtung zur Krankheitsüberwachung und -prävention, Rahmenkonzepte zu entwickeln, um im Ausbruchsfall Übertragungen zu verlangsamen und die Bevölkerung vor Erkrankung und Tod zu schützen.<sup>25,26</sup>

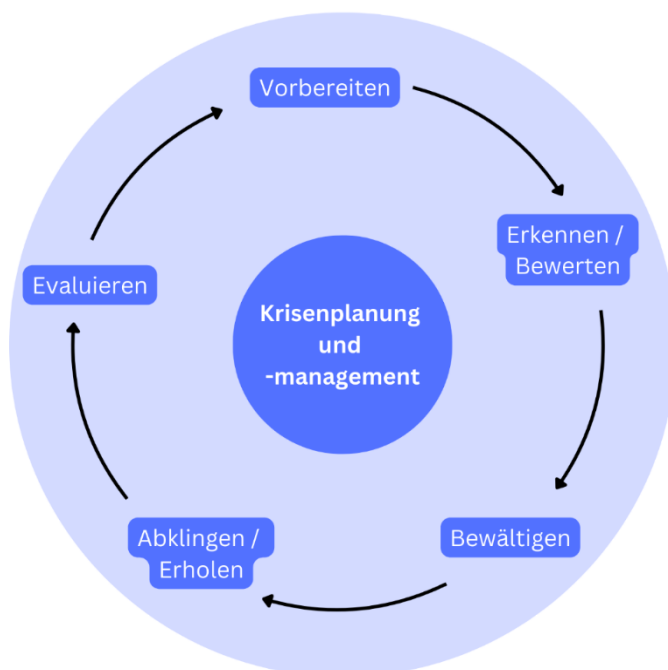


Abbildung 1: nach „Allgemeiner Zyklus von Krisenplanung und Krisenmanagement“<sup>25</sup>

Das RKI hatte 2005 erstmalig einen nationalen Pandemieplan vorgelegt, welcher mit der Influenza-Pandemie vier Jahre später seine erste Bewährungsprobe durchlief.<sup>27</sup> Eine umfassende Überarbeitung wurde 2017 erstellt, in welcher Lehren aus der Influenza-Pandemie gezogen wurden. Dabei wurde insbesondere auf eine Entkoppelung von der internationalen Phaseneinteilung der Pandemie sowie auf länderspezifische Flexibilität bei der Einführung von Maßnahmen Wertgelegt.<sup>28</sup> Der Nationale Pandemie Plan von 2017 führte als Maßnahmen zur Vorbereitung auf den Pandemiefall bzw. Pandemic Preparedness unter anderem die Punkte „Erstellen von Pandemieplänen in allen Ebenen“, „Einkauf von Materialien“ und „Etablieren von Diagnostik“ auf (s. Tab. 1).<sup>27</sup> Da in den letzten 150 Jahren Pandemien vor allem durch respiratorische Erreger ausgelöst wurden, lag der Fokus der Planung vornehmlich in Maßnahmen zu Ausbrüchen von Atemwegserkrankungen. Der Nationale Pandemie Plan 2017 war explizit auf die Ausbreitung eines neuartigen Influenza-Virus ausgerichtet, die Notwendigkeit von grundlegender Forschung zu einem möglicherweise unbekannten Erreger wurde nicht gesehen.

Tabelle 1: nach „Nationaler Pandemieplan 2017 – Maßnahmen im interpandemischen Zeitraum“<sup>27</sup>

Epidemiologische Situation	Ziele	Beispiele Maßnahmen
Interpandemischer Zeitraum	Planung / Preparedness	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstellung von Pandemieplänen in allen Ebenen (Krankenhäuser, kritische Infrastrukturen usw.)</li> <li>• ggf. Reservierung, Einkauf, Lagerung von Medikamenten, Impfstoffen, Materialien</li> <li>• Diagnostik etablieren</li> <li>• Kommunikationsstränge etablieren</li> <li>• Kostentragung regeln</li> <li>• Verantwortlichkeiten festlegen</li> </ul>
	Risikobewertung / frühe Erkennung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance (Mensch / Tier)</li> <li>• Bewusste Überwachung kritischer Virus-Subtypen (H7N9 usw.)</li> <li>• Risikoanalyse</li> </ul>
	Sensibilisierung der Bevölkerung / Einbeziehung wichtiger Akteure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Impfbereitschaft</li> <li>• Verbesserung der Impfraten für saisonale Grippe, insbesondere bei Risikogruppen</li> <li>• Verbesserung der Kenntnisse über persönlichen Hygiene</li> <li>• Erarbeitung und Ausgabe von Materialien zur Information und zur Vermittlung von Grundwissen für Akteure, Risikogruppen und Bevölkerung</li> <li>• frühzeitige Einbeziehung der Presse und Medien</li> </ul>

Die Plattform Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID), deren offizieller Host die

Bundesrepublik 2010 wurde, konnte zu Beginn der COVID-19-Pandemie genutzt werden, um genomische Daten zu SARS-CoV-2 international zu teilen. Eine nationale genomische Surveillance von SARS-CoV-2 wurde in Deutschland im Jahr 2021 als Antwort auf die Pandemie etabliert und blieb in seiner Leistung hinter Ländern wie Dänemark und Großbritannien zurück, welche traditionell einen hohen Standard in epidemiologischer Forschung aufweisen.<sup>29</sup>

### **2.3. Forschungs- und Studienlandschaft in Deutschland**

Die Forschungslandschaft in Deutschland ist breit aufgestellt und beruht auf einer Vielzahl unterschiedlicher Institutionen. Dazu zählen die Universitäten und Hochschulen, öffentliche und private Forschungsinstitute sowie die Wissenschaftsgesellschaften, wie beispielsweise die Max-Planck-Gesellschaft.<sup>30</sup> Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fungiert dabei als die Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft in Deutschland. Sie finanziert Projekte, führt Verfahren zu Forschungsanträgen durch, gestaltet Standards der wissenschaftlichen Forschung mit und berät Einrichtungen zu wissenschaftlichen und wissenschaftspolitischen Fragen. Die DFG trägt somit einen wesentlichen Anteil zur Gestaltung des deutschen Wissenschaftssystems bei. Als privatrechtlicher Verein wird die DFG hauptsächlich von Bund und Ländern finanziert, ihre Mitglieder sind die universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen, wissenschaftliche Verbände und Akademien der Wissenschaften.<sup>31</sup>

In den Akademien der Wissenschaften arbeiten Wissenschaftler:innen unterschiedlicher Fachdisziplinen zusammen und fördern so den interdisziplinären Austausch. Dabei ist die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina die weltweit älteste ununterbrochen existierende naturwissenschaftlich-medizinische Wissensakademie der Welt. Im Zuge der SARS-CoV-2-Pandemie ist sie in ihrer beratenden Funktion für die Politik ins Bewusstsein der breiten Öffentlichkeit gelangt.<sup>32</sup>

Das durch das BMBF geförderte Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) wurde 2020 als eine Forschungsplattform eingerichtet, in der zum ersten Mal alle deutschen Standorte der Universitätsmedizin miteinander kooperierten. Ziel war die erfolgreiche Koordination der klinischen Forschung an COVID-19 und die Unterstützung der Pandemiebekämpfung. Stand April 2024 hat das NUM 38 Verbundprojekte unter der Prämisse „Kooperation statt Wettbewerb“ hervorgebracht, von denen sich sieben zu dauerhaften Forschungsinfrastrukturen weiterentwickelt haben. Mit seinem Bestand über die SARS-CoV-2-Pandemie hinaus in eine zweite Förderperiode bis Juni 2025 plant das NUM seine Infrastruktur auch für die Erforschung von Erkrankungen neben COVID-19 zu nutzen.<sup>33</sup>

## 2.4. Das nationale Pandemie Kohorten Netz

Aus dem NUM entstanden eine Vielzahl an Projekten zur Erforschung des neuartigen Virus und der auslösenden Erkrankung.<sup>34</sup> Das größte dieser Projekte in der ersten Förderphase war das Nationale Pandemie Kohorten Netz. Die Zielsetzung war es, die umfassendste deutsche Kohorte an SARS-CoV-2-Infizierten zu etablieren und das unter Einbezug aller Universitätskliniken und weiterer nicht-universitärer Standorte. Dabei sollten bereits existierende Strukturen wenn möglich genutzt werden, um einen raschen Aufbau des Kohorten-Netzes zu realisieren. Ziel von NAPKON war der Aufbau eines Netzwerks, das sowohl in der akuten Lage als auch auf lange Sicht und im Falle weiterer Pandemien als zuverlässiges Forschungsdesign dienen kann.

NAPKON rekrutierte Patient:innen in drei sich ergänzenden Plattformen, die sich in ihren Einschlusskriterien, ihrem Studienprogramm und möglichen Zusatzuntersuchungen unterschieden (s. Abb. 2). Die Sektorenübergreifende Plattform (SÜP) erhob Daten von Patient:innen und Kontrollen aus allen Ebenen der Gesundheitsversorgung, von Universitätskliniken bis zu studien erfahrenen niedergelassenen Praxen (s. Abb. 3). Das Studienprotokoll sah die Erhebung eines Basis-Datensatzes, einer Basis-Bioprobensammlung und Patient:innen-Befragungen / Patient Reported Outcome Measures (PROMs) vor. Es handelte sich um eine minimal-invasive prospektive Daten- und Bioprobenerhebung, mit einer Follow-up-Zeit von einem Jahr. Ziel war es, eine harmonisierte Datengrundlage zu schaffen, um Daten von SARS-CoV-2-Infizierten aller Schweregrade zu erfassen. Die erhobenen Daten und gesammelten Bioproben können von Wissenschaftler:innen aus der gesamten Welt beantragt und zur Beantwortung von Forschungsfragen analysiert werden. Durch ein integriertes Pädiatrie-Modul war es möglich, auch minderjährige Patient:innen und Kontrollen in die Studie einzuschließen.

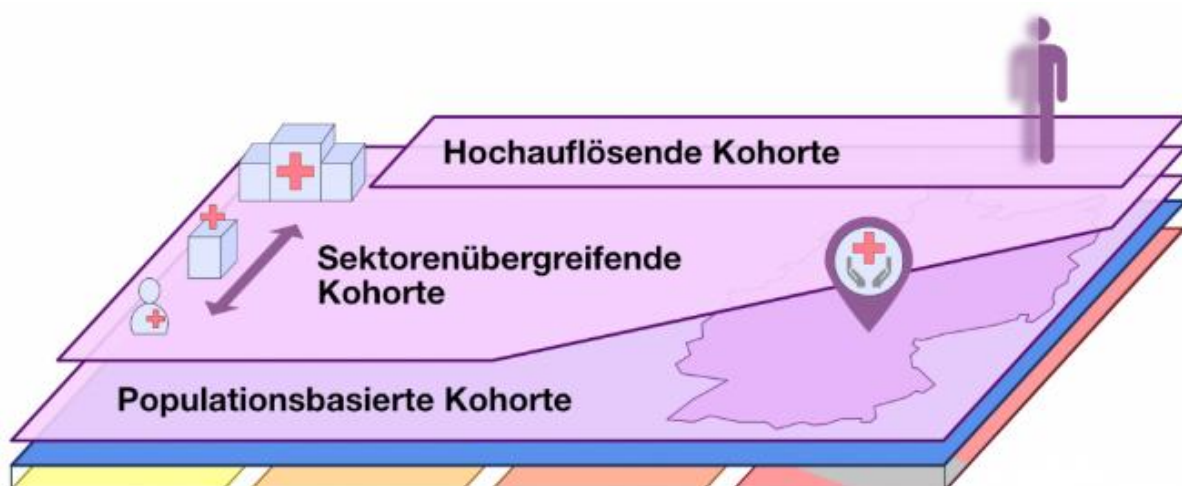


Abbildung 2: Kohorten in NAPKON<sup>35</sup>



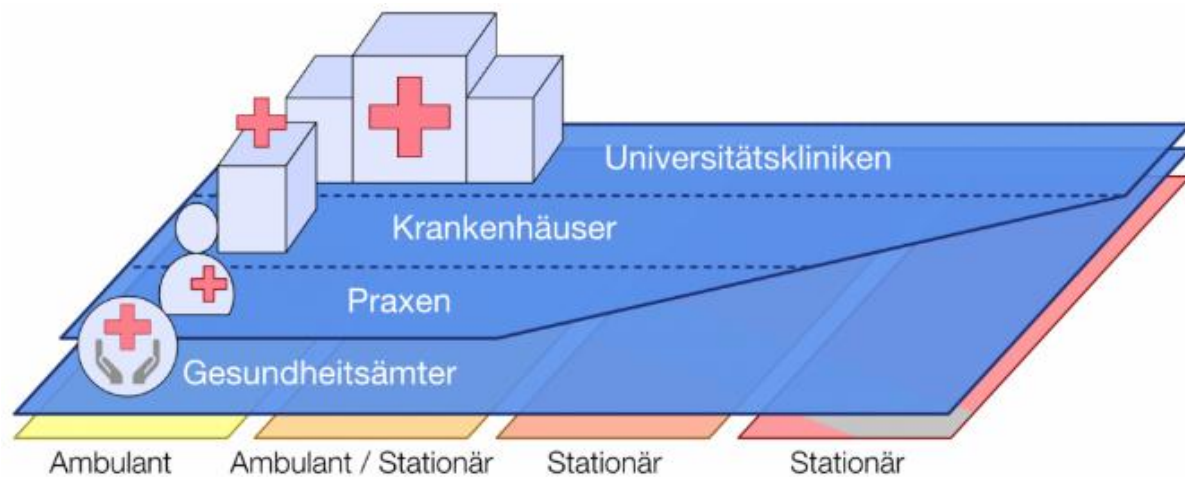


Abbildung 3: Versorgungsebene<sup>36</sup>

Die Hochauflösende Plattform (HAP) legte den Fokus auf hospitalisierte COVID-19-Patient:innen, insbesondere auf schwer Erkrankte. In dieser Plattform fand eine umfassendere und multidisziplinäre Datenerhebung statt mit einer Follow-up-Zeit von drei Jahren. Die Datensammlung wurde um weitere klinische Untersuchungen und standardisierte Bildgebung ergänzt, die Bioprobensammlung intensiviert und erweitert. Ausgehend vom Pa-COVID-Projekt<sup>37</sup> wurde die HAP aufgebaut und zehn Universitätskliniken mit entsprechender Ausstattung und Expertise ausgewählt, um die Patient:innen zu rekrutieren.

Die Populationsbasierte Plattform (POP) hatte zum Ziel, die langfristigen Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion in der erwachsenen Bevölkerung zu untersuchen. Drei Studienzentren an Universitätskliniken kooperierten für die Rekrutierung mit den lokalen Gesundheitsämtern, welche die Daten aller Infizierten in Ihrer Region registrierten. Um möglichst repräsentative Bevölkerungsgruppen zu rekrutieren, wurden die Standorte so gewählt, dass sie sich in geographisch und demographisch diversen Regionen befanden. Nach Kontaktierung durch das Gesundheitsamt und Einwilligung seitens der Patient:innen wurden zunächst telefonische Daten erhoben. Die Basis-Untersuchung sowie jährliche Follow-up-Termine fanden im Studienzentrum statt und umfassten die klinische Untersuchung, Funktionstestung, Bioprobensammlung und Patient:innen-Befragung / PROMS mit einer Follow-up-Zeit von drei Jahren.<sup>38</sup>

In ihrer Übersichtsarbeit beschreiben Schons et al. das Studiendesign von NAPKON im Detail, sowie das Potential dieser Kohorte für die deutsche und internationale COVID-19-Forschung. Das Netzwerk wurde im Juli 2020 initiiert und begann im November 2020 damit, Patient:innen in die Studie einzuschließen.<sup>38</sup> Die Rekrutierung von COVID-19-Patient:innen und Kontrollgruppen in diesen drei Plattformen endete am 31.12.2023.<sup>39</sup> Die Zahl der erfolgreichen Rekrutierungen beträgt für die HAP 713 (Rekrutierungsende am 31.03.2023) für die POP 3.633 (Rekrutierungsende am 29.05.2023) und für die SÜP 2.753 (Rekrutierungsende am 31.07.2023). Da NAPKON sich zum Ziel gesetzt hatte, die umfassendste COVID-19-Kohorte

in Deutschland aufzubauen und als Muster-Netzwerk für zukünftige Pandemien zu bestehen, lohnt es sich, diesen Aufbauprozess zu analysieren und zu evaluieren.

## 2.5. Multizentrische Kohortenstudien

Die Epidemiologie als Fachdisziplin beschäftigt sich nach unserem heutigen Verständnis nicht nur mit Infektionserkrankungen, sondern mit den Verteilungen und Determinanten gesundheitsbezogener Zustände und Ereignisse in menschlichen Populationen im Allgemeinen. Durch den Ausbruch des SARS-CoV-2 wurde die Epidemiologie auf ihre ursprüngliche Definition zurückgeworfen: die Lehre von Erkrankungen, die eine Bevölkerung befallen.<sup>40</sup> Im Folgenden wird der Studientyp der „multizentrischen Kohortenstudie“ charakterisiert und seine Relevanz für die Pandemieforschung herausgestellt. Unter den möglichen Forschungsdesigns der (klinischen) epidemiologischen Forschung gehören Kohortenstudien zu den nicht-interventionellen Forschungstypen (s. Abb. 4).<sup>41</sup>

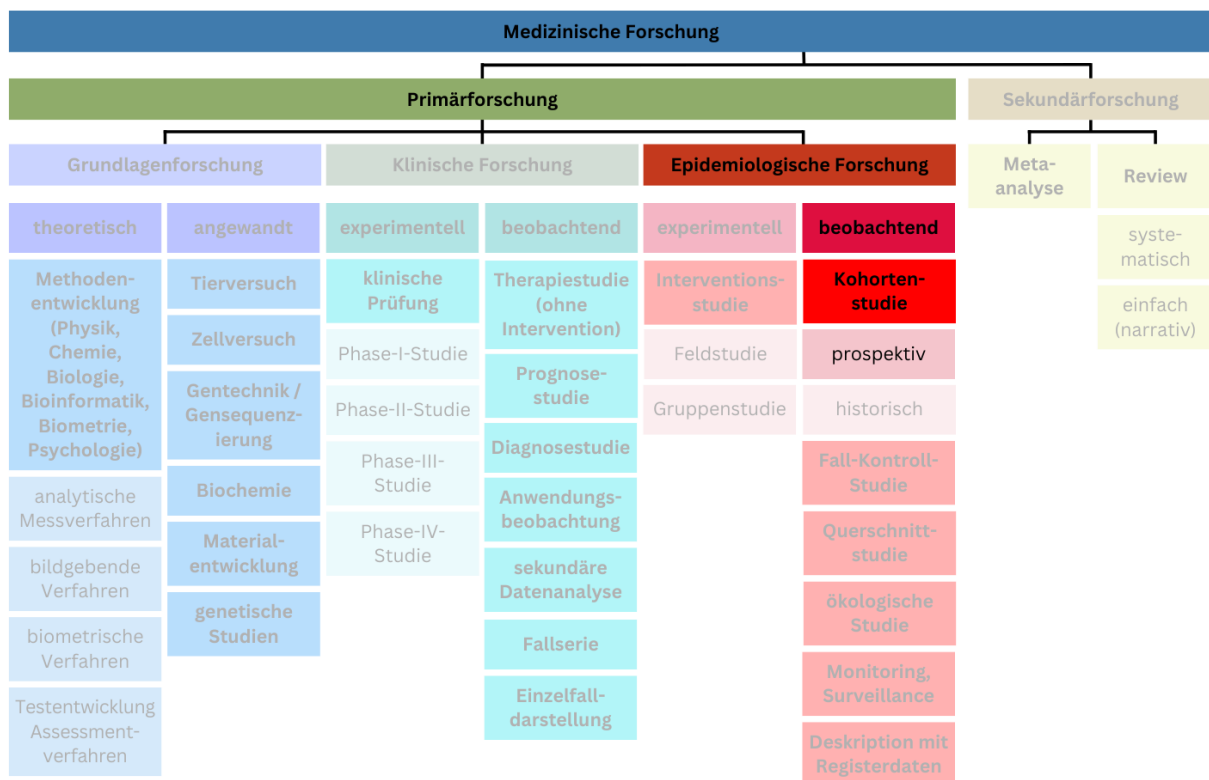


Abbildung 4: nach „Studientypen in der medizinischen Forschung“<sup>41</sup>

Kohortenstudien bieten als longitudinale Beobachtungsstudien die Möglichkeit, das Vorschreiten und den natürlichen Verlauf einer Erkrankung zu evaluieren. Eine Kohorte – eine Gruppe von Individuen – teilt im Regelfall eine gemeinsame Exposition gegenüber einem gesundheitlichen Faktor. Das Auftreten von definierten Ereignissen wird zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und die Ergebnisse häufig mit denen einer Kontroll-Kohorte verglichen.<sup>40</sup> Diese Art von Forschungsvorhaben eignet sich besonders, um multiple Endpunkte zu untersuchen sowie für die Untersuchung von Kofaktoren, die sich über die Zeit verändern. Die Inzidenz und das relative Risiko lassen sich durch diesen Studientyp ermitteln. Dabei können

Kohortenstudien sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführt werden. In prospektiven Kohortenstudien werden die Gruppen in die Zukunft gerichtet untersucht, also vor dem Eintreten eines Ereignisses. Dadurch lässt sich eine repräsentative Kohorte zusammenstellen und eine Erfassung der Ereignisse gewährleisten. Dies bietet den Vorteil, dass die Studie weniger anfällig für Selektionsbias, Recall-Bias und Confounder ist.<sup>41</sup>

Das entscheidende Merkmal für die Kohorte – die Exposition – bleibt dabei auf eine Variable begrenzt. Kohortenstudien sind für seltene Expositionen zwar geeignet, wenn die untersuchte Gruppe exponiert ist, aber bei seltenen Ereignissen kommt das Studiendesign an seine Grenzen. Außerdem werden für Kohortenstudien im Allgemeinen große Gruppen benötigt, was häufig zu einer erschwerten Realisierbarkeit der Studie führt, sowohl was finanzielle und organisatorische Ressourcen als auch die Geschwindigkeit der Datenerhebung angeht. Bei in der Tendenz sinkenden Einwilligungsraten müssen für eine ausreichende Rekrutierung immer mehr potentielle Teilnehmende angefragt werden.<sup>42</sup> Des Weiteren ergibt sich das Problem der loss to follow-up Daten, die einerseits eine mögliche Verzerrung der Auswertung verursachen und andererseits die Power der Studie reduzieren.<sup>40,43</sup>

Um bei ubiquitär vorhandenen Expositionen die benötigte Gruppengröße sowie eine heterogene und somit repräsentative Studienpopulation zu generieren, empfiehlt es sich, den Aufbau der Kohortenstudie nicht auf einen einzelnen Rekrutierungsstandort zu limitieren. Gerade im pandemischen Kontext spielt auch der zeitliche Faktor eine relevante Rolle, um die angestrebte Kohortengröße zu erreichen. Dies kann am effizientesten mit einem multizentrischen Studiendesign gelingen und gleichzeitig Ergebnisse mit besserer Generalisierbarkeit liefern.<sup>43</sup>

Wie Das et al. zusammenfassen, kann eine multizentrische Studie vereinfacht, als mehrere monozentrische Studien beschrieben werden, die mit demselben Studienprotokoll, denselben Methoden und einer kombinierten Datenanalyse arbeiten. Allerdings muss einigen Aspekten des Studiendesigns, der Implementierung und der Analyse besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Ebenso ergeben sich andere regulatorische Voraussetzungen.<sup>43</sup>

## **2.6. Berufsrechtliche und berufsethische Beratung**

In Deutschland wird Forschung am Menschen, die weder unter das Arzneimittelgesetz (AMG) noch unter das Medizinproduktegesetz (MPG) fällt, unter dem Begriff „sonstige“ Forschungsvorhaben geführt.<sup>44</sup> Dabei handelt es sich um einen Überbegriff für eine Vielzahl an möglichen Studiendesigns, unter anderem die prospektive Kohortenstudie. Regelungen zur Durchführung solcher „sonstiger“ Forschungsvorhaben ergeben sich aus dem ärztlichen Berufsrecht, sowie je nach Standort aus dem universitären Satzungsrecht.

Die (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte legt in §15 Abs. 1 zur Regelung von Forschung folgendes fest: „Ärztinnen und Ärzte, die sich an einem Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die psychische oder körperliche Integrität eines Menschen eingegriffen oder Körpermateriale oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine Beratung erfolgt, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer bei der zuständigen Ärztekammer gebildeten Ethikkommission oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethikkommission durchgeführt wird.“<sup>45</sup>

Aus diesen berufsrechtlichen Regelungen ergibt sich eine Beratungspflicht für alle beteiligten Ärztinnen und Ärzte an einem Forschungsvorhaben, welches nicht dem AMG oder MPG unterliegt. Wie genau diese Beratungspflicht erfüllt werden muss, richtet sich allerdings nach der Berufsordnung der Ärztekammer des jeweiligen Bundeslandes, in dem ein beteiligter Arzt oder eine beteiligte Ärztin Mitglied ist.

So sieht die Bayerische Landesärztekammer (BLÄK) die Beratungspflicht beispielsweise erfüllt, wenn „bereits eine Stellungnahme zu dem Forschungsvorhaben von einer landesrechtlich gebildeten Ethik-Kommission (im folgenden Zitat als EK abgekürzt) vorliegt. [...] In diesem Fall ist keine erneute Beratung durch die EK der BLÄK notwendig. Es ergibt sich daraus keine Anzeige-/Informationspflicht der teilnehmenden bayerischen Ärzte an die EK“.<sup>46,47</sup>

Die Landesärztekammer Hessen hingegen informiert in ihrem Merkblatt zur Beratung von sonstigen klinischen Forschungsvorhaben über folgende Regelung: „Bei Anforderung eines Zweitvotums sind die Studienunterlagen in 1-facher Ausfertigung einzureichen. Hier muss eine Kopie der Unterlagen eingereicht werden, welche der erstvotierenden Ethikkommission vorlagen sowie eine Kopie des Votums dieser Ethikkommission“.<sup>48</sup>

Durch die unterschiedlichen Regelungen der Ethikkommissionen von 17 Landesärztekammern in 16 Bundesländern entsteht eine unübersichtliche Landschaft an Pflichten und einzureichenden Antragsdokumenten für Studienkoordinator:innen multizentrischer Kohortenstudien.

## **2.7. Ethikkommissionen**

Des Weiteren schreibt die Muster(Berufsordnung) vor, dass „Ärztinnen und Ärzte [...] bei der Forschung am Menschen nach § 15 Abs. 1 die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung der 59. Generalversammlung 2008 in Seoul niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ beachten müssen.<sup>45</sup> Die Deklaration von Helsinki sieht ebenfalls eine Beratung und Zustimmung der Studienunterlagen

durch eine Forschungs-Ethikkommission vor. Diese Ethikkommission muss dabei „transparent in ihrer Arbeitsweise, unabhängig vom Forscher, dem Sponsor und von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung, sowie angemessen qualifiziert“ sein.<sup>49</sup>

Forschungs-Ethikkommissionen haben die Aufgabe, sowohl Patient:innen und deren Rechte zu schützen, als auch die Integrität und Freiheit der Forschung zu sichern. Die Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden an einer Studie müssen im ausgewogenen Verhältnis zum erwarteten Nutzen der Studie stehen. Dies wird von der Ethikkommission geprüft, ebenso wie die Verständlichkeit und Vollständigkeit der Aufklärungsunterlagen. Des Weiteren untersucht die Ethikkommission die Qualität des angestrebten Forschungsvorhabens, um sicherzustellen, dass das Resultat belastbare Ergebnisse hervorbringen und einen tatsächlichen Nutzen für Patient:innen schaffen kann.<sup>50</sup>

Die in Deutschland agierenden Ethikkommissionen werden aufgrund länderspezifischer Rechtsvorschriften wie dem sächsischen Heilberufekammergesetz oder dem Heilberufsgesetz NRW eingerichtet. Diese legen auch fest, ob Universitäten und Hochschulen eine eigene Ethikkommission an ihren medizinischen Fachbereichen führen.<sup>51,52</sup> Daraus ergibt sich bei der Antragsstellung für die Beratung nach Berufsrecht die Besonderheit, dass Studienzentren aus verschiedenen Sektoren der medizinischen Forschungslandschaft die Beratung der beteiligten Ärztinnen und Ärzte bei unterschiedlichen Ethikkommissionen durchzuführen haben. Für Forschende, die an nicht-universitären Krankenhäusern und Arztpraxen sowie medizinischen Versorgungszentren (MVZ) arbeiten, ist die Ethikkommission der Landesärztekammer aus dem jeweiligen Einzugsgebiet zuständig. An universitären Standorten kann diese Aufgabe – je nach länderspezifischer Rechtsvorschrift – an der Hochschul-Ethikkommission durchgeführt werden (s.Abb. 5).

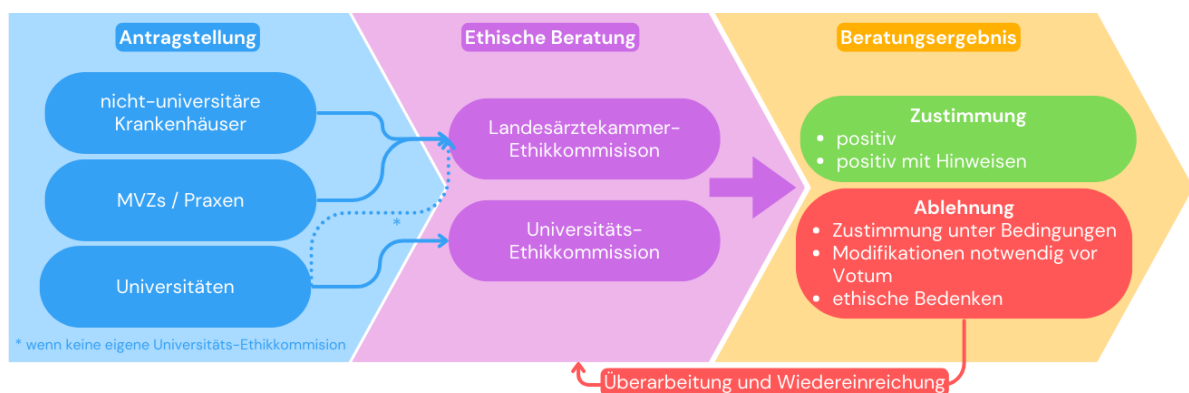


Abbildung 5: Ethikantragsprozess

Um im föderalen System der deutschen Ethikkommissionen eine bundesweite Kooperation zu ermöglichen, wurde der Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen (AKEK) 1983 als gemeinnütziger Verein gegründet. Dieser Zusammenschluss von 49 Ethikkommissionen hat als Hauptziel die Unterstützung der Ethikkommissionen in ihrer Tätigkeit – der Bewertung

biomedizinischer Forschungsvorhaben. In diesem Sinne werden Mustertexte und Empfehlungen herausgegeben, um die Arbeit der Ethikkommissionen zu harmonisieren, ohne in deren individuelle Bewertungsfreiheit einzugreifen. Der AKEK fungiert dabei sowohl als Ansprechpartner für Forschende und Patient:innen als auch als politischer Akteur in der Öffentlichkeit zu ethischen Belangen der medizinischen Forschung.<sup>53</sup>

Die internationale Wissenschaftsgemeinschaft hegt ein Interesse für die vergleichende Analyse und Identifizierung von Optimierungsmöglichkeiten von Ethikantragsverfahren. Dies zeigen diverse Veröffentlichungen und Berichte über Ethikantragsprozesse zu klinischen Forschungsvorhaben auf internationaler wie europäischer Ebene. Dort wird über die Dauer der Ethikprozesse berichtet, Vergleiche zwischen zentralisierten und nicht-zentralisierten Ethikverfahren angestellt<sup>54,55</sup> und Faktoren identifiziert, die diese Zeiten beeinflussen können.<sup>56</sup> Auch der Inhalt und Umfang einzureichender Dokumente wird untersucht und Themenfelder werden benannt, die von den Ethikkommissionen als häufig problematisch erachtet werden wie beispielsweise Datenschutzbelange.<sup>57</sup>

Die unseres Wissens nach aktuellste Veröffentlichung zu Ethikantragsprozessen in Deutschland ist die deskriptive Untersuchung von Eichler et al. aus dem Jahr 2019 zu einer multizentrischen Beobachtungsstudie zur Lebensqualität von Sarkompatient:innen an 44 Studienzentren. Die Ethikprozesse wurden auf ihre Dauer, inhaltliche Forderungen und Nutzung von verkürzenden Verfahren hin untersucht. Dabei ergab sich eine mediane Zeit bis zum Erhalt des lokalen Ethikvotums von 34 Tagen (Spanne von 0 bis 180 Tage), wobei bei Ethikkommissionen der LÄK kürzere Zeiten festgestellt wurden, verglichen mit universitären Ethikkommissionen. Letztere stellten mehr Forderungen nach Nachreichungen oder Überarbeitungen. Bei Annahme des primären Votums ohne eigene Prüfung oder bei Verwendung von verkürzten Verfahren wurde eine geringere Dauer von Ethikantragszeiten festgestellt.<sup>58</sup>

## **2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Mein Forschungsschwerpunkt in der Arbeitsgruppe von Professor Dr. J.J. Vehreschild war es, den Studieninitiierungsprozess der NAPKON Studie retrospektiv qualitativ sowie quantitativ zu analysieren und diese Ergebnisse aufzubereiten, so dass sie exemplarisch für andere Studieninitiierungen herangezogen werden können. Dabei sollte zuerst erarbeitet werden, wie sich der Aufbauprozess einer multizentrischen Kohortenstudie in Deutschland untersuchen lässt und die spezifischen Hürden und Herausforderungen dieses Unterfangens herausgearbeitet werden.

Da der Aufbau von NAPKON inhaltlich und zeitlich mit der COVID-19-Pandemie im Zusammenhang steht, sind die Auswirkungen der Pandemie in die Untersuchung mit

eingeflossen. Der Aufbau sowie die Aktivität des Studiennetzwerks wurden mit den pandemischen Einflüssen in Relation gesetzt. In dieser Arbeit wurden Informationen aus Ethikanträgen, Daten der Studienzentren sowie pandemiespezifische Daten in Bezug zueinander gesetzt, um ein umfassendes Bild über den Aufbauprozess der Kohortenstudie zu generieren.

Im Kontext des pandemischen Zeitdrucks und der generellen Notwendigkeit von Effizienz bei Kooperationsprojekten wurde ein besonderes Augenmerk auf den zeitlichen Aspekt der Studieninitiierung gelegt – insbesondere auf Möglichkeiten der Zeitersparnis im Ethikantragsprozess. Das Angebot digitaler Antragsplattformen und die Nutzung der Möglichkeit verkürzter Verfahren wurden verglichen und auf ihren tatsächlichen Nutzen hin geprüft. Auch inhaltliche Aspekte der Ethikanträge gingen in die Analyse ein und wurden auf ihre Auswirkungen auf die Studieninitiierung hin untersucht.

In diesem Zusammenhang fand ein Vergleich auf unterschiedlichen Ebenen statt. Während die föderale Ebene in Deutschland eine entscheidende Rolle bei bürokratischen Prozessen wie Anträgen und Bewertungen spielt, ist in der Gesundheitsversorgung die sektorale Ebene relevant im Hinblick auf Ressourcen, Know-how und Agilität. Der ambulante Sektor sichert mit seinen niedergelassenen Praxen, MVZs und Praxiskliniken die Akut- und Langzeitversorgung, klinische Forschung findet aufgrund mangelnden Wissens um Studienplanung und Durchführung meist nur in einzelnen darauf spezialisierten Praxen statt. Das Erreichen einer ausreichenden Fallzahl ist aufgrund geringerer Patient:innen-Zahlen häufig erschwert, aber kurze Anfahrtswege und eine oft lange bestehende vertrauensvolle Beziehung machen die Datenerhebung in ambulanten Praxen wiederum attraktiv. Im Krankenhaus-Sektor kann zwischen universitären und nicht-universitären Standorten unterschieden werden, wobei Universitätskliniken den Großteil der klinischen Forschung leisten, über höhere finanzielle Mittel verfügen und meist große Erfahrung im Umgang mit Studien besitzen.

Da in NAPKON alle deutschen Universitätskliniken und damit beinahe alle Bundesländer vertreten sind, war ein ursprüngliches sekundäres Ziel der Analyse, einen direkten Vergleich der Bundesländer untereinander durchzuführen. Aufgrund geringer Daten aus einzelnen Bundesländern und zu großer Diskrepanz der Datenlage und Startbedingungen zwischen den Bundesländern konnte diese Auswertung nicht sinnvoll vorgenommen werden. Die entstandene Auswertung liefert nun ein Bild der deutschen Studienlandschaft als Gesamtheit in anonymisierter Form.

Um Unterschiede zwischen den verschiedenen Gesundheitssektoren zu untersuchen, wurden Vergleiche zwischen dem universitären und dem nicht-universitären Sektor angestellt. Dabei wurde der Ethikprozess analysiert sowie weitere relevante Aspekte der Studieninitiierung wie die Patient:innen-Rekrutierung. Des Weiteren wurden einzelne Facetten der Studieninitiierung

untersucht, die im Zuge der Datenerhebung für interessant befunden wurden und in ihrer Auswertung hintergründige Informationen über den Forschungsgegenstand lieferten.



### 3. Publikation

Tilch et al. *BMC Medical Ethics* (2023) 24:84  
<https://doi.org/10.1186/s12910-023-00959-0>

BMC Medical Ethics

#### RESEARCH

#### Open Access



## Ethical and coordinative challenges in setting up a national cohort study during the COVID-19 pandemic in Germany

Katharina Tilch<sup>1†</sup>, Sina M. Hopff<sup>1†</sup>, Katharina Appel<sup>2</sup>, Monika Kraus<sup>3,4</sup>, Bettina Lorenz-Depiereux<sup>3</sup>, Lisa Pilgram<sup>2,5</sup>, Gabi Anton<sup>3,6</sup>, Sarah Berger<sup>7</sup>, Ramsia Geisler<sup>2</sup>, Kirsten Haas<sup>8,9</sup>, Thomas Illig<sup>10</sup>, Dagmar Krefting<sup>11</sup>, Roberto Lorbeer<sup>4,12,13</sup>, Lazar Mitrov<sup>1</sup>, Maximilian Muenchhoff<sup>6,14</sup>, Matthias Nauck<sup>15</sup>, Christina Pley<sup>7</sup>, Jens-Peter Reese<sup>8,9</sup>, Siegbert Rieg<sup>16</sup>, Margarete Scherer<sup>2</sup>, Melanie Stecher<sup>1,17</sup>, Christoph Stellbrink<sup>18</sup>, Heike Valentin<sup>19</sup>, Christof Winter<sup>20,21</sup>, Martin Witzenrath<sup>5,7,22</sup> and J. Janne Vehreschild<sup>2,17,23</sup>

#### Abstract

With the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), global researchers were confronted with major challenges. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) was launched in fall 2020 to effectively leverage resources and bundle research activities in the fight against the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. We analyzed the setup phase of NAPKON as an example for multicenter studies in Germany, highlighting challenges and optimization potential in connecting 59 university and nonuniversity study sites. We examined the ethics application process of 121 ethics submissions considering durations, annotations, and outcomes. Study site activation and recruitment processes were investigated and related to the incidence of SARS-CoV-2 infections. For all initial ethics applications, the median time to a positive ethics vote was less than two weeks and 30 of these study sites (65%) joined NAPKON within less than three weeks each. Electronic instead of postal ethics submission (9.5 days (Q1: 5.75, Q3: 17) vs. 14 days (Q1: 11, Q3: 26),  $p$  value = 0.01) and adoption of the primary ethics vote significantly accelerated the ethics application process. Each study center enrolled a median of 37 patients during the 14-month observation period, with large differences depending on the health sector. We found a positive correlation between recruitment performance and COVID-19 incidence as well as hospitalization incidence. Our analysis highlighted the challenges and opportunities of the federated system in Germany. Digital ethics application tools, adoption of a primary ethics vote and standardized formal requirements lead to harmonized and thus faster study initiation processes during a pandemic.

**Keywords** Pandemic preparedness, Ethical approval, COVID-19, Multicenter study, Study initiation, Ethics committee

<sup>†</sup>Katharina Tilch and Sina M. Hopff contributed equally.

\*Correspondence:

Katharina Tilch

[tilch.katharina@gmail.com](mailto:tilch.katharina@gmail.com)

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Introduction

Studying coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a rapidly evolving disease with a heterogeneous mix of short- and long-term sequelae in the context of continuously changing population immunity and treatment options remains a major challenge [1, 2]. Comprehensive cohort studies need to obtain sufficient case numbers to be representative of various risk groups, virus variants, immunization statuses, and treatment approaches and need to follow patients throughout their course of disease as they shift between treatment centers and health care sectors. Thus, large networks of care providers from different health care sectors and disciplines need to be involved [1].

However, research in a large network requires versatile infrastructures and a high level of trust and engagement by all stakeholders. From December 2019 to December 2021, more than 3,000 single- and multicenter observational cohort studies related to COVID-19 were established worldwide [2], leading to a rapid increase in knowledge [3–6] within a short time. The findings directly influenced public and political decision-making. While each study addressed important aspects of COVID-19, a minority of the studies followed structured, harmonized and quality-controlled data and biosample acquisition methods across all health care sectors to cover the entire spectrum of the disease. Projects of this scale were, for example, the CANCOV [7, 8], SARS-Brazil [9], FrenchCOVID [10], and ISARIC Registry studies [11]. Several clinical trials were able to build on existing national structures, whereas in Germany, there was no existing research network that would ensure a harmonized study approach across all university hospitals. Therefore, in March 2020, the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) funded the Network University Medicine (NUM) to enable national research in the context of the COVID-19 pandemic and beyond. One of the key projects within NUM is the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON), a prospective cohort study that has been recruiting laboratory-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive patients from more than 50 inpatient and outpatient study sites across Germany since November 2020 [12].

In Germany, research on a national level faces several major challenges. In particular, challenging and time-consuming legal and regulatory processes are blamed for causing a competitive disadvantage to the German research community [13–15]. To our knowledge, there are no published analyses on the challenges German research centers face in initiating and implementing clinical epidemiological studies on a national level. Comprehensive catalogues of requirements and checklists for

setting up cohort studies were proposed as supporting tools for researchers [16, 17] but need evaluation against actual processes and tangible examples. The extensive planning that precedes a prospective, longitudinal, multicenter study and the ongoing re-evaluation of requirements during the study period were described by Patuleia et al. [18], and the challenges in obtaining ethics votes and recruiting patients for an international clinical registry were described by Kates et al. [19]. They highlighted that standardized procedures for the preparation of study protocols and standard operating procedures (SOPs) are often lacking for multicenter studies. The mentioned studies further noted that the process of ethics approval and study site initiation is time-consuming and often leads to delays in patient recruitment. However, setting up a study such as NAPKON during a pandemic — when the entire science community is put to the test — has never been systematically described before.

In this article, we systematically evaluated the setup and initiation processes of the nationwide cohort study NAPKON as a national effort involving all university hospitals and many nonacademic study sites. Our analysis provides information on important aspects of the research infrastructure in Germany and can be used as a showcase setup for other comprehensive cohort studies. We focused on the aspects of ethical approval, patient recruitment, and patient consent in the initiation process of NAPKON and noted characteristics of the federal system in Germany.

## Materials and methods

### NAPKON Cohorts

As previously described in detail by Schons et al. [12], NAPKON is divided into three complementary cohorts: the Cross-Sectoral Platform (*Sektorenübergreifende Plattform*, SUEP), the High-Resolution Platform (*Hochauflösende Plattform*, HAP) and the Population-Based Platform (*Populationsbasierte Plattform*, POP). Since the POP recruits at three university hospitals and follows an already established protocol, our analysis focused on the SUEP and HAP. Germany has 38 university and many nonuniversity hospitals [20]. The SUEP recruits SARS-CoV-2 patients and controls at 28 university and 20 nonuniversity study sites and outpatient practices following a detailed study protocol; aiming for a different subgroup of SARS-CoV-2 patients, the HAP recruits at 11 selected university hospitals [12, 21] following a more comprehensive study protocol compared to the SUEP. The first patient enrolled in NAPKON was recruited in the SUEP on November 4, 2020. Our analysis focused on the roll-out of NAPKON from the beginning of the ethics application process to the end of the first funding period, concluding on December 31, 2021. The submission of the

initial ethics applications for the SUEP and HAP study sites marked the beginning of the NAPKON roll-out, as this event defined the completion of internal preparatory steps.

### Ethics procedure and study site activation

#### Ethical consultation for physicians

In Germany, ethics committees classify clinical studies by their type of intervention, and specific regulatory rules apply accordingly. The NAPKON project, as a prospective, observational cohort with no experimental diagnostic or treatment arm, classifies as “other” medical research that is not regulated by specific legislation relating to medical devices or drugs. All physicians taking part in the study must be ethically advised by a responsible ethics committee, as specified by their professional code of conduct [22]. After ethics approval at one study site, new physicians at this site can be subsequently advised under the existing ethics vote. Responsible ethics committees vary depending on the health care sector (Fig. 1). In the following, we defined the positive outcome of ethics consultations as “approval” to allow for a uniform evaluation.

#### Ethics application

In Germany, ethical guidance for cohort studies taking place at multiple study sites follows the concept of the initiating study site receiving a primary vote and subsequent study sites referring to this vote. This ensures efficient coordination of the ethics applications and

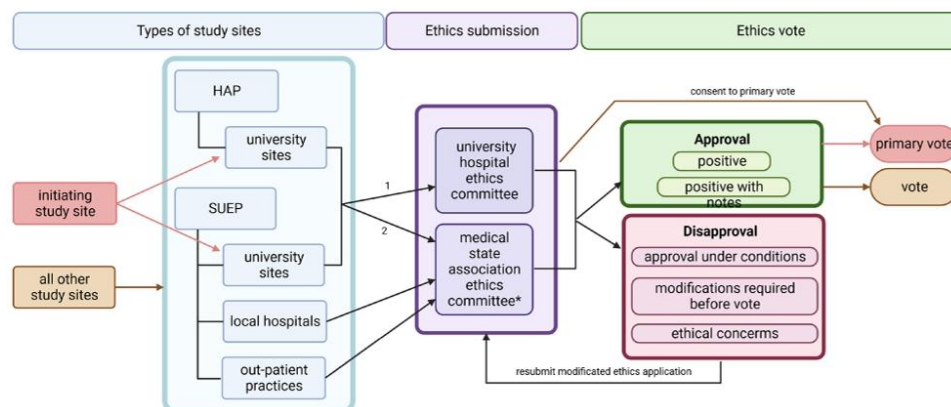
identification of any issues in the protocol and study-related documents before the nationwide roll-out. An ethics coordination team supported the initiating study site in preparing, reviewing, and adapting the ethics application documents, such as each cohort’s study protocol, patient information documents and consent forms. The documents were carefully reviewed for ethical or data protection information.

Subsequent substantial changes to the originally consulted study documents must be reviewed again by an ethics committee. For this, study-specific so-called *amendments* were resubmitted.

The submission process for ethics applications and amendments is described in Fig. 1, and the application process for amendments followed the same routine as that from the initial ethics votes. In the following, we referred to the submissions resulting in the first approving vote from an ethics committee as the initial submission. The initial submission also applied to study sites joining the study later with documents already containing amendments. The whole process, from submission to approval, is referred to as an application process for ethical approval (ethics application).

#### Review of ethics annotations

The annotations of the ethics committees for the submitted study documents (Table S1) of the SUEP and HAP were analyzed with regard to document type, type of request and thematic content. We defined four categories for the type of request: content (e.g., to clarify the



**Fig. 1** Ethics application process in NAPKON. \*Germany has 17 medical state associations with specific regulations for the ethical consultation of physicians. Some ethics committees perform an in-depth review of each new study, while others accept the ethical approval of the primary ethics committee [23]. Bavaria is the only one not to require further ethics applications after the primary vote [24] <sup>1</sup> without own university ethics committee; <sup>2</sup> without own university ethics committee; SUEP = Cross-Sectoral Platform; HAP = High-Resolution Platform. Created with BioRender.com



deferred consent procedure), formal (e.g., to emphasize text passages in bold letters), comprehensibility (e.g., to avoid technical vocabulary, understandable for laymen) and resubmission of documents (e.g., an insurance certificate). For the detailed analysis of the content-related annotations, each content request was assigned one of 147 keywords, and each keyword was in turn categorized into one of six topics. For example, the annotation "It is not apparent from the submitted documents and study protocol, why genetic testing up to complete genome sequencing is necessary for the study." was tagged with the keyword "genetic testing" and assigned to the category "biosample collection". The analysis was conducted in German independently by two authors. Only the categories were translated to English prior to publication.

All ethics votes were collected from the study sites and filed by the SUEP and HAP teams using the NAPKON online cloud service. Paper votes were either scanned and filed or collected and handed over in person. We obtained access to the relevant folders in the cloud and to two online ethics portals (ethikPool) [25]. Email conversations relevant to the roll-out process were also provided. All votes received until the end of 2021 were considered.

#### Study site activation

In general, ethical approval of the study and the responsible physician is a prerequisite for activation of the productive versions of the data platforms. This prevents the study staff from including patients in the study before ethical approval. Activating a study site requires registering the study staff and all devices in the central data platforms and training them using the data platforms and conduct the study. Activation time was defined as the interval from ethics approval until complete activation.

#### Recruitment

Recruitment numbers were determined based on the number of informed consent documents, including those from patients who later withdrew their consent. When consenting participate in the study, patients were asked to agree or disagree with a number of specific options depending on the platform and health care sector. For example, patients could agree or disagree on recontacting options or further examinations (see the Results section for more details). Although the SUEP study protocol included biosample collection in principle for all study centers, in some cases, this was waived in favor of participation [12].

For activation and recruitment information, we requested dates and informed consent data from the trusted third party in accordance with patient data protection and with permission from the platform

coordinators. To compare the heterogeneity of the study site recruitment within their respective platforms or sectors, we defined the categories of low- and high-performing sites. A high-performing site recruited a particularly high number of patients relative to all included patients on their platform (fourth quartile), while a low-performing site recruited a relatively small number of patients (first quartile).

#### Statistical analysis

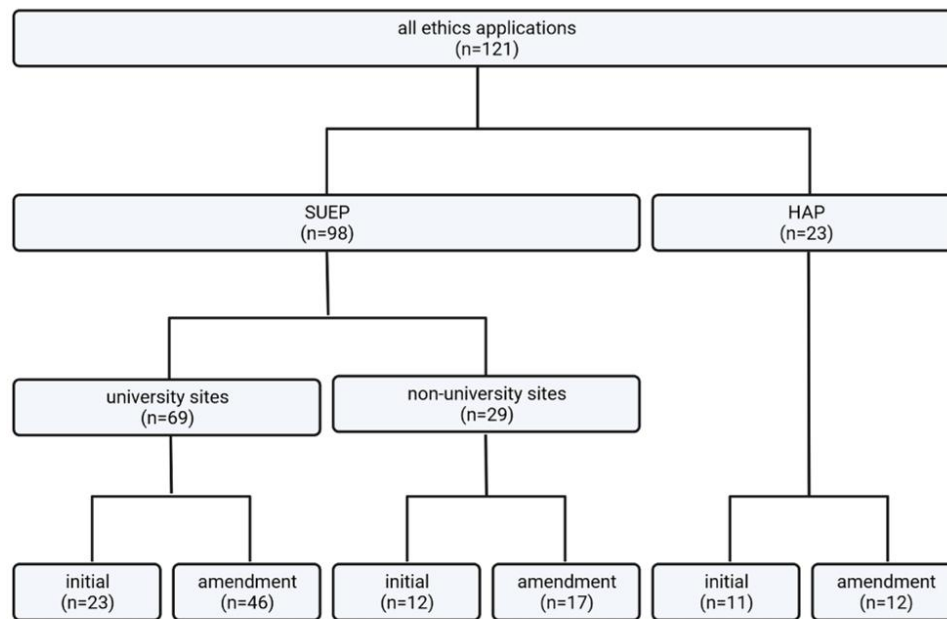
The data were processed using Microsoft® Excel® (Version 2212 Build 16.0.15928.20196, 2018, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA, <https://office.microsoft.com/excel>) and analyzed using RStudio (Version 2022.7.2.576, Integrated Development Environment for R, RStudio, PBC, Boston, MA, <http://www.rstudio.com/>). Descriptions of the parameters regarding the ethics votes and patient recruitment are represented as absolute numbers and percentages. Time durations during the ethics application process were counted in days and presented as medians and first and third quartiles. Application processing time according to the type of application and time until positive ethics vote according to the number of annotations were visualized with grouped boxplots. Statistical significance was shown using the Mann–Whitney U test or log-rank test, as appropriate, with a  $p$  value  $< 0.05$  as the significance level. The strength and direction of linear correlations were calculated using the Pearson correlation coefficient. The average (hospitalization) incidence per calendar week was calculated using data from the Robert Koch Institute (RKI) [26]. We used the pandemic wave description from the epidemiological bulletin 10/2022 of the RKI to classify the pandemic into different waves [27].

## Results

#### Initial ethics application process

The SUEP received the primary approving vote on November 3, 2020, from the Ethics Committee of the Department of Medicine at Goethe University Frankfurt (local ethics ID approval 20–924) and the HAP received the primary approving vote on October 29, 2020, from the Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (local ethics ID approval EA2/066/20 and EA2/226/21). By the end of 2021, four substantial amendments were implemented in the SUEP and two in the HAP. In total, 121 ethics votes were received (Fig. 2), and 353 ethics annotations were recorded and analyzed.

Having received the primary votes at the initiating study sites in Frankfurt and Berlin, 23 of 30 university hospitals participating in the SUEP (77%) submitted their initial study documents for ethical consultation to the ethics committee of the respective university



**Fig. 2** NAPKON ethics application overview. The organigram shows all considered ethics applications divided by platform, health care sector and type of application. SUEP = Cross-Sectoral Platform; HAP = High-Resolution Platform. Created with BioRender.com

hospital (Fig. 3a). The remaining seven university study sites consulted the ethics committee of the respective state medical association. For simplicity, we considered and listed them together with the nonuniversity study sites (Fig. 3b).

The median time from submission to receiving a positive vote was 17 days (first quartile (Q1): 10, third quartile (Q3): 45.5) for all SUEP university study sites, with one outlier reaching 119 days. In eight cases (35%), the initial vote was not approving, modifications to the applications were required or conditions had to be met (Fig. 3a, study sites Nos. 1–4 and 6–9). The median processing time for fulfilling the claims by the SUEP initiating study sites' team was 19.5 days (Q1: 13, Q3: 31.75), excluding time spent waiting for other votes or documents to comply. Time from final resubmission of the modified documents until receipt of an approving vote took a median of five

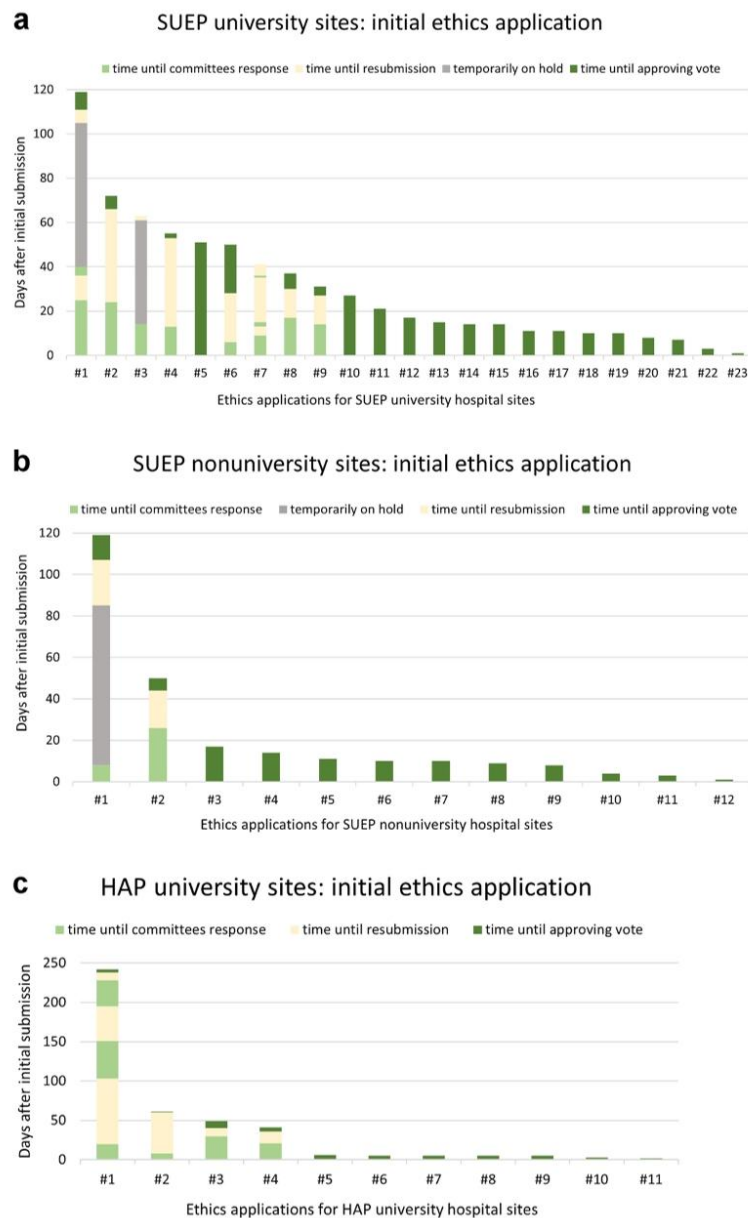
days (Q1: 1.5, Q3: 7.25). All SUEP university study sites finally received a positive ethics vote.

The consultation for the 12 state medical associations' ethics committees took a median time of ten days (Q1: 7, Q3: 14.75) until final the vote, with a maximum time of 119 days to be emphasized (Fig. 3b). The median time until the first response was 9.5 days (Q1: 7, Q3: 11.75), which was approving in ten applications (83%). For two applications (17%), the initial vote was not approving, with a median processing time for modifications of 20 days and a median response time after resubmission of nine days (Fig. 3b, study sites Nos. 1 and 2).

Since HAP study sites were all university hospitals, ethics consultations took place with their corresponding ethics committees. Figure 3c shows the initial application processes of the 11 HAP study sites: the median time until the first response as well as the final ethics

(See figure on next page.)

**Fig. 3** Time of initial ethics application processes. Applications are numbered and sorted according to the total time of the initial ethics application process. Initial ethics application processes are described for (a) 23 Cross-Sectoral Platform (SUEP) applications for university hospital ethics committees, (b) 12 SUEP applications for state medical association ethics committees, and (c) 11 High-Resolution Platform (HAP) ethics applications for university hospital ethics committees. The initial ethics vote of a state medical association applied in each case to the first nonuniversity site in the respective state. Ethics applications were submitted to 12 state medical associations. The following sites joined the vote



**Fig. 3** (See legend on previous page.)

vote was five days (Q1: 5, Q3: 45), with an outlier reaching 242 days until approval. In four cases (36%), the first votes were not approving, and the median condition processing time was 33.5 days while the median response time after the last resubmission was 4.5 days (Fig. 3c, study sites Nos. 1–4).

#### Ethical amendment application process

In total, there were 75 submissions for amendments in the SUEP and HAP. The median overall processing time by the responsible ethics committees was 11 days (Q1: 6, Q3: 23). The amendment application process was faster for the state medical association ethics committees of the SUEP, with a median time of ten days, followed by the university hospital ethics committees of the SUEP, with a median time of 11 days and the university hospital ethics committees of the HAP, with a median time of 17 days.

#### Types of ethics submissions

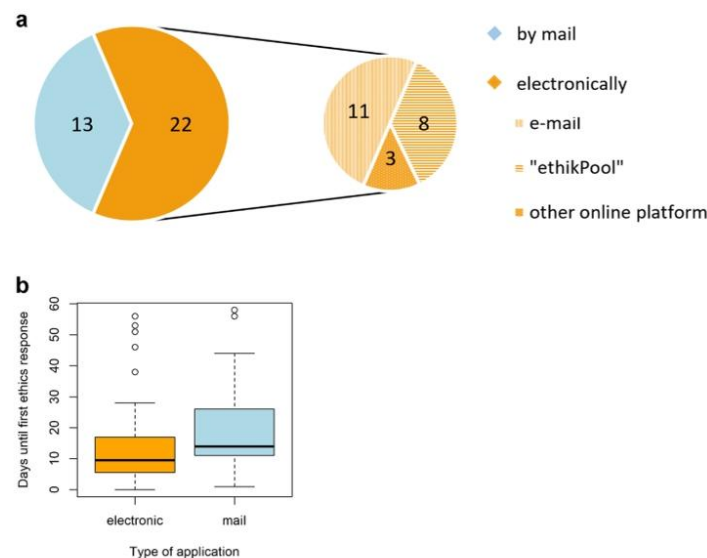
Most of the initial applications for ethical consultation for the university and nonuniversity SUEP study sites were submitted electronically (email, upload to web-based submission platform (*ethikPool*) [25], or upload to another online ethics submission platform), while fewer

were submitted by mail (if at least one document was requested to be sent by mail) (Fig. 4a).

Figure 4b illustrates the average time taken by the ethics committees to first reply stratified by type of application of the SUEP study sites. The median response time for electronic applications was 9.5 days (Q1: 5.75, Q3: 17), while mail applications took a median of 14 days (Q1: 11, Q3: 26). A significant difference ( $p$  value=0.01) in the time until first response between mail and electronic applications was calculated for all 98 SUEP applications including initial ethics applications and amendments, using the Mann–Whitney U test.

#### Consent for primary vote

We found that at the university level, the responsible ethics committees of the SUEP and HAP adopted the primary vote for 33 submissions (36%), while 49 (53%) underwent the regular review process. Ten votes (11%) belonging to the primary voting ethics committees were excluded. At the state medical association level, the ethics committees adopted the primary vote in 20 cases (69%) and chose the regular application process in nine cases (31%). Adopting a primary vote resulted in time savings of six days (median 11 vs. 17 days) for university



**Fig. 4** Submission types for ethical approval. **(a)** Submission types for initial ethics applications at 35 university and state medical association ethics committees of the Cross-Sectoral Platform (SUEP) stated in absolute numbers. **(b)** Ethics application processing time according to the type of application (electronic or mail). Thirty-five initial applications and 63 amendment applications of the SUEP were considered ( $n=98$ ). Durations are shown in days from submission until the first response of the ethics committees



and three days (median 9 vs. 12 days) for nonuniversity study sites.

#### Ethics vote outcomes

The overall time for an ethics application process depends on the outcome of the vote and the annotations made by the ethics committees. For the majority of the SUEP ( $n=26$ , 74%) and HAP ( $n=7$ , 64%) initial submissions, the ethics committees approved directly (positive or positive with notes) (Table 1). For amendment submissions, the direct acceptance rate was even higher. Nonapproved votes for the SUEP were equally frequent for state medical association ethics committees ( $n=3$ , 10%) and university hospital ethics committees ( $n=10$ , 17%) (data not shown in the table). All applications that were not approved were resubmitted and received ethical approval after major revisions.

#### Application processing time according to number of annotations

We found a positive correlation between the number of annotations in an ethics application and the overall time to receipt of approval for ethics applications: the ethics application time increased with the number of annotations (Pearson product-moment correlation  $r=0.52$ ;  $p$  value  $<0.001$ ).

To determine the resulting time difference, we grouped the votes according to the number of annotations. We found that the time until ethic committee response was significantly longer (log-rank test:  $p$  value  $<0.001$ ) if at least one annotation was made by the ethics committee in comparison to zero annotations (Fig. 5a). Dividing the group with at least one annotation into two roughly equal

groups, there was no significant difference (log-rank test:  $p$  value = 1) in ethics application processing time when one to four compared to five or more annotations were made (Fig. 5b).

#### Annotations

Approximately half of the annotations made by the ethics committees addressed the patient information document ( $n=186$ , 53%), and one-fifth addressed consent forms ( $n=73$ , 21%), with similar results for the SUEP and the HAP.

Other frequently addressed documents were the study protocol ( $n=54$ , 15%), documents on data privacy ( $n=11$ , 3%) and the terms of use of the NUM ( $n=5$ , 1%). Some annotations were categorized as “others”, as they concerned all study documents submitted or addressed very specific documents ( $n=25$ , 7%).

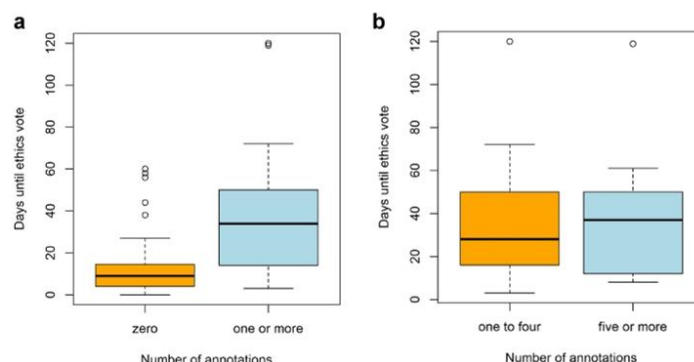
Considering the ethics votes of the SUEP and HAP together, content requests were the most frequent types of annotations ( $n=147$ , 42%). In combination with formal requests ( $n=121$ , 34%), they accounted for three-quarters of all annotations. Annotations requesting improved comprehensibility ( $n=51$ , 14%) and further documents ( $n=34$ , 10%) were less frequent. SUEP and HAP votes showed similar distributions of the different types of requests. For the HAP, formal requests ( $n=45$ , 39%) were slightly more frequent than content requests ( $n=43$ , 37%). For votes from state medical associations, the second most frequent type of annotation was requests to improve the comprehensibility of the documents ( $n=15$ , 29%).

In total, 147 keywords were screened, whose distribution among the six main topics is shown in Table 2.

**Table 1** Outcome of the (a) Cross-Sectoral Platform (SUEP) ethics votes of the initial application process ( $n=35$ ) and the amendment applications ( $n=63$ ) as well as both processes (=All,  $n=98$ ) and that of the (b) High-Resolution Platform (HAP) ethics votes of the initial application process ( $n=11$ ) and the amendment applications ( $n=12$ ) as well as both processes (=All,  $n=23$ ). Data are shown as absolute numbers and percentages of the corresponding total number of ethics votes

<b>a</b>			
<b>Ethics vote outcome SUEP</b>	<b>Initial; n (%)</b>	<b>Amendment; n (%)</b>	<b>All; n (%)</b>
Positive	16 (46)	47 (75)	63 (64)
Positive with notes	10 (29)	12 (19)	22 (22)
Approval under conditions	6 (17)	1 (2)	7 (7)
Modifications required before vote	3 (9)	2 (3)	5 (5)
Ethical concerns	0 (0)	1 (2)	1 (1)
<b>b</b>			
<b>Ethics vote outcome HAP</b>	<b>Initial; n (%)</b>	<b>Amendment; n (%)</b>	<b>All; n (%)</b>
Positive	6 (55)	11 (92)	17 (74)
Positive with notes	1 (9)	0 (0)	1 (4)
Approval under conditions	3 (27)	1 (8)	4 (17)
Modifications required before vote	1 (9)	0 (0)	1 (4)
Ethical concerns	0 (0)	0 (0)	0 (0)





**Fig. 5** The time until a final ethics vote was received for the Cross-Sectoral Platform (SUEP) and the High-Resolution Platform (HAP) study sites ( $n=120$ ) is shown in days with regard to the number of annotations: **(a)** zero ( $n=80$ ) vs. one or more ( $n=40$ ) annotations, **(b)** one to four ( $n=21$ ) vs. five or more ( $n=19$ ) annotations. For better visualization, the HAP study site outlier with 242 days of ethics process time was not included. Analysis containing this study site showed comparable significance levels

**Table 2** Thematic focus of content requests for keywords in Cross-Sectoral Platform (SUEP,  $n=104$ ) and High-Resolution Platform (HAP,  $n=43$ ) ethics votes. Six categories were made that summarized the thematic focus. Data show the absolute number of content requests for one topic and the relative share of this thematic focus in a column

Category	HAP; n (%)	SUEP; n (%)	All; n (%)
Framework of the study	7 (16)	18 (17)	25 (17)
Patient information and consent	9 (21)	36 (35)	45 (31)
Study procedures	8 (19)	9 (9)	17 (12)
Data processing	5 (12)	6 (6)	11 (8)
Biosample collection	10 (23)	22 (21)	32 (22)
Secondary use and use abroad	4 (9)	13 (13)	17 (12)

Most of the annotations were made on the topic "patient information and consent" in the SUEP and on the topic "biosample collection" in the HAP. In both platforms, these two topics accounted for more than half of the annotations.

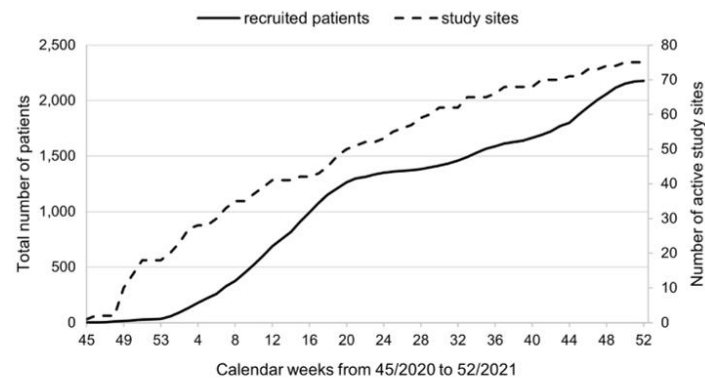
#### Study site activation

The number of activated study sites in both cohorts increased rapidly at the beginning of the study; half of them had already joined NAPKON by March 2021 (Fig. 6, calendar week ten (2021)). For four study sites, activation times were negative and excluded from the evaluation because these study sites were activated before an approving ethics vote was received. The reasons were as follows: a letter of clearance issued in advance by the ethics committee; active access

mistakenly set up instead of test access and study sites expecting a positive vote, but formal matters still needing to be settled. While the median time for study site activation after a positive ethical vote was 11 days (Q1: 5, Q3: 25.5), the median time from activation until the first patient was recruited exceeded five weeks (38 days, Q1: 14.75, Q3: 62). The median time from ethics approval until the first patient was recruited was 54 days (Q1: 35, Q3: 82.5), with the shortest duration of one day and the longest duration of 170 days.

Focusing on the time until activation, the SUEP nonuniversity study sites had the fastest times, with a median time of seven days (Q1: 4, Q3: 33), followed by the HAP study sites with eight days (Q1: 6, Q3: 21.5) and the SUEP university study sites with 14 days (Q1: 6.5, Q3: 27.5). More than half of all study sites (14 SUEP university study sites: 52%; 20 SUEP nonuniversity study sites: 61%; 6 HAP study sites: 55%) were activated within two weeks after approval of their ethics applications.

The HAP study sites had the shortest time from activation until the first patient was recruited with a median time of 29 days (Q1: 21.75, Q3: 43.75), followed by the SUEP university study sites with 38 days (Q1: 13, Q3: 62) and the SUEP nonuniversity study sites with 47 days (Q1: 21.75, Q3: 83.75). Sixty-four percent of the HAP ( $n=7$ ), 41% of the SUEP university ( $n=11$ ) and 24% of the SUEP nonuniversity study sites ( $n=8$ ) started recruiting one month after activation. Altogether, the HAP started recruiting the fastest: two months after approval of their ethics applications, 82% of HAP sites ( $n=9$ ) recruited patients, followed by



**Fig. 6** Development of the number of activated study sites and patient recruitment in the Cross-Sectoral Platform (SUEP) and High-Resolution Platform (HAP). The number of recruited patients and activated study sites was added weekly and the time was given in calendar weeks of the period observed

56% of SUEP university sites ( $n=15$ ) and 27% of SUEP nonuniversity sites ( $n=9$ ).

#### Recruitment performance

During the period of our evaluation, 2,179 patients were recruited by the SUEP and HAP. Of the 75 activated study sites, only 59 recruited patients by the end of 2021, resulting in an average recruitment performance of 37 patients per study site (Table 3). Reasons for non-recruiting sites were study site dropouts and late activation (nine study sites joined in November and December 2021). When comparing recruitment performance, nonuniversity study sites included fewer patients than university study sites (mean: 11 vs. 53). In the nonuniversity subgroup, outpatient practices recruited fewer

patients than nonuniversity hospitals (mean: 7 vs. 16). SUEP university study sites recruited more patients than HAP sites (mean: 53 vs. 43). Furthermore, in the SUEP, the high-performing study sites ( $n=13$ ) recruited more than half of all SUEP patients. This trend was even more pronounced in the HAP: over two-thirds of patients were recruited by the high-performing study sites ( $n=3$ ). The low-performing HAP study sites ( $n=3$ ) recruited only 3% of all HAP patients.

We further wanted to investigate whether the dynamics of the pandemic influenced the patient recruitment rates in NAPKON. During the second wave, the COVID-19 incidence was negatively correlated with the recruitment rate in NAPKON, and only a few study sites were activated. Starting with the third COVID-19 wave in

**Table 3** Recruitment performance of study sites of the Cross-Sectoral Platform (SUEP) and High-Resolution Platform (HAP). The recruited patients and number of study sites are given in absolute numbers. The average recruitment performance per study site is reflected by the ratio of the patient's recruitment and the number of study sites of the respective platform and health sectors. The number of patients recruited by high-performing (HP) and low-performing (LP) study sites is given in absolute numbers and as a proportion within their group

Platform/Sector	Patients recruited n (%)	No. of sites n (%)	Average recruitment performance	Patients recruited by LP sites n (%)	Patients recruited by HP sites n (%)
<b>SUEP</b>	1,707 (78)	48 (81)	36	39 (2)	979 (57)
University sites	1,491 (68)	28 (47)	53	138 (9)	604 (41)
Nonuniversity sites	216 (10)	20 (34)	11	8 (4)	136 (63)
Local hospitals	131 (6)	8 (14)	16	5 (4)	81 (62)
Outpatient practices	85 (4)	12 (20)	7	2 (2)	48 (56)
<b>HAP</b>	472 (22)	11 (19)	43	14 (3)	329 (70)
<b>Total</b>	2,179 (100)	59 (100)	37	50 (2)	1,269 (58)

Germany, we observed a highly positive correlation between the number of patients recruited per week and the prevailing incidence as well as the hospitalization incidence (Fig. 7, Fig. S1, Tables S2 and S3). With the spread of the Delta variant in Germany — initiating the start of the fourth wave — incidence and recruitment showed a similar course, but patient recruitment never reached the same peak as before, while COVID-19 incidence far exceeded its earlier maximum (Fig. S1). In contrast, the correlation between hospitalization incidence and patient recruitment remained similar during the third and fourth waves (Fig. 7).

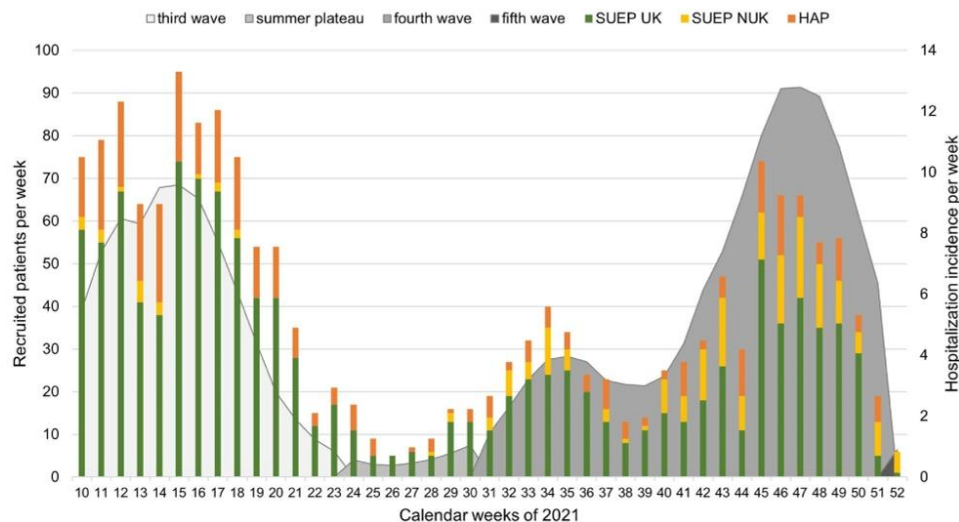
#### Willingness to consent

As an indicator of general willingness to consent in the study population, we finally examined the decisions of patients to provide specific consent in the SUEP and the HAP (Table 4). We considered the decisions of 1,683 patients out of 1,707 in the SUEP, since 24 patients (1.4%) had withdrawn their overall consent in the interim and therefore no detailed data were available. Of the 472 HAP patients, the additional consent choices of 450 patients were taken into consideration because 22 patients (4.6%) withdrew their overall consent or were provisionally excluded from the study. The highest refusal rates were

for consent to biosample collection and data transfer to non-EU regulation-conforming countries (related to options for the entire study population). The highest approval rates were found for permission to be recontacted for additional requests and data collection from pretreating physicians.

#### Discussion

Our analysis highlighted some of the major challenges in setting up a multicenter national cohort study during a pandemic in Germany. Of note, in the specific setting of NAPKON as a study with very high resources, considerable public attention, and in a field of great urgency, the median time to a positive ethics vote was less than two weeks, and 30 study sites (65%) were able to join NAPKON within less than three weeks each. In that respect, other than expected, the primary source of recruitment delays was neither the need for ethics consultations nor study activation but on-site organization and resulting lag time between completed study activation and actual inclusion of patients. However, we also documented the high level of bureaucracy and lack of standardization for submission of documents to ethics committees and considerable heterogeneity in votes and annotations, resulting in delays of multiple months for some centers.



**Fig. 7** Correlation of hospitalization incidence in Germany and patient recruitment in the Cross-Sectoral Platform (SUEP, university (UK) and nonuniversity (NUK)) and High-Resolution Platform (HAP) study sites. Recruited patients per week are shown as stacked columns. The observation period is reported in calendar weeks. COVID-19 hospitalization incidence represents the mean number of hospitalizations due to COVID-19 infections per 100,000 inhabitants per calendar week in Germany. Waves are classified according to the specifications of the Robert Koch Institute [27] and visualized in different shades



**Table 4** Specific informed consent options for the Cross-Sectoral Platform (SUEP) and High-Resolution Platform (HAP). The number of patients who agreed or refused to give specific consent was extracted from the trusted third party and reported in absolute numbers and as a proportion of the respondent population. For the SUEP, all options were available to all patients; for the HAP, some options were only available at certain study sites or at certain times, as indicated in the "total" column

	Specific consent	Yes	No	Total
SUEP	Biosample collection	1,373 (82%)	310 (18%)	1683
	Datatransfer to non-EU countries	1,459 (87%)	224 (13%)	1683
	Recontact for additional requests	1,602 (95%)	81 (5%)	1683
	Recontact for additional findings	1,632 (97%)	51 (3%)	1683
	Data collection from pretreating physicians	1,634 (97%)	49 (3%)	1683
HAP	Datatransfer to non-EU countries	388 (86%)	62 (14%)	450
	Recontact for additional findings	422 (94%)	28 (6%)	450
	Recontact for additional requests	439 (98%)	11 (2%)	450
	Genetic testing	431 (96%)	19 (4%)	450
	Additional blood samples for substudy	78 (74%)	28 (26%)	106
	Additional computed tomography	128 (78%)	37 (22%)	165
	Cooperation with industry partners	220 (89%)	27 (11%)	247

The difficulties in clinical trial ethics submission and other clinical study initiation processes have been previously described as challenging. A survey of European hospitals participating in a prospective observational study on chronic postsurgical pain was used to analyze the ethics processes of 24 hospitals in 11 European countries [28]. The approval processes took two weeks to two months due to considerable variation in the approval procedures by European ethics committees. Duley et al. (2008) pointed out challenges in setting up randomized trials [29]. Study initiation processes took approximately one year because study sites had to have their study protocol approved by their own ethics committee even though many other ethics committees had already approved the documents. In comparison to these studies, the application process for ethical approval of the multicenter prospective cohort study NAPKON was fast for most centers. Many ethics committees voted within a few days, giving priority to COVID-19 research projects [30, 31]. Processes were accelerated, for example, by electronic submissions and the possibility of joining the primary vote [32, 33]. However, extreme outliers posed a risk to individual study sites and to the achievement of the overall study objectives. Delayed votes resulted from both waiting for a response from the responsible ethics committee and the need for performing revisions and harmonizing new document versions. Some centers did not meet their site recruitment goal due to their individual late start and consequently had to return grant funds. For affected centers, it was unclear when center initiation could begin. The most extreme delay from ethics approval to first patient recruitment was 170 days.

However, some study sites started recruiting the day after ethics approval, as they underwent study activation and concluded all necessary preparations during the ethics application process. In high-urgency scenarios, using the ethics consultation time for study site preparation seems to be a reasonable approach to save time, although retraining may become necessary in case of unexpected delays during the approval process.

Focusing on the votes themselves, we found that the presence of annotations from ethics committees resulted in significantly longer approval processes. In some cases, adjustments were necessary to the master study documents, whereas in others, annotations were resolved by local versions of individual study documents. The heterogeneity in review time and the number of annotations resulting from the first review between ethics committees was striking. Such low interrater reliability may be indicative of either different assessment standards, i.e., which aspects of a submission are taken into consideration and what the threshold is for annotations, or different assessment quality, i.e., how robust the respective assessment standard is implemented. While our study was not suited to differentiate between these both causes, this poses a multifaceted risk for study investigators. On the one hand, they face a considerable chance that a study that has already been accepted and activated at many other German sites may still run into major objections, comprehensive annotations and long delays when initiating the next site. On the other hand, considering that some annotations are deemed sufficiently relevant to change the master study protocol, processes that are too fast and permeable may not offer sufficient protection to patients and investigators.

The annotations were mostly related to “patient information and consent” and “biosample collection.” Harmonization of these documents with cross-site acceptance for both NAPKON and all future studies would be desirable. The Association of Medical Ethics Committees (AKEK) has already developed an electronic tool that assists in the creation of correct patient informed consent documents [34]. In addition, it would be helpful if ethics committees already listed their requirements publicly on the website — or even on the central website of the AKEK — so that they can be met prior to submission to further hasten the processes. The biosample collection requirements are in general transferable to other studies and should therefore be clearly and publicly available on the ethics committees’ websites. The AKEK has already prepared generally applicable recommendations and templates for biosample collection in clinical trials and other studies [35]. These should be adapted to the concerns of all ethics committees. At the European level, the Task Force Research Ethics Committees of the European research infrastructure BBMRI-ERIC was established with the aim of identifying the requirements of international ethics committees with regard to biosample collections, thus facilitating the establishment of multicenter studies [36].

More than a third of received annotations were formal requests, e.g. to print a certain paragraph in bold letters or to frame it. While highlighting defined sections may be important in pointing out key issues to the reader, conflicting format requests eventually amounted to 19 localized versions of patient information and consent documents. In the context of multiple different versions of the master patient information documents and informed consent forms for different settings, situations, and languages, this caused exponential growth in document variants. We were not able to identify meaningful research on the best strategy to visually emphasize important text passages and strongly suggest that the presence of a specific local preference should not be a precondition for ethical clearance.

NAPKON aims to establish a collaborative infrastructure for rapid national performance of key clinical trials, with a special focus on achieving preparedness for future acute public health hazards. Our analyses indicated that recruitment numbers did not depend exclusively on the number of study sites but demonstrated large variance in recruitment performance between the NAPKON sites. While recruitment numbers were correlated with hospitalization incidence, study sites reported that the workload in patient care was at the expense of the study activity. Declining recruitment during the fourth wave of COVID-19 might also have been caused by the diminishing overall attention to the pandemic, resumption of

other trial activities related to other diseases, and a shift in the hospitalized COVID-19 population toward vaccination opponents with a lower overall trust level in government-funded research [37, 38]. According to a survey among 6217 health workers by the NUM [39] and a study with 420 participants in Munich [40], one factor that led to a reduced willingness to vaccinate compared to the general population was a migration background. An increased share of patients with language barriers was also an obstacle to successful recruitment, according to informal reports from study centers. This problem occurred even though the patient information documents for the SUEP were translated into eight languages.

In addition to consenting to general participation in the NAPKON study, patients could also agree to additional modules. We found that acceptance of all additional options was generally high, with the highest rejection rates unsurprisingly concerning voluntary invasive procedures. Not only did the European Court of Justice declare the EU-US Privacy Shield invalid on July 16, 2020 [41], but specific consent for data transfer to non-EU countries has also become a requirement for the meaningful exchange of data across borders. Our results, with more than 85% of patients agreeing to share their data with scientists living in countries with less comprehensive data protection laws, demonstrate that most patients are willing to waive enforceable control over their health data in favor of international scientific collaboration.

A systematic literature review including 48 studies about attitudes toward biobanking, broad consent, and data sharing in the US found that patients were more reluctant to share their data if commercial companies were involved [42]. Furthermore, Richter et al. reported on 1,006 participants in a population-based survey from 2019 who agreed to the concept of an anonymous and free of charge “data donation” to third parties for medical research in 78.8% and to universities and public institutions in 96.7%. In contrast, only 16.6% of the participants consented to share their data with industry and private companies as well [43]. Interestingly, 90% of the HAP patients agreed to possible cooperation with industry partners. A possible reason could be the urgency of new research findings and media coverage of vaccine development during the COVID-19 pandemic which may have created greater awareness of the role of industry and private companies in medical research.

Limitations regarding the generalizability of our analysis are that (i) the pandemic affected all processes of study setup and study execution, which may limit comparability with study roll-out in a nonpandemic situation; (ii) willingness to participate and patient consent behavior may have been different than usual for pandemic-related research; (iii) we had no means to ascertain that



study centers and coordinating sites actually provided us with all communication among ethics committees, study sites and NAPKON team members; it must be assumed that, e.g., not all telephone calls and emails were recorded and disclosed, and therefore, the overall processing time may have been longer than measured; and (iv) some study sites joined when amendments were already rolled out and the ethics application documents were assessed several times, which may have led to shorter application times and/or fewer annotations.

## Conclusion

With NAPKON, — for the first time in Germany — all university hospitals, as well as many local hospitals and practices, were connected by the common idea of contributing to national and international pandemic responses. Our analysis showed that a rapid build-up is possible if sufficient resources are allocated to the project, especially during a pandemic. Nevertheless, weaknesses of the federated system in Germany were uncovered, which now need to be addressed. Ethics processes need to be further harmonized to avoid hundreds of redundant communications across the many different committees and consolidate assessment standards and review quality. Ethics committees should be encouraged to abstain from enforcing specific local standards regarding formalities (e.g., formatting or exact formulation of specific text passages), which cause extensive work and time delays and have considerable downstream effects, e.g., the need to maintain many different versions of the same documents. In addition, efforts should be taken toward early preparation and robust management of study sites to avoid delays in starting patient enrollment after receiving ethical approval and study site activation.

## Abbreviations

AKEK	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen / Working Group of Medical Ethics Committees
BBMRI-ERIC	Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure European Research Infrastructure Consortium
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung / Federal Ministry of Education and Research
CANCOV	Canadian COVID-19 Prospective Cohort Study
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. / German Center for Cardiovascular Diseases
FrenchCOVID	French COVID Cohort
HAP	Hochauflösende Plattform / High-Resolution Platform
ISARIC	International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium
NAPKON	Nationales Pandemie Kohorten Netz / National Pandemic Cohort Network
NUM	Netzwerk Universitätsmedizin / Network University Medicine
NUK	Nicht-universitäre Klinik / nonuniversity hospital
POP	Populationsbasierte Plattform / Population-Based Platform
RKI	Robert-Koch-Institut / Robert Koch Institute
SARS-Brazil	Brazilian Registry for Clinical Presentation of Individuals With COVID-19

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SOP	Standard operating procedure
SUEP	Sektorenübergreifende Plattform / Cross-Sectoral Platform
UK	Universitätsklinik / university hospital

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00959-0>.

**Additional file 1: Tab. S1.** General overview of documents submitted to the responsible ethics committee for an ethics application for study sites of the Cross-Sectoral Platform (SUEP) and the High-Resolution Platform (HAP). SOP = standard operating procedure; DZHK = German Center for Cardiovascular Research; NUM = Network University Medicine. \*submission only at selected ethics committees. **Tab. S2.** Correlation of hospitalization incidence in Germany and patient recruitment in NAPKON Cross-Sectoral Platform and High-Resolution Platform according to the COVID-19 waves defined by the Robert Koch Institute [27]. Wave consideration does not begin until calendar week (KW) 10/2021 because hospitalization incidences were not available until that week. **Tab. S3.** Correlation of hospitalization incidence in Germany and patient recruitment in NAPKON Cross-Sectoral Platform and High-Resolution Platform according to the COVID-19 waves defined by the Robert Koch Institute [27]. Wave consideration begins at calendar week (KW) 45/2020, describing the first week in which NAPKON patients were recruited. **Fig. S1.** Correlation of COVID-19 incidence in Germany and patient recruitment in the Cross-Sectoral Platform (SUEP, university (UK) and nonuniversity (NUK) study sites) and High-Resolution Platform (HAP) study sites. Recruited patients per week are shown as stacked columns. The observation period is reported in calendar weeks, starting with the NAPKON recruitment launch in November 2020 and ending in the last calendar week of 2021. COVID-19 incidence represents the mean of infections per 100,000 inhabitants per calendar week in Germany [26]. Waves are classified according to the specifications of the Robert Koch Institute [27] and visualized in different shades.

## Acknowledgements

The National Pandemic Cohort Network (NAPKON) was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) via the Network University Medicine (NUM) (FKZ: 01KX2021). We express our gratitude to all study teams that supported the NAPKON study. The study was carried out using the clinical-scientific infrastructure of NAPKON.

We gratefully thank all participating NAPKON infrastructures that contributed to this analysis. The representatives of these NAPKON infrastructures are (alphabetical order): Hannover Unified Biobank, Hannover Medical School, Hannover (Bernemann I, Kersting M, Klopp N, Kopfnagel V, Muecke S), Institute of Epidemiology, Helmholtz Center Munich, Munich (Kuehn-Stein A, Kunze S, Tauchert MK), University Hospital Cologne, Cologne (Brechtel M, Koll CEM, Lee C, Nunes de Miranda S, Nunnendorf M, Sauer G, Seibel K), University Hospital Frankfurt, Frankfurt (Hagen M, Schneider J, Sikdar S, Weismantel C), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin (Balzweit B, Hummel M, Krannich A, Kurth F, Lienau J, Schaller J, Schmidt S, Thibeault C, Zoller T), University of Würzburg, Würzburg (Bauer C, Fiessler C, Goester M, Grau A, Heuschmann P, Hofmann AL, Jiru-Hillmann S, Kammerer K, Kohls M, Miljukov O, Ungethüm K), University of Kiel, Kiel (Krawczak M), University Hospital LMU Munich, Munich (Hellmuth JC), University Medicine Greifswald, Greifswald (Bahls T, Hoffmann W, Schaefer C, Schattschneider M, Stahl D), University Medicine Göttingen, Göttingen (Chaplinkaya I, Hanß S, Pape C), German Center for Cardiovascular Diseases (DZHK), Berlin (Hoffmann J).

We gratefully thank all NAPKON sites for their recruitment. The representatives of the top three SUEP and HAP NAPKON sites are (alphabetical order): Bielefeld University, Medical School and University Medical Center East Westphalia-Lippe, Bielefeld, East Westphalia-Lippe (Alsaad K, Berger B, Hamelmann E, Heidenreich H, Hornberg C, Kulamadayil-Heidenreich NSA, Maasjosthusmann P, Muna A, Olariu C, Ruprecht B, Schmidt J, Tebbe J), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin (Helbig T, Hummel M, Lippert L, Mittermaier M, Mueller-Plathe M, Roennefarth M, Sander LE, Steinbeis F, Steinbrecher S, Zvorc S), University Hospital LMU Munich, Munich (Frank S, Hellmuth JC, Huber M,

Kaeab S, Keppler OT, Khatamzas E, Mandel C, Mueller S, Reeh L, Scherer C, Stubbe H, von Bergwelt M, von Bergwelt M, Weiss L, Zwissler B, University Hospital Technical University Munich, Munich (Barkey W, Erber J, Fricke L, Lieb J, Michler T, Mueller L, Schneider J, Spinner C, Voit F), University Medical Center Freiburg, Freiburg (August D, Barrera M, Goetz V, Imhof A, Koch S, Nieters A, Peyerl-Hoffmann G).

#### Authors' contributions

K.T. and S.H. developed and revised the data computation. K.T. extracted the data. K.T. and S.H. conducted categorizations and performed the evaluation analyses of this manuscript. M.K. and B.L. helped with background information on ethics application and gave advice on how to classify the annotation's content. K.T., S.H., J.V., M.K. and B.L. interpreted the results. K.T. and S.H. drafted the manuscript. B.L., C.P., G.A., H.V., J.-P.R., J.V., K.A., K.H., L.P., M.K., M.St., M.W., R.G., R.L., S.B., S.R., T.I., C.S., C.W., D.K., L.M., M.M., M.N., M.Sc. revised the manuscript critically for important intellectual content. C.P., C.S., C.W., D.K., G.A., H.V., J.P.R., K.H., L.M., M.M., M.N., M.Sc., M.St., M.W., R.G., R.L., S.B., S.R., T.I. were representatives of the NAPKON infrastructure. All authors approved the final version of the manuscript.

#### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The project National Pandemic Cohort Network (NAPKON) is part of the Network University Medicine (NUM) and was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (FKZ: 01KX2021). Parts of the infrastructure of the Würzburg study site were supported by the Bavarian Ministry of Research and Art to support Corona research projects. Parts of the NAPKON project suite and study protocols of the Cross-Sectoral Platform are based on projects funded by the German Center for Infection Research (DZIF). Parts of NAPKON HAP were based on projects co-funded by the Berlin Institute of Health (BIH). We acknowledge support for the Article Processing Charge from the DFG (German Research Foundation, 491454339). The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript. The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

#### Availability of data and materials

The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article and its additional files.

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

##### Consent for publication

Not applicable.

##### Competing interests

The authors declare no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology, Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University of Cologne, University Hospital Cologne, Cologne, Germany. <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Hematology/Oncology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany. <sup>3</sup>Helmholtz Center Munich, Institute of Epidemiology, Research Unit Molecular Epidemiology, Munich, Germany. <sup>4</sup>German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich, Munich, Germany. <sup>5</sup>Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. <sup>6</sup>German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Munich, Munich, Germany. <sup>7</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Berlin, Germany. <sup>8</sup>Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Julius Maximilian University of Würzburg, Würzburg, Germany. <sup>9</sup>University Hospital Würzburg, Institute for Medical Data Science (ImDS), Josef-Schneider Straße 2, 97080 Würzburg, Germany. <sup>10</sup>Hannover Unified Biobank, Hannover Medical School, Hannover, Germany. <sup>11</sup>Department of Medical Informatics, University Medical Center Göttingen, Göttingen,

Germany. <sup>12</sup>Deutsches Herzzentrum der Charité, Medical Heart Center of Charité and German Heart Institute Berlin, Institute of Computer-Assisted Cardiovascular Medicine, Berlin, Germany. <sup>13</sup>Department of Radiology, University Hospital LMU Munich, Munich, Germany. <sup>14</sup>Max Von Pettenkofer Institute & GeneCenter, Virology, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany. <sup>15</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany. <sup>16</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Centre - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany. <sup>17</sup>German Center for Infection Research (DZIF), Partner-Site Cologne-Bonn, Cologne, Germany. <sup>18</sup>Bielefeld University, Medical School and University Medical Center East Westphalia-Lippe, Klinikum Bielefeld, Academic Department of Cardiology and Internal Intensive Care Medicine, Bielefeld, Germany. <sup>19</sup>Trusted Third Party of the University Medicine Greifswald, Ellernholzstr. 1-2, 17475 Greifswald, Germany. <sup>20</sup>School of Medicine, Institute of Clinical Chemistry and Pathobiology, Technical University of Munich, Munich, Germany. <sup>21</sup>TranslaTUM, Center for Translational Cancer Research, Technical University of Munich, Munich, Germany. <sup>22</sup>German Center for Lung Research (DZL), Berlin, Germany. <sup>23</sup>Department I for Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany.

Received: 31 May 2023 Accepted: 22 September 2023

Published online: 17 October 2023

#### References

1. Isaric clinical characterisation group. Global outbreak research: harmony not hegemony. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):770–2.
2. ClinicalTrials.gov. 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/>].
3. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155–63.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
5. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: where are we now? *Acta Trop*. 2021;214: 105778.
6. Myoung J. Two years of COVID-19 pandemic: where are we now? *J Microbiol*. 2022;60(3):235–7.
7. Cancov-Study-Group. CANCOV – The Canadian COVID-19 Prospective Cohort Study 2022 [Available from: <https://cancov.net/>].
8. ClinicalTrials.gov. The Canadian COVID-19 Prospective Cohort Study (CANCOV) NCT05125510 202q [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05125510>].
9. ClinicalTrials.gov. Brazilian Registry for Clinical Presentation of Individuals With COVID-19 (SARS-Brazil) (SARS-Brazil) NCT04479488 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04479488>].
10. ClinicalTrials.gov. French COVID Cohort (FrenchCOVID) NCT04262921 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262921>].
11. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium 2022 [Available from: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/>].
12. Schons M, Pilgram L, Reese J-P, Stecher M, Anton G, Appel KS, et al. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON): rationale, study design and baseline characteristics. *Eur J Epidemiol*. 2022;37:849.
13. Reinhart K, Welte T. Klinische Studien: Abhängiges Deutschland. *Dtsch Arztebl International*. 2022;119(16):A706–7.
14. Beck C. Zur Weiterentwicklung der deutschen Forschungslandschaft 2016 [Available from: <https://www.mpg.de/10357894/zur-weiterentwicklung-der-deutschen-forschungslandschaft>].
15. Pilgram L, Schons M, Jakob CEM, Classen AY, Franke B, Tschamtké L, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity and challenge for registries in health services research: lessons learned from the Lean European Open Survey On SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS). *Gesundheitswesen*. 2021;83(1):45–53.
16. Michalik C, Dress J, Ngouongo S, Staubert S, Weber U, Brockmeyer N, et al. Requirements and tasks of cohorts and registers, the German KoRegIT project. *Stud Health Technol Inform*. 2014;205:1085–9.
17. Schmidt CO, Krabbe CEM, Schossow J, Berger K, Enzenbach C, Kamtsiuris P, et al. Quality standards for epidemiologic cohort studies: An evaluated



- catalogue of requirements for the conduct and preparation of cohort studies. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(1):65–77.
18. Patuleia SIS, Hagenaaers SC, Moelans CB, Ausems M, van Gils CH, Tollenaar R, et al. Lessons learned from setting up a prospective, longitudinal, multicenter study with women at high risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(3):441–9.
  19. Kates SL, Hurni S, Chen MS. Development and challenges in setting up an international bone infection registry. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(6):741–9.
  20. Verband der Universitätsklinika Deutschlands. Übersicht der Universitätsklinika in Deutschland 2023 [Available from: <https://www.uniklinika.de/die-deutschenuniversitaetsklinika/uebersicht-der-universitaetsklinika/>].
  21. Kurth F, Roennefarth M, Thibeault C, Corman VM, Muller-Redetzky H, Mittermaier M, et al. Studying the pathophysiology of coronavirus disease 2019: a protocol for the Berlin prospective COVID-19 patient cohort (Pa-COVID-19). *Infection*. 2020;48(4):619–26.
  22. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 124. Deutschen Ärztetages vom 5. Mai 2021 in Berlin. *Deutsches Ärzteblatt*. 2021;118(23).
  23. Schmidt PDmG. Empfehlung für den Umgang mit multizentrischen Studien außerhalb von AMG oder MPG durch Ethik-Kommissionen, Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. 2019 [Available from: [https://www.akek.de/wp-content/uploads/Studienprotokolle\\_Vorlagen\\_StandJuni2019.docx](https://www.akek.de/wp-content/uploads/Studienprotokolle_Vorlagen_StandJuni2019.docx)].
  24. Bayerische Landesärztekammer. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns. *Bayerisches Ärzteblatt*. 2016 [Available from: [https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/spezial/2016/01/komplettpdf/Berufsordnung\\_5\\_2016\\_.pdf](https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/spezial/2016/01/komplettpdf/Berufsordnung_5_2016_.pdf)].
  25. Smart-Q. ethikPool [Available from: <https://www.smart-q.de/ed-portfolio/ethikpool/>].
  26. RKI. Robert Koch Institute - Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 2022 [2022 Feb 28]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html).
  27. RKI. Robert Koch Institute - Epidemiologisches Bulletin 10/2022 2022 [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/10\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/10_22.pdf?__blob=publicationFile)].
  28. Stamer UM, Naef N, Porz R, Stuber F, Leva B, Meissner W, et al. Ethical procedures and patient consent differ in Europe. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):126–31.
  29. Duley L, Antman K, Arena J, Avezum A, Blumenthal M, Bosch J, et al. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials*. 2008;5(1):40–8.
  30. Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Hinweis zur Bearbeitungszeit "sonstige Forschung" 2022 [Available from: <https://medfak.uni-koeln.de/forschung/forschungsfoerderung/klinische-forschung/ethikkommission/aktuelles>].
  31. Ethikkommission bei der Sächsischen Landesärztekammer. Aktuelle Hinweise zu Covid-19 und ihre Auswirkungen 2022 [Available from: <https://www.slaek.de/de/01/ethikkommission.php>].
  32. Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität. Internetseiten der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität 2022 [Available from: <https://www.aekwl.de/fuer-aerzte/ethik-kommission/>].
  33. Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein. Aktuelle Informationen für Antragsteller / Sponsoren aufgrund der Covid-19-Pandemie 2022 [Available from: <https://www.aekno.de/aerztekammer/ethik-kommission/aktuelles-der-ethik-kommission>].
  34. Association of Medical Ethics Committees (AKEK). eTIC – electronic Tool for Informed Consent documents [Available from: <https://www.akek.de/en/etic-2/>].
  35. Association of Medical Ethics Committees (AKEK). Biobanks [Available from: <https://www.akek.de/en/biobanken/>].
  36. BBMRI-ERIC. Task Force Research Ethics Committees [Available from: <https://www.bbMRI-eric.eu/elsi/task-force-research-committee-ethics/>].
  37. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
  38. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health*. 2021;194:245–51.
  39. Schug C, Erim Y, Geiser F, Hiebel N, Beschoner P, Jerg-Bretzke L, et al. Vaccination willingness against COVID-19 among healthcare workers in Germany: results from a university medicine network survey between November 2020 and January 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(1):74–85.
  40. Akturk Z, Linde K, Hapfelmeier A, Kunisch R, Schneider A. COVID-19 vaccine hesitancy in people with migratory backgrounds: a cross-sectional study among Turkish- and German-speaking citizens in Munich. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1214.
  41. BBC. EU-US Privacy Shield for data struck down by court 2020 [Available from: <https://www.bbc.com/news/technology-53418898>].
  42. Garrison NA, et al. A systematic literature review of individual's perspectives on broad consent and data sharing in the United States. *Genet Med*. 2016;18(7):663–71.
  43. Richter G, Borzikowsky C, Lesch W, Semler SC, Bunnik EM, Buyx A, et al. Secondary research use of personal medical data: attitudes from patient and population surveys in The Netherlands and Germany. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):495–502.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





## **4. Diskussion**

Die Analyse der NAPKON Studieninitiierung hat einige der grundsätzlichen Herausforderungen beim Aufbau einer nationalen multizentrischen Kohortenstudie in Deutschland während einer Pandemie herausgearbeitet. Dieser Prozess war bisher kaum systematisch untersucht und speziell im pandemischen Kontext noch nicht beschrieben worden. Die Abschnitte der Studieninitiierung, welche in unsere Auswertung miteingegangen sind, umfassen den Ethikantragsprozess, die Aktivierung der Studienzentren und die Patient:innen-Rekrutierung.

Die beiden NAPKON Plattformen SÜP und HAP erhielten ihr initiales positives Ethikvotum am 3. November 2020 respektive am 29. Oktober 2020. Bis Ende 2021 wurden vier Amendments für die SÜP eingereicht und zwei für die HAP, so dass insgesamt 121 Ethikanträge in unsere Auswertung miteingingen. Von den 46 initialen Ethikanträgen erhielten 32 (70%) direkt einen positiven Bescheid. Die 14 initialen Anträge, welche zunächst keine positive Bewertung erhielten (30%), erlangten diese nach Überarbeitung und (teilweise mehrfacher) Wiedereinreichung. Schließt man auch die Amendment-Anträge in diese Auswertung mit ein, lag der Anteil an direkt positiven Bescheiden sogar bei 85%.

Eines der überraschendsten Ergebnisse unserer Auswertung war, dass die Zeitspanne bis zu einem positiven Ergebnis der ethischen Beratung im Median weniger als zwei Wochen betrug. Ein Großteil der Studienzentren konnte innerhalb von jeweils drei Wochen seine Teilnahme bei NAPKON initiieren. Dieser rasche Anschluss gelang bei 30 einzelnen NAPKON-Zentren, und damit 65% aller NAPKON-Studienzentren der SÜP und HAP. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei NAPKON um ein Forschungsunterfangen mit vielen Ressourcen und großem öffentlichen Interesse gehandelt hat und dass der Studienaufbau in einer Zeit äußerster Dringlichkeit stattfand.

Anders als erwartet resultierten die Verzögerungen bis zum Einschluss der ersten Patient:innen in den Studienzentren nicht primär aus den Wartezeiten bis zum positiven Ethikvotum oder bis zur Aktivierung der Studienzentren. Vielmehr waren es standortbezogene organisatorische Faktoren, die die Zeitspanne zwischen Aktivierung des Studienzentrums und Rekrutierung der ersten Patient:innen vergrößerten.

### **4.1. Ethikprozess**

Bisherige Untersuchungen, in denen der Aufbauprozess klinischer Studien im Allgemeinen sowie deren Ethikantragsprozess im Speziellen beschrieben und ausgewertet wurde, wurden vor Ausbruch der COVID-19-Pandemie durchgeführt. Im Ergebnis wurden diese Vorgänge als

deutliche Herausforderung beschrieben. Beispielsweise haben Stamer et al. in einer Umfrage europäische Krankenhäuser befragt, die an einer prospektiven Studie zum Thema chronische Schmerzen nach Operationen beteiligt waren. Darin wurden 24 Krankenhäuser in elf europäischen Ländern – unter anderem auch Deutschland – zum Ethikantragsprozess für die Studie befragt. Es wurden beträchtliche Unterschiede in den Anforderungen der Ethikkommissionen gefunden, was insbesondere die Patient:inneninformationen und die Einwilligungsdokumente betraf. In dieser Erhebung wurde eine Ethikantragszeit von zwei Wochen bis zu mehr als zwei Monaten beobachtet.<sup>59</sup>

Duley et al. haben Herausforderungen bei der Durchführung randomisierter Studien zusammengetragen und Lösungsansätze für einzelne Probleme vorgeschlagen. Eine der größten Herausforderungen waren die komplexen Regularien, die der eigentlichen Datenerhebung vorausgingen. Bei ein und derselben multizentrischen Studie musste das Studienprotokoll bei Initiierung eines neuen Standorts häufig erneut begutachtet werden, auch wenn es bereits von Ethikkommissionen desselben Landes anerkannt wurde. Selbst wenn Ethikprozesse auf übergeordneter Ebene (national oder regional) möglich waren, wurden diese meist nur als zusätzliche Instanz eingeschaltet. Bis zur Initiierung der Standorte hatte es häufig über ein Jahr gebraucht, weil Prozesse schrittweise nacheinander durchlaufen werden mussten. Ein Lösungsvorschlag diesbezüglich war, die nationale oder regionale Bewertung als übergeordnetes Ergebnis verpflichtend zu machen. Lokale Überprüfungen sollten nur in besonderen Fällen zugelassen und dann zeitlich begrenzt werden. Ein weiteres Problem, welches Duley et al. identifizierten, lag in der ethischen Bewertung von Amendments, also Veränderungen der Studiendokumente: jegliche Änderung des Studienprotokolls musste erneut der jeweiligen Ethikkommission vorgelegt werden. Eine Alternative zu diesem Vorgehen könnte es sein, die Definition eines Amendments enger zu fassen. Änderungen außerhalb eines Amendments wären dann weiterhin meldepflichtig, aber nicht mehr zustimmungspflichtig.<sup>60</sup>

Im Vergleich mit diesen Untersuchungen kann der Ethikantragsprozess für die meisten NAPKON Studienzentren durchaus als schnell bewertet werden mit einer medianen Antragsdauer von 12,5 Tagen bis zum initialen positiven Ethikvotum. Dabei müssen aber auch die pandemiebedingten Vorteile Erwähnung finden: Viele Ethikkommissionen priorisierten COVID-19-Forschungsprojekte in ihren Beratungen.<sup>61,62</sup> Möglichkeiten zur Beschleunigung des Ethikprozesses waren die elektronische – und damit auch kontaktlose - Einreichung der Unterlagen und die Zustimmung zum Votum der erstvotierenden Ethikkommission.<sup>63 64</sup>

In der Studie von Eichler et al. aus dem Jahr 2019 werden die Ethikprozesse einer multizentrischen Erhebung an 44 Studienzentren in Deutschland ausgewertet.<sup>58</sup> Für die 25 lokalen Ethikvoten der Studie wurde eine mediane Antragszeit von 34 Tagen ermittelt, welche deutlich über der für NAPKON gemessenen medianen Antragszeit von 12,5 Tagen liegt. Es

wurde ebenfalls eine hohe Variabilität der Antragszeiten mit Ausreißern von null bis zu 182 Tagen festgestellt. Ein Grund hierfür könnte die beschleunigte Antragsbearbeitung in NAPKON während der Pandemie gewesen sein, die sich positiv auf die Antragszeit ausgewirkt haben könnte. Ähnlich wie bei NAPKON wurde in der genannten Studie ein Großteil der Anträge direkt positiv beschieden (14 von 25) und der Anschluss an ein Erstvotum ging mit einer kürzeren Antragszeit einher (10 von 25) mit einer medianen Dauer von zwölf Tagen. Eine digitale Einreichung der Antragsunterlagen war in dieser Studie jedoch nur in Einzelfällen möglich (2 von 25) und war gegensätzlich zu unseren Ergebnissen mit längeren Ethikprozessen verbunden.

Hervorzuheben sind in dieser Analyse die beobachtete Differenz der Antragszeiten bei Ethikkommissionen der Universitätskliniken verglichen mit denen der Landesärztekammern. Die medianen Antragszeiten betrugen hier 60,5 Tage respektive 16 Tage. Wir sahen bei NAPKON einen vergleichbaren Unterschied sowohl für die initialen Ethikanträge der SÜP als auch für die SÜP-Amendment-Anträge, allerdings in geringerer Ausprägung mit medianen Zeiten von 17 bzw. elf Tagen (Ethikkommission von Universitätskliniken) und zehn Tagen in beiden Fällen (Ethikkommission von LÄK). Bei der Auswertung der Nachforderungen und Hinweise unterschieden Eichler et al. zwischen den Kategorien „formale“, „inhaltliche“ und „schwerwiegende Änderungen“, wobei formale Aspekte den Großteil der Anmerkungen ausmachten.

Im Hinblick auf die Einreichungsprozesse der Ethikanträge an den unterschiedlichen NAPKON-Standorten fielen im Besonderen bürokratische Hürden und fehlende Standardisierungen auf, welche die Prozesse verlangsamt haben. Die ethischen Beratungen wiesen ein hohes Maß an Heterogenität auf, sowohl in Bearbeitungsdauer und Ergebnissen als auch in Anzahl und Inhalt der Anmerkungen. Dies führte bei wenigen Studienzentren zu Verzögerungen von mehreren Monaten, beispielsweise beim Ethikprozess eines HAP-Studienzentrums, welcher 237 Tage länger dauerte als der Median in dieser Gruppe.

Diese Ausreißer können ein Risiko für das Erreichen der gesamten Studienziele darstellen. Die Verzögerungen kamen sowohl durch lange Wartezeiten auf eine Antwort der zuständigen Ethikkommission zustande als auch durch die Notwendigkeit, umfassende Änderungen an den Dokumenten vorzunehmen, die dann wiederum eine Harmonisierung aller Dokumente notwendig machten. Diese Verspätungen können sich auch auf die Studienzentren selbst auswirken: Aufgrund des verspäteten individuellen Studienstarts waren manche Zentren nicht in der Lage, ihr Rekrutierungsziel zu erreichen und mussten daraufhin Fördermittel zurückgeben. Für die betroffenen Zentren war zudem über einen langen Zeitraum nicht klar, wann die Studieninitiierung tatsächlich erfolgen konnte.

#### **4.1.1. Koordiniertes Verfahren**

Um das zeitaufwändige Verfahren der Mehrfachbewertung von multizentrischen Forschungsprojekten zu vereinfachen, hat der AKEK 2018 ein Testverfahren zur "koordinierten Bearbeitung" eingeführt. In die Testphase wurden zunächst ausschließlich multizentrische prospektive Datenerhebungen mit einbezogen. Der zeitliche Ablauf des Verfahrensvorschlags wird im Folgenden skizziert.

Für das koordinierte Verfahren beantragt die Studienkoordination ein Votum bei der sogenannten koordinierenden Ethikkommission sowie bei den lokal zuständigen Ethikkommissionen. Bestätigungen zu Eingang und Vollständigkeit des Antrags werden nach zentraler Abstimmung aller beteiligten Ethikkommissionen an die Studienkoordination übermittelt, gemeinsam mit Angaben zum zeitlichen Ablauf des Verfahrens. Eventuelle Nachforderungen von Dokumenten werden von der koordinierenden Ethikkommission gestellt, nur zentrumsspezifische Unterlagen werden von den lokalen Ethikkommissionen nachgefordert.

Die lokalen Ethikkommissionen übermitteln die Ergebnisse Ihrer Beratungen an die koordinierende Ethikkommission, die unter Berücksichtigung dieser eine Stellungnahme verfasst und an die Studienkoordination sowie die lokalen Ethikkommissionen versendet. Die Studienkoordination bearbeitet die Hinweise und Anmerkungen und reicht den überarbeiteten Antrag wiederum an die koordinierende und die lokalen Ethikkommissionen zurück. Daraufhin erstellt die koordinierende Ethikkommission ein Votum und übermittelt dieses an alle Beteiligten. Die lokalen Ethikkommissionen erstellen in der Folge ihr eigenes Votum, in dem sie das koordinierte Votum entweder übernehmen oder davon abweichen.

Nach dem in der Verfahrensbeschreibung 2020 zur „koordinierte[n] Bearbeitung multizentrischer Forschungsvorhaben durch die zuständigen Ethikkommissionen“ vorgeschlagenen Zeitplan sollten die Voten für alle beteiligten Standorte spätestens nach 95 Kalendertagen vorliegen. Dabei ist allerdings nicht der Zeitraum eingerechnet, der für die Bearbeitungen durch die Studienkoordination benötigt wird. Selbst im best-case-Szenario hätte dieses koordinierte Verfahren für NAPKON sicherlich zu einem verzögerten ersten Votum und damit zu einem späteren Beginn der Patient:innenrekrutierung geführt, da die initialen Voten bereits nach 41 Tagen (SÜP) bzw. fünf Tagen (HAP) vorlagen. Eine Bündelung der Anmerkungen für alle darauffolgenden Ethikprozesse hätte jedoch Vorteile bieten können. Mit einer abgestimmten Bearbeitung könnten ähnliche Anmerkungen gemeinsam bearbeitet werden, konkurrierende Formatvorgaben müssten vereinheitlicht werden und Kommunikation ausschließlich mit der koordinierenden Ethikkommission stattfinden. Auf diese Weise könnten Zeit und Ressourcen eingespart werden. Auch die Ausreißer-Zentren mit extrem langen

Bearbeitungszeiten einiger Ethikkommissionen hätten durch ein koordiniertes Verfahren möglicherweise vermieden werden können.<sup>65</sup>

#### **4.1.2. Zustimmung zum Erstvotum und digitale Einreichung**

Wir konnten anhand unserer Auswertung zwei häufig genutzte Methoden identifizieren, die eine Verkürzung des Ethikprozesses zur Folge hatten. Dabei handelte es sich um die Übernahme der Bewertung der erstvotierenden Ethikkommission und um die digitale Einreichung der Antragsunterlagen. Zudem wurde auf einigen der untersuchten Voten vermerkt, dass bei der Beratung ein verkürztes Verfahren Anwendung gefunden hatte. Da jedoch nicht zwingend ein Kommentar vorlag, ob es sich um ein reguläres oder verkürztes Verfahren gehandelt hatte, konnten wir dazu keine weiteren Analysen vornehmen.

Durch die direkte Zustimmung zum Votum der erstvotierenden Ethikkommission ohne eigene Prüfung konnte die Ethikantragszeit um sechs (Ethikkommission von Universitätskliniken) bzw. drei (Ethikkommission von LÄK) Tage verkürzt werden. Wir stellten fest, dass die Ethikkommissionen der LÄK eher dazu neigten, dieses Verfahren anzuwenden als die Ethikkommissionen von Universitätskliniken. Die Möglichkeit zur Zustimmung zum Erstvotum könnte den Ethikprozess verkürzen und sollte in geeigneten Fällen angewendet werden. Eine Bekanntgabe der Voraussetzungen für eine solches Verfahren wäre für die Studienkoordination hilfreich, um dieses gezielt anstreben zu können.

Die Möglichkeit einer digitalen Antragsstellung war in unserer Auswertung bei 63% der Ethikkommissionen der SÜP gegeben. Diese Art der Einreichung verkürzte die Zeit bis zur ersten Rückmeldung der Ethikkommission für alle initialen Ethikprozesse der SÜP signifikant. Die Zeitersparnis lag bei 4,5 Tagen, was bei eng getakteten Zeitplänen eine relevante Erleichterung für die Studienkoordination darstellen kann. Eine konsequente Digitalisierung bei der Antragsstellung ist notwendig, um Antwortzeiten zu verkürzen, einfachere und übersichtlichere Überarbeitungen durchzuführen und ressourcenschonend zu arbeiten.

#### **4.1.3. Inhalt der ethischen Beratungen**

Insgesamt haben wir 354 Anmerkungen zu den Ethikanträgen von den Ethikkommissionen erhalten. Diese haben wir nach Dokument und Art der Anmerkung kategorisiert und inhaltliche Fragestellungen zudem mit Stichworten versehen. Beim Inhalt der Ethikvoten haben wir Unterschiede zwischen den Ethikkommissionen in der Auslegung und Formulierung der Ergebnisse feststellen können. Beispielsweise war es teilweise nicht ersichtlich, welche Überarbeitung für den Erhalt eines positiven Ergebnisses notwendig waren und bei welchen

Anmerkungen es sich lediglich um Vorschläge zur Verbesserung der Studiendokumente handelte.

Die Ethikkommission der TU Dresden war in der Beratung des NAPKON-Projekts die einzige Ethikkommission, die ihrem Votum einen Bewertungsmaßstab beigelegt hatte (Abb. 6). Auf Grundlage dieses Informationsschreibens und im Abgleich mit allen eingegangenen Voten haben wir für unsere Auswertung die einheitlichen Kategorien zur Bewertung der Beratungsergebnisse erstellt. Eine im Vorfeld bekannte und einheitliche Formulierung für alle Ethikkommissionen wäre wünschenswert. So könnte zwischen den Ergebnissen verschiedener Studienzentren leichter verglichen und die Bewertung nachvollzogen werden, sowie die im Anschluss möglicherweise notwendigen Bearbeitungen geplant werden.

Nach Auffassung der Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden bestehen gegen das vorgesehene Amendment / die nachträglichen Änderungen

- ☐ keine Bedenken.
- ☒ keine Bedenken. Die nachfolgend aufgeführten Hinweise bzw. Empfehlungen<sup>1</sup> sollten jedoch berücksichtigt werden. Eine erneute Vorlage der überarbeiteten Unterlagen ist nicht notwendig.
- ☐ grundsätzlich keine Bedenken, wenn die nachfolgend aufgeführten Auflagen<sup>2</sup> berücksichtigt werden. Dazu sind explizit nachgeforderte Unterlagen nachzureichen bzw. die entsprechend überarbeiteten Unterlagen erneut im track-change-Modus vorzulegen.  
Darüber hinaus ggf. erteilte Hinweise / Empfehlungen sollten lediglich beachtet werden.
- ☐ Bedenken, welche gegebenenfalls ausgeräumt werden können. Hierzu bitten wir zu den nachfolgend aufgeführten Auflagen<sup>2</sup> Stellung zu nehmen, explizit nachgeforderte Unterlagen nachzureichen bzw. die entsprechend überarbeiteten Unterlagen erneut im track-change-Modus vorzulegen. (Darüber hinaus ggf. erteilte Hinweise / Empfehlungen sollten lediglich beachtet werden.)  
Ein abschließendes Beratungsergebnis kann anhand der bisherigen Unterlagen noch nicht erfolgen.
- ☐ schwere Bedenken, die nachfolgend im Einzelnen aufgeführt werden. Die Ethikkommission versagt ihre Zustimmung.

Abbildung 6: Bewertungsmaßstab zur Beratung eines Amendments der TU Dresden<sup>66</sup>

Mehr als ein Drittel der von uns untersuchten Anmerkungen waren Aufforderungen, formale Aspekte der eingereichten Dokumente zu verändern. Beispielsweise sollte ein bestimmter Absatz fett gedruckt oder in einen Rahmen gesetzt werden. Es kann selbstverständlich wichtig sein, einen bestimmten Abschnitt auffallend zu markieren, um den Lesenden inhaltliche Schlüsselpunkte zu verdeutlichen, aber sich teilweise widersprechende Formatvorgaben haben im Fall von NAPKON zu 19 lokalen Versionen der Informations- und Einwilligungsdokumente geführt. Da zusätzlich verschiedene Versionen der Master-Dokumente für die unterschiedlichen Studien-Bereiche, Situationen und Sprachen erstellt

wurden, hatten diese formalen Vorgaben einen exponentiellen Anstieg der Dokument-Varianten zur Folge. Wir waren nicht in der Lage, sinnvolle Vorschläge zur am besten geeigneten Art der visuellen Hervorhebung wichtiger Textpassagen zu identifizieren. Daher empfehlen wir dringend, dass lokale Präferenzen keine Voraussetzung für ein positives Ergebnis der ethischen Beratung sein sollten.

Wir haben die Anzahl der Anmerkungen zu einem Ethikvotum und die Zeitspanne bis zum Erhalt eines zustimmenden Ergebnisses ausgewertet und einen positiven Zusammenhang gefunden. Allein das Vorhandensein von Anmerkungen im Ergebnisschreiben der Ethikkommission korrelierte mit einem signifikant längeren Ethikantragsprozess. Diese Anmerkungen zogen in manchen Fällen eine Änderung der Master-Dokumente nach sich, in anderen Fällen wurden lokale Versionen erstellt, um den Anmerkungen der lokalen Ethikkommission Rechnung zu tragen.

Die Unterschiede in der Bearbeitungszeit und in der Anzahl der Anmerkungen bei der ersten Begutachtung der Dokumente durch die Ethikkommissionen waren erstaunlich. Eine solch niedrige Übereinstimmung in den Bewertungen, auch Interraterreliabilität genannt, kann möglicherweise durch Unterschiede in den Bewertungsstandards der Ethikkommissionen bedingt sein. Beispielsweise kann es unterschiedlich gehandhabt werden, welche Aspekte eines Ethikantrags zur Begutachtung herangezogen werden oder wie hoch die Schwelle zum Erstellen einer Anmerkung ist. Möglicherweise können auch Unterschiede in der Einhaltung der Bewertungsstandards diesen Umstand erklären, wenn beispielsweise ein Bewertungsstandard eingeführt wurde, dessen Einhaltung aber nicht konsequent umgesetzt wird.

Unsere Analyse ist nicht geeignet zwischen den möglichen Ursachen zu differenzieren, aber diese ausgeprägte Heterogenität der Ethikvoten bzw. die niedrige Interraterreliabilität stellt ein erhebliches und vielschichtiges Problem für die Studienkoordination dar. Einerseits kann es passieren, dass ein Forschungsvorhaben bereits durch mehrere Ethikkommissionen positiv bewertet wurde, an einzelnen Studienzentren schon angelaufen ist und sich beim Anschluss eines weiteren Zentrums dennoch große Hürden im Ethikantragsprozess ergeben. Viele Anmerkungen, umfassende Überarbeitungen und erneute Wartezeiten können sich zu einer erheblichen Verzögerung summieren. Andererseits werden auch im Verlauf des Studienaufbaus immer wieder auf Anmerkungen der Ethikkommissionen hin Überarbeitungen durchgeführt, die als so tiefgreifend angesehen werden, dass auch das Master-Studienprotokoll verändert werden muss. Zu schnelle und zu durchlässige Prozessabläufe hingegen bergen die Gefahr, keine ausreichende Sicherheit für Patient:innen und Forschende zu gewährleisten.

#### 4.1.4. Antragsdokumente

Die Anmerkungen durch die Ethikkommissionen haben sich zum Großteil auf die Dokumente „Patient:inneninformationen und Einwilligungserklärung“ und „Bioprobensammlung“ bezogen. Eine Harmonisierung dieser Dokumente mit Akzeptanz über alle Studienzentren hinweg – sowohl für NAPKON als auch für zukünftige Studien – wäre wünschenswert. Der AKEK hat bereits ein elektronisches Tool entwickelt, das bei der Erstellung von Dokumenten zur Patient:inneninformation und der Einwilligungserklärung assistieren soll. Das „electronic Tool for informed consent documents“ (eTIC) ist eine kostenlose Software, die sowohl Strukturvorgaben und Standardtexte bereitstellt als auch eine Überprüfung der frei erstellbaren Textabschnitte auf Verständlichkeit anbietet. Dieses Angebot steht für verschiedene Studienarten zur Verfügung und hat eine erleichterte Erstellung von verständlichen und korrekten Informationsunterlagen zum Ziel. Perspektivisch soll das Werkzeug auch bei weiteren Fragestellungen im Studienaufbau assistieren, beispielsweise bei der Klärung der Frage, um welche Art von Studie es sich bei dem angestrebten Projekt handelt.<sup>67</sup>

Diese Frage ist bei weitem nicht so einfach zu beantworten, wie möglicherweise angenommen: Rikkert et al. hatten 2005 untersucht, wie eine multinationale Beobachtungsstudie zu Therapieregimen bei Demenz in verschiedenen europäischen Ländern bewertet wurde. Es zeigte sich, dass die Ethikkommissionen dasselbe Forschungsvorhaben unterschiedlich einordneten: als klinische Studie, als epidemiologische Studie und nicht als Studie – mit den entsprechenden Auswirkungen für die notwendigen Dokumente.<sup>68</sup>

Es wäre hilfreich für Antragstellende, wenn Ethikkommissionen ihre spezifischen Anforderungen an die Antragsdokumente übersichtlich und öffentlich einsehbar machen würden. Dies könnte digital auf der jeweiligen Website erfolgen oder sogar zentral auf der Website des AKEK. Dadurch wäre eine weitere Beschleunigung des Ethikprozesses möglich, da diese Kriterien bereits vor der Antragstellung beachtet und erfüllt werden könnten.

Die Anforderungen für Bioprobensammlungen sind im Allgemeinen auf andere Studien übertragbar und sollten daher klar formuliert und einfach zugänglich sein, beispielsweise auf den Websites der Ethikkommissionen. Der AKEK hat für diesen Bereich bereits generell übertragbare Empfehlungen und Vorlagen für Dokumente zur Bioprobensammlung bei klinischen Studien und „anderen Forschungsvorhaben“ erstellt. Diese Vorgaben sollten so angepasst werden, dass sie die Anforderungen aller deutschen Ethikkommissionen berücksichtigen.<sup>69</sup> Auf europäischer Ebene wurde die Task Force Research Ethics Committees der europäischen Forschungsplattform BBMRI-ERIC ins Leben gerufen, um die Voraussetzungen und Herausforderungen hinsichtlich Bioprobensammlungen in transnationalen und kollaborativen Forschungsprojekten zu untersuchen und damit den Aufbau europäischer Studien zu erleichtern.<sup>70</sup>



## **4.2. Aktivierung der Studienzentren**

Der organisatorisch notwendige Schritt zwischen Erhalt eines positiven Ethikbescheids und dem Start der Patient:innen-Rekrutierung besteht in der Aktivierung des jeweiligen Studienzentrums. Dazu zählt die Registrierung des Studienpersonals und der Studiengeräte bei der zentralen Datenplattform sowie die Durchführung von Trainings zur Umsetzung der Studie. Diese Maßnahme soll eine vorzeitige Datenerhebung der Studienzentren vor ethischer Freigabe verhindern und eine optimale Vorbereitung der Zentren gewährleisten. Gleichzeitig darf der Fortschritt der Studie nicht unnötig verzögert werden.

Die Aktivierungszeit betrug für die NAPKON-Studienzentren der HAP und SÜP im Median elf Tage, mit den schnellsten Aktivierungen bei den nicht-universitären Zentren der SÜP. Zu Beginn der Studie stieg die Anzahl an aktiven Studienzentren rasch an, sodass im März 2021 bereits die Hälfte aller Zentren aktiviert waren. Dieser schnelle Anstieg lässt auf eine gute Vorbereitung der Studienzentren während der Zeit des Ethikprozesses schließen, wobei kleinere Studienzentren agiler in der Umsetzung der Aktivierungsprozesse zu sein scheinen als große Zentren.

Die längste von uns ermittelte Dauer vom positiven Ethikvotum bis zur ersten Patient:innen-Rekrutierung betrug 170 Tage. Es gab hingegen auch Studienzentren, die am Folgetag des Ethikvotums mit der Rekrutierung der ersten Patient:innen begannen. Diese Zentren hatten die Zeit des Ethikprozesses genutzt, um die Zentrumsaktivierung und alle weiteren organisatorischen Maßnahmen vorzubereiten und soweit möglich bereits durchzuführen. In Szenarien großer Dringlichkeit scheint die Vorbereitung der Studienzentren eine sinnvolle Möglichkeit zu sein, die Ethikantragszeit effizient zu nutzen. Bei unerwarteten Verzögerungen kann es allerdings notwendig werden, dieses Verfahren wieder auszusetzen, um Ressourcen nicht zu verschwenden.

## **4.3. Rekrutierung**

NAPKON zielt darauf ab, eine kollaborative Infrastruktur zu erschaffen, die in der Lage ist, wichtige klinische Studien im nationalen Kontext schnell umzusetzen. Der Fokus liegt dabei insbesondere darauf, eine dauerhafte Bereitschaft für kommende akute Bedrohungen der öffentlichen Gesundheit zu etablieren. Unsere Auswertung hat Hinweise dafür geliefert, dass die Anzahl der rekrutierten Patient:innen jedoch nicht allein von der Anzahl der Studienzentren abhängt.

Wir haben eine große Varianz der Rekrutierungsleistung zwischen den einzelnen NAPKON-Studienzentren verzeichnet und analysiert. Je größer das Studienzentrum, desto größer war auch die Zahl rekrutierter Patient:innen mit einem deutlichen Unterschied zwischen den universitären und den nicht-universitären Zentren. Während die durchschnittliche Rekrutierungsleistung 39 Teilnehmende pro Studienzentrum betrug, lag sie bei den nicht-universitären Zentren der SÜP bei elf und bei den SÜP-Universitätskliniken bei 53. Zum Vergleich definierten wir den Begriff der leistungsstarken und leistungsschwachen Studienzentren als solche, die innerhalb ihrer Plattform besonders viele Patient:innen (drittes Quartil) bzw. wenige (erstes Quartil) rekrutierten. Jeweils drei leistungsstarke Studienzentren rekrutierten dabei mehr als die Hälfte aller Patient:innen in ihrer Plattform.

Die Anzahl der Rekrutierungen war zudem abhängig von der vorherrschenden Hospitalisierungsinzidenz, was sich durch die erhöhte Verfügbarkeit von den Einschlusskriterien entsprechenden Teilnehmenden erklären lässt. Berichte aus einzelnen Studienzentren legten jedoch nahe, dass die umfangreiche Patientenbetreuung teilweise zu Lasten der Studienaktivität ging. Der Rückgang der Rekrutierungen während der vierten COVID-19-Welle (KW 31-51 2021) könnte auch im öffentlichen Interessenverlust für die pandemische Lage im Allgemeinen begründet sein. Ebenso ziehen wir die Wiederaufnahme von Studien zu anderen Erkrankungen und den Wandel der hospitalisierten Patientengruppe hin zu Menschen mit Impfskepsis und insgesamt geringerem Vertrauen in staatlich geförderte Forschung als Ursachen in Betracht.<sup>71,72</sup> Laut einer Umfrage des NUM unter 6217 Mitarbeitenden im Gesundheitswesen und einer Studie aus München mit 420 Teilnehmenden war ein Migrationshintergrund ein Faktor, der zu einer reduzierten Impfbereitschaft im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geführt hat.<sup>73,74</sup> Ein erhöhter Anteil an Menschen mit Sprachbarrieren war laut mündlichen Berichten aus den Studienzentren ebenfalls ein Hindernis für eine erfolgreiche Rekrutierung. Dieses Problem bestand trotz der Übersetzung der Studiendokumente für die SÜP in acht verschiedene Sprachen.

#### **4.4. Zusatz-Einwilligungen**

Zusätzlich zur allgemeinen Einwilligung in die NAPKON-Studie hatten Patient:innen die Möglichkeit, ihre Einwilligung zu verschiedenen Zusatz-Modulen zu geben. Wir haben gezeigt, dass die generelle Bereitschaft zur Einwilligung in Zusatz-Module hoch war. Die höchsten Ablehnungsraten fanden sich bei der Einwilligung zu invasiver Zusatzdiagnostik.

Am 16. Juli 2020 hat der Europäische Gerichtshof den EU-US-Privacy-Shield für ungültig erklärt. Damit ist die explizite Zustimmung zum Daten-Transfer in nicht-EU-Länder eine Voraussetzung für den internationalen Datenaustausch geworden.<sup>75</sup> Unsere Auswertung hat ergeben, dass über 85% der Teilnehmenden damit einverstanden waren, ihre Daten mit

Wissenschaftler:innen aus Ländern mit weniger umfassenden Datenschutzbestimmungen zu teilen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die meisten Patient:innen dazu bereit sind, auf die durchsetzbare Kontrolle über ihre Gesundheitsdaten zu verzichten, um im Gegenzug die internationale Zusammenarbeit in der Wissenschaft zu stärken.

Als Alternative zu optionalen Einwilligungsmodulen kann bei der Studieneinwilligung auch das Konzept des „broad consent“ angewendet werden. Bei einer solchen umfassenden Zustimmung wird die Erlaubnis erteilt, Biomaterialien, Gesundheitsdaten und genetische Informationen prospektiv aufzubewahren, um sie für kommende Forschungszwecke zu verwenden, ohne diese im Vorfeld genauer einzugrenzen. Die Einstellung gegenüber Biobanken, „broad consent“ und Datenaustausch in den USA wurde 2013 in einer systematischen Übersichtsarbeit von Garrison et al. untersucht. Bei der Auswertung von 48 Studien zur Einstellung gegenüber „broad consent“ wurde festgestellt, dass Teilnehmende zwar häufig einwilligen, wenn „broad consent“ die einzige Option ist, aber nur eine Minderheit diese Möglichkeit wählt, wenn Alternativen geboten werden. Des Weiteren kam die Studie zu dem Ergebnis, dass die Akzeptanz von „broad consent“ erhöht wurde, wenn eine De-Identifikation der Daten – beispielsweise durch Anonymisierung – erfolgte. Patient:innen waren generell bereit dazu, ihre Daten und Bioproben mit anderen Forschenden zu teilen, aber zurückhaltender, sobald kommerzielle Unternehmen beteiligt waren.<sup>76</sup>

Richter et al. berichteten über 1006 Teilnehmende einer Bevölkerungs-basierten Umfrage von 2019, die dem Konzept einer anonymen und kostenlosen Datenspende zugestimmt hatten. In die Datenspende gegenüber Dritten zum Zwecke der medizinischen Forschung willigten 78,8% der Teilnehmenden ein, gegenüber Universitäten und öffentlichen Einrichtungen sogar 96,7%. Im Gegensatz dazu stimmten nur 16,6% der Teilnehmenden einer Datenspende an die Industrie und private Unternehmen zu.<sup>77</sup>

Interessanterweise haben in unserer Auswertung der NAPKON-Einwilligungsmodule 90% der HAP-Patient:innen einer möglichen Kooperation mit Industriepartnern zugestimmt. Ein Erklärungsansatz für diese überraschend hohen Zustimmungsraten könnte die allseits wahrgenommene Dringlichkeit für neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu COVID-19 sein. Auch die mediale Berichterstattung über die Impfstoffentwicklung während der Pandemie könnte einen Teil zu dieser hohen Bereitschaft beigetragen haben, da hierdurch die Rolle von Industrie und Privatunternehmen in der biomedizinischen Forschung in den Vordergrund gerückt wurde.

#### **4.5. Limitationen**

Die Generalisierbarkeit unserer Analyse der NAPKON Studieninitiierung wird insofern eingeschränkt, als dass alle Aspekte des Studienaufbaus und der Studiendurchführung durch

die Pandemie beeinflusst wurden. Dieser Umstand könnte die Vergleichbarkeit mit Studien in der nicht-pandemischen Situation vermindern. Die Einwilligungsbereitschaft zur Gesamtstudie und den optionalen Einwilligungs-Modulen kann höher ausgefallen sein als es während einer nicht-pandemischen Lage der Fall gewesen wäre.

Des Weiteren hatten wir keine Möglichkeit, sicherzustellen, dass die Studienzentren sowie die Studienkoordination uns von jeglicher Kommunikation zwischen Ethikkommissionen, Studienzentren und NAPKON Mitarbeitenden berichtet haben. Wir müssen annehmen, dass beispielsweise nicht alle Telefonate und E-Mails dokumentiert und vorgelegt wurden. Darum ist es möglich, dass die Gesamtzeit der Ethikantragstellung beispielsweise länger war als das gemessene Ergebnis. Einige Studienzentren sind NAPKON erst später während der Pandemie beigetreten, als bereits Amendments eingereicht und bewilligt wurden und die Studiendokumente mehrfach bewertet und überarbeitet wurden. Diese Studienzentren könnten dadurch von einer kürzeren Ethikantragszeit und / oder weniger Anmerkungen profitiert haben.

#### **4.6. Ausblick**

Mit NAPKON wurden das erste Mal in Deutschland alle Universitätskliniken und viele lokale Krankenhäuser und Praxen durch die gemeinsame Idee miteinander verbunden, an einer nationalen und internationalen Antwort auf die Pandemie mitzuwirken. Unsere Analyse zeigt, dass ein schneller Aufbau eines solchen Netzwerks möglich ist, wenn diesem Projekt – insbesondere während einer Pandemie – ausreichend Ressourcen zur Verfügung stehen. Dennoch konnten wir Schwächen innerhalb des föderalen Systems aufdecken, welche angegangen werden müssen, um eine effektive Pandemiebereitschaft zu gewährleisten.

Im Bereich der Studienkoordination sollten Anstrengungen unternommen werden hinsichtlich einer frühzeitigen Vorbereitung und eines robusten Managements von Studienzentren. Ziel sollte es sein, Verzögerungen beim Rekrutierungsstart zu vermeiden, sobald das zustimmende Ethikvotum vorhanden und die Zentrumsaktivierung erfolgt ist.

Eine weitere Harmonisierung der Ethikprozesse ist notwendig, um eine Vielzahl redundanter Mitteilungen zwischen den Ethikkommissionen zu vermeiden und um die Bewertungsmaßstäbe und -qualität zu verfestigen. Die Ethikkommissionen sollten dazu aufgerufen werden, von lokalen Spezifika bezüglich Formalitäten Abstand zu nehmen (z.B. Formatierungen oder exakte Formulierungen einzelner Textpassagen), welche einen ausufernden Arbeits- und Zeitaufwand nach sich ziehen und beträchtliche Auswirkungen haben, beispielsweise die Verwaltung und Aufrechterhaltung mehrfacher Versionen desselben Dokuments.

Unter der Pressemitteilung „eine Studie – ein Votum“ hat die Bundesärztekammer am 20. Juni 2024 bekanntgegeben, dass sie gemeinsam mit dem AKEK ein „Verfahren zur bundesweiten Vereinheitlichung der berufsrechtlichen Beratung [...]“ beschlossen hat.<sup>78</sup> Mit dem „Verfahrensvorschlag zur Harmonisierung der berufsrechtlichen Beratung [...]“ vom 15. Juni 2024 soll der Ethikprozess für multizentrische Studien in Deutschland vereinfacht werden, indem – angelehnt an das Verfahren bei Arzneimittelstudien – das Votum einer nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission für die gesamte Studie ausreicht.<sup>79</sup> Damit planen die Ethikkommissionen, Abstand vom Mehraugenprinzip in der Begutachtung multizentrischer Studien zu nehmen. Ziel dieses Vorschlags sind die Aufwandsreduktion der Antragstellenden bei gleichwertiger Beratungsqualität durch Standardisierung der Bewertungsmaßstäbe und die Vereinheitlichung der Antragsunterlagen. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, inwiefern dieser Verfahrensvorschlag umgesetzt wird und ob dadurch die erwarteten Verbesserungen herbeiführt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021; **21**(4): 245-56.
2. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 01.03.2024 2024).
3. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 2020; **41**(12): 1100-15.
4. Yang W, Yang S, Wang L, et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Virology* 2022; **37**(5): 704-15.
5. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med* 2021; **29**(1): 20-36.
6. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022; **399**(10335): 1618-24.
7. Scovino AM, Dahab EC, Vieira GF, Freire-de-Lima L, Freire-de-Lima CG, Morrot A. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. *Front Immunol* 2022; **13**: 834098.
8. Zabidi NZ, Liew HL, Farouk IA, et al. Evolution of SARS-CoV-2 Variants: Implications on Immune Escape, Vaccination, Therapeutic and Diagnostic Strategies. *Viruses* 2023; **15**(4).
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med* 2023; **133**(4).
10. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Overview. 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) (accessed 01.03.2024 2024).
11. Institut RK. Antworten auf häufig gestellte Fragen zur COVID-19-Pandemie. 2023. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ-Liste-COVID-19-Pandemie.html> (accessed 01.03.2024 2024).
12. Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther* 2022; **7**(1): 146.
13. WHO. COVAX Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax> (accessed 05.03.2024 2024).

14. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci* 2020; **27**(1): 104.
15. Institut RK. Warum waren und bleiben Impfungen wichtig? 2023. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ-Liste-COVID-19-Pandemie.html> (accessed 05.03.2024 2024).
16. Group WB. World Development Report 2022: Finance for an Equitable Recovery. Washington, D.C., DC: World Bank Publications., 2022.
17. Prof. Dr. Klaus Boehnke DGD, Dr. Regina Arant, Dr. Kai Unzicker. Gesellschaftlicher Zusammenhalt in Baden-Württemberg 2022 Langfassung, 2022.
18. Heisbourg F. From Wuhan to the World: How the Pandemic Will Reshape Geopolitics. *Survival* 2020; **62**(3): 7-24.
19. Bonotti M, Zech ST. The Human, Economic, Social, and Political Costs of COVID-19. Springer Singapore; 2021: 1-36.
20. WHO. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 2023. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (accessed 06.03.2024 2024).
21. Bundesregierung D. Corona-Schutzmaßnahmen sind ausgelaufen 2023. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/ende-corona-massnahmen-2068856> (accessed 06.03.2024 2024).
22. tagesschau. Virologe Drosten zur Corona-Lage: "Die Pandemie ist vorbei". 2022. <https://www.tagesschau.de/inland/gesellschaft/corona-pandemie-drosten-101.html> (accessed 05.03.2024 2024).
23. NIH NIoH. COVID-19 Funded Research Projects. 2024. <https://covid19.nih.gov/funding> (accessed 21.04.2023 2024).
24. BMBF BfBuF. Coronavirus: Was tut das BMBF? 2020. <https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/kurzmeldungen/de/coronavirus-was-tut-das-bmbf.html> (accessed 21.04.2024 2024).
25. RKI RKI. Generische nationale Krisenplanung und –management. 2023. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Preparedness\\_Response/Krisenplanung.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Preparedness_Response/Krisenplanung.html) (accessed 03.05.2024 2024).
26. RKI RKI. Nationale Pandemieplanung 2024. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Preparedness\\_Response/Pandemieplanung.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Preparedness_Response/Pandemieplanung.html).
27. Robert-Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil 1 - Strukturen und Maßnahmen. Berlin; 2017. p. 74.
28. Robert-Koch-Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Pandemieplanung. 2016. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Pandemieplanung/FAQ\\_Liste\\_Pandemieplanung.html;js](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Pandemieplanung/FAQ_Liste_Pandemieplanung.html;js)

essionid=C1871BC9C65ABDFEA278437C0314211D.internet082 (accessed 07.03.2024 2024).

29. Salzberger B, Mellmann A, Bludau A, et al. An appeal for strengthening genomic pathogen surveillance to improve pandemic preparedness and infection prevention: the German perspective. *Infection* 2023; **51**(4): 805-11.

30. BMBF BfBuF. Forschung Partnerorganisationen. 2022. <https://www.bmbf.de/bmbf/de/forschung/das-wissenschaftssystem/partnerorganisationen/partnerorganisationen.html> (accessed 23.04.2024 2024).

31. DFG DF. Was ist die DFG? 2024. <https://www.dfg.de/de/dfg-profil/ueber-die-dfg/was-ist-die-dfg> (accessed 23.04.2024 2024).

32. BMBF BfBuF. Forschung Die Akademien der Wissenschaften. 2024. [https://www.bmbf.de/bmbf/de/forschung/das-wissenschaftssystem/partnerorganisationen/die-akademien-der-wissenschaften/die-akademien-der-wissenschaften\\_node.html](https://www.bmbf.de/bmbf/de/forschung/das-wissenschaftssystem/partnerorganisationen/die-akademien-der-wissenschaften/die-akademien-der-wissenschaften_node.html) (accessed 23.04.2024 2024).

33. NUM NU. Das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) 2024. <https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/ueber-uns/das-netzwerk-universitaetsmedizin-num#c167> (accessed 23.04.2024 2024).

34. Universitätsmedizin N. Projekte | Netzwerk Universitätsmedizin. 2024 (accessed 07.03.2024 2024).

35. NAPKON NPKN. Kohortenplattformebene. 2024.

36. NAPKON NPKN. Versorgungsebene. 2024.

37. BfArM BfAuM. Deutsches Register Klinischer Studien - Analyse der Pathophysiologie und Pathologie der Corona Virus Disease 2019 (Pa-COVID-19). 2020. <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00021688> (accessed 03.05.2024 2024).

38. Schons M, Pilgram L, Reese JP, et al. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON): rationale, study design and baseline characteristics. *Eur J Epidemiol* 2022; **37**(8): 849-70.

39. NAPKON NPKN. Neuigkeiten SÜP beendet Rekrutierung von COVID-19 Patient:innen. 2023. <https://napkon.de/news/> (accessed 05.05.2024 2024).

40. Merrill. Introduction to Epidemiology: Jones & Bartlett Publishers; 2015.

41. Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106**(15): 262-8.

42. Toledano MB, Smith RB, Brook JP, Douglass M, Elliott P. How to Establish and Follow up a Large Prospective Cohort Study in the 21st Century--Lessons from UK COSMOS. *PLoS One* 2015; **10**(7): e0131521.



43. Das MK. Multicenter Studies: Relevance, Design and Implementation. *Indian pediatrics* 2022; **59**(7): 571-9.
44. AKEK AME. Empfehlung für den Umgang mit multizentrischen Studien außerhalb von AMG oder MPG. 2019.
45. Bundesärztekammer. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. 2011.
46. Landesärztekammer B. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns. 2019. <https://www.blaek.de/kammerrecht/berufsordnung-fuer-die-aerzte-bayerns/#JDhO80KYuh15347615270oeSbWBON4627>.
47. Landesärztekammer E-KdB. Ethik-Kommission der BLÄK sekundärberatend nach § 15 BO. 2024. <https://ethikkommission.blaek.de/studien/sonstige-studien/antragsunterlagen-ek-sekundaerberatend-15-bo> (accessed 04.11.2024 2024).
48. Hessen E-KdL. Merkblatt zur Beratung von sonstigen klinischen Forschungsvorhaben, die nicht unter die 16. AMG-Novelle und die 4. MPG-Novelle fallen bzw. Forschungsvorhaben nach § 23b MPG, durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen. <https://www.laekh.de/fuer-aerztinnen-und-aerzte/rund-ums-recht/ethik-kommission/antragstellung-fuer-sonstige-forschungsvorhaben> (accessed 23.02 2024).
49. WMA WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; **79**(4): 373 - 4.
50. AKEK AmE-K. Was leisten Ethik-Kommissionen für Patienten und Patientinnen? 2024. <https://www.akek.de/was-leisten-ethik-kommissionen-fuer-patienten/> (accessed 05.05.2024 2024).
51. Sachsen F. Sächsisches Heilberufekammergesetz. 2023 p. 1.
52. Nordrhein-Westfalen MdlL. Heilberufsgesetz NRW. 2000. p. 3.
53. AKEK AmE-K. Über uns - Aufgaben des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen. 2024. <https://www.akek.de/ueber-uns/> (accessed 05.05.2024 2024).
54. White VM, Bibby H, Green M, et al. Inconsistencies and time delays in site-specific research approvals hinder collaborative clinical research in Australia. *Intern Med J* 2016; **46**(9): 1023-9.
55. Hicks SC, James RE, Wong N, Tebbutt NC, Wilson K, Australasian Gastro-Intestinal Trials G. A case study evaluation of ethics review systems for multicentre clinical trials. *Med J Aust* 2009; **191**(5): 280-2.
56. Crosby S, Malavisi A, Huang L, Jan S, Holden R, Neal B. Factors influencing the time to ethics and governance approvals for clinical trials: a retrospective cross-sectional survey. *Trials* 2023; **24**(1): 779.

57. De Waele I, Wizel D, Puljak L, Koporc Z. Ethics appraisal procedure in 79,670 Marie Skłodowska-Curie proposals from the entire European HORIZON 2020 research and innovation program (2014-2020): A retrospective analysis. *PLoS One* 2021; **16**(11): e0259582.
58. Martin E, Jochen S, Markus KS. Die Dauer von Ethikvoten in Deutschland - am Beispiel einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit 44 teilnehmenden Zentren (PROSa). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2019; **146**: 15-20.
59. Stamer UM, Naef N, Porz R, et al. Ethical procedures and patient consent differ in Europe. *Eur J Anaesthesiol* 2015; **32**(2): 126-31.
60. Duley L, Antman K, Arena J, et al. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clinical Trials* 2008; **5**(1): 40-8.
61. Köln EdMFdUz. Hinweis zur Bearbeitungszeit "sonstige Forschung". 2022. <https://medfak.uni-koeln.de/forschung/forschungsfoerderung/klinische-forschung/ethikkommission/aktuelles2022>).
62. Landesärztekammer EbdS. Aktuelle Hinweise zu Covid-19 und ihre Auswirkungen. 2022. <https://www.slaek.de/de/arzt/ethikkommission.php2022>).
63. Wilhelms-Universität E-KdÄW-LudW. Internetseiten der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität. 2022. <https://www.aekwl.de/fuer-aerzte/ethik-kommission>.
64. Nordrhein E-KdÄ. Aktuelle Informationen für Antragsteller / Sponsoren aufgrund der Covid-19-Pandemie. 2022. <https://www.aekno.de/aerztekammer/ethik-kommission/aktuelles-der-ethik-kommission2022>).
65. AKEK AME. Koordinierte Bearbeitung multizentrischer Forschungsvorhaben durch die zuständigen Ethik-Kommissionen. 2020. [https://www.akek.de/wp-content/uploads/KoordinierteBearbeitung\\_Verfahrensbeschreibung\\_September2020.pdf](https://www.akek.de/wp-content/uploads/KoordinierteBearbeitung_Verfahrensbeschreibung_September2020.pdf) (accessed 26.02.2024 2024).
66. Dresden EadTU. Ergebnis der Evaluierung. 2020.
67. AKEK AME. eTIC – electronic Tool for Informed Consent documents. 2022. <https://www.akek.de/en/etic-2/> (accessed 28.03.2024 2024).
68. Rikkers MG, Lauque S, Frölich L, Vellas B, Dekkers W. The practice of obtaining approval from medical research ethics committees: a comparison within 12 European countries for a descriptive study on acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's dementia. *Eur J Neurol* 2005; **12**(3): 212-7.
69. AKEK AME. Biobanken. 2024. <https://www.akek.de/en/biobanken/> (accessed 28.03.2024 2024).
70. BBMRI-ERIC. Task Force Research Ethics Committees. 2024. <https://www.bbmri-eric.eu/news-events/task-force-research-ethics-committees/>.

71. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**(27): 2603-15.
72. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health* 2021; **194**: 245-51.
73. Schug C, Erim Y, Geiser F, et al. [Vaccination willingness against COVID-19 among healthcare workers in Germany : Results from a University Medicine Network survey between November 2020 and January 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; **65**(1): 74-85.
74. Akturk Z, Linde K, Hapfelmeier A, Kunisch R, Schneider A. COVID-19 vaccine hesitancy in people with migratory backgrounds: a cross-sectional study among Turkish- and German-speaking citizens in Munich. *BMC Infect Dis* 2021; **21**(1): 1214.
75. BBC. EU-US Privacy Shield for data struck down by court. 2020. <https://www.bbc.com/news/technology-53418898> (accessed 12.04.2024 2024).
76. Garrison NA, Sathe NA, Antommaria AH, et al. A systematic literature review of individuals' perspectives on broad consent and data sharing in the United States. *Genet Med* 2016; **18**(7): 663-71.
77. Richter G, Borzikowsky C, Lesch W, et al. Secondary research use of personal medical data: attitudes from patient and population surveys in The Netherlands and Germany. *Eur J Hum Genet* 2021; **29**(3): 495-502.
78. Bundesärztekammer. Eine Studie – ein Votum Einheitliches Verfahren für die berufsrechtliche Beratung von Forschungsvorhaben beschlossen. 2024.
79. Bundesärztekammer. Verfahrensvorschlag zur Harmonisierung der berufsrechtlichen Beratung gemäß § 15 MBO-Ä. 2024.

## **6. Anhang**

### **6.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1      nach „Allgemeiner Zyklus von Krisenplanung und Krisenmanagement“<sup>25</sup> Ersteller: Katharina Tilch, erstellt mit [www.canva.com](http://www.canva.com)

Abbildung 2      Kohorten in NAPKON<sup>35</sup>

Abbildung 3      Versorgungsebene<sup>36</sup>

Abbildung 4      nach „Studientypen in der medizinischen Forschung“<sup>41</sup> Ersteller: Katharina Tilch, erstellt mit [www.canva.com](http://www.canva.com)

Abbildung 5      Ethikantragsprozess. Ersteller: Katharina Tilch, erstellt mit [www.canva.com](http://www.canva.com)

Abbildung 6      Bewertungsmaßstab zur Beratung eines Amendments der TU Dresden<sup>66</sup>

### **6.2. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1      nach „Nationaler Pandemieplan 2017 – Maßnahmen im inter pandemischen Zeitraum“<sup>27</sup> Ersteller: Katharina Tilch, erstellt mit [www.canva.com](http://www.canva.com)

## 7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

### Publikation 1

Katharina Tilch, Sina Marie Hopff, Katharina Appel et al. *Ethical and coordinative challenges in setting up a national cohort study during the COVID-19 pandemic in Germany*. BMC Medical Ethics 24, 84 (2023).

DOI: 10.1186/s12910-023-00959-0

5-year Impact Factor: 3,5