

Aus dem Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Georg Marckmann

***Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen  
Erwachsenen: Ethische Aspekte und kritische Bewertung der  
neuen gesetzlichen Regelung durch medizinische  
Ethikkommissionen in Deutschland***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Med  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sophie-Charlotte Caroline Götz

aus

Heidelberg

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ralf J. Jox
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Fuat Oduncu Prof. Dr. Susanne Stübner
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Georg Marckmann
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	05.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>DECKBLATT</b> .....	<b>1</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 GRUNDLAGEN</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 <b>FORSCHUNG AM MENSCHEN</b> .....	1
1.1.2 <b>BEDARF GRUPPENNÜTZIGER ARZNEIMITTELFORSCHUNG AN NICHT EINWILLIGUNGSFÄHIGEN ERWACHSENEN</b> .....	7
<b>1.2 RECHTLICHE UND STANDESETHISCHE RAHMENBEDINGUNGEN</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 <b>INTERNATIONALE DOKUMENTE</b> .....	10
1.2.1.1 <b>Nürnberger Kodex</b> .....	10
1.2.1.2 <b>Deklaration von Helsinki</b> .....	10
1.2.1.3 <b>Belmont-Report</b> .....	12
1.2.1.4 <b>Bioethikkonvention des Europarates</b> .....	13
1.2.1.5 <b>Richtlinie des CIOMS</b> .....	15
1.2.1.6 <b>Richtlinie 2001/20/EG (Gute klinische Praxis) des europäischen Parlamentes und Rates</b> .....	16
1.2.1.7 <b>EU-Verordnung 536/2014</b> .....	17
1.2.1.8 <b>Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte der UNESCO 2005</b> .....	19
1.2.2 <b>NATIONALE DOKUMENTE</b> .....	20
1.2.2.1 <b>Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)</b> .....	20
1.2.2.2 <b>4. Arzneimittelgesetz-Änderungsgesetz</b> .....	22
1.2.2.3 <b>Medizinproduktegesetz</b> .....	23
1.2.2.4 <b>Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung</b> .....	23
1.2.2.5 <b>Musterberufsordnung</b> .....	24
1.2.2.6 <b>ZEKO-Stellungnahme 2019</b> .....	24
1.2.3 <b>ZUSAMMENFASSUNG DER AKTUELL GELTENDEN UND BESCHLOSSENEN RECHTSLAGE IN DEUTSCHLAND</b> .....	26
<b>1.3 DEFINITION MEDIZINETHISCHER BEGRIFFE</b> .....	<b>27</b>
1.3.1 <b>ALLGEMEINE ETHISCHE PRINZIPIEN IN DER FORSCHUNGSETHIK</b> .....	27
1.3.2 <b>AUTONOMIE UND INFORMIERTE EINWILLIGUNG (INFORMED CONSENT)</b> .....	28
1.3.3 <b>EINWILLIGUNGSFÄHIGKEIT</b> .....	29
1.3.3.1 <b>Voraussetzung für Einwilligungsfähigkeit</b> .....	31
1.3.4 <b>EINWILLIGUNGSUNFÄHIGKEIT</b> .....	32
1.3.4.1 <b>Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit</b> .....	33
1.3.4.2 <b>Gruppierungen Einwilligungsunfähiger Personen</b> .....	34
1.3.5 <b>NUTZEN</b> .....	34
1.3.6 <b>RISIKO UND BELASTUNG</b> .....	37
1.3.7 <b>PROBANDENVERFÜGUNG</b> .....	37

1.3.8	<a href="#">EINWILLIGUNG DURCH EINEN VERTRETER</a>	39
1.3.9	<a href="#">PLACEBO FORSCHUNG</a>	40
1.3.10	<a href="#">MEDIZINISCHE ETHIKKOMMISSIONEN</a>	41
1.3.10.1	<a href="#">Geschichte</a>	41
1.3.10.2	<a href="#">Aufgaben, Organisation, Zusammensetzung</a>	42
<b>1.4</b>	<b><a href="#">ZUSAMMENFASSUNG ETHISCHER ASPEKTE DER ARZNEIMITTELGESETZLICHEN FORSCHUNG AN NICHT EINWILLIGUNGSFÄHIGEN VOLLJÄHRIGEN</a></b>	<b>44</b>
<b>2</b>	<b><a href="#">ZIELSETZUNG DER ARBEIT</a></b>	<b>49</b>
<b>3</b>	<b><a href="#">MATERIAL UND METHODEN</a></b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b><a href="#">ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG DES FRAGEBOGENS</a></b>	<b>51</b>
3.1.1	<a href="#">LITERATURRECHERCHE</a>	51
3.1.2	<a href="#">EXPERTENPROZESS</a>	51
3.1.3	<a href="#">PILOTTEST</a>	52
<b>3.2</b>	<b><a href="#">FRAGEBOGEN UND DURCHFÜHRUNG</a></b>	<b>52</b>
3.2.1	<a href="#">UMFRAGESOFTWARE</a>	52
3.2.2	<a href="#">KOLLEKTIV DER BEFRAGTEN</a>	53
3.2.3	<a href="#">ONLINEFRAGEBOGEN</a>	53
3.2.4	<a href="#">DURCHFÜHRUNG DER BEFRAGUNG</a>	54
3.2.5	<a href="#">TEILNAHMEBEREITSCHAFT AN DER ONLINEUMFRAGE</a>	55
<b>3.3</b>	<b><a href="#">STATISTISCHE ANALYSE</a></b>	<b>56</b>
3.3.1	<a href="#">DATENEINGABE</a>	56
3.3.2	<a href="#">DATENAUSWERTUNG</a>	56
3.3.3	<a href="#">DATENSELEKTION</a>	56
3.3.4	<a href="#">DATENEXPLORATION</a>	56
3.3.5	<a href="#">DESKRIPTIVE AUSWERTUNG</a>	57
3.3.6	<a href="#">AUSWERTUNG OFFENER FRAGEN</a>	57
<b>4</b>	<b><a href="#">ERGEBNISSE</a></b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b><a href="#">ANGABEN ZUR PERSON DER FRAGEBOGENTEILNEHMER</a></b>	<b>58</b>
<b>4.2</b>	<b><a href="#">VERTEILUNG DER EINGEHENDEN ANTRÄGE AUF REGULUNGSWERKE</a></b>	<b>60</b>
4.2.1	<a href="#">ANTRÄGE MIT NICHT EINWILLIGUNGSFÄHIGEN ERWACHSENEN</a>	60
4.2.2	<a href="#">HÄUFIG BETROFFENE PATIENTENPOPULATIONEN</a>	61
4.2.3	<a href="#">AMG-, MPG-, UND NICHT-AMG-NICHT-MPG-FORSCHUNG</a>	62
<b>4.3</b>	<b><a href="#">UMGANG DER EK MIT ANTRÄGEN</a></b>	<b>66</b>
4.3.1	<a href="#">BEWERTUNG DER EINWILLIGUNG DURCH EINEN GESETZLICHEN VERTRETER</a>	66
4.3.2	<a href="#">UNTERSCHIEDUNG DER FORSCHUNGSVORHABEN HINSICHTLICH IHRES NUTZENPOTENTIALS</a>	70
4.3.3	<a href="#">DEFINITION VON MINIMALEM RISIKO UND MINIMALER BELASTUNG</a>	72
4.3.3.1	<a href="#">Minimales Risiko</a>	73
4.3.3.2	<a href="#">Vergleich mit Ergebnissen der US-amerikanischen Studie</a>	76
4.3.3.3	<a href="#">Minimale Belastung</a>	77
4.3.3.4	<a href="#">Vergleich von Risiko und Belastung</a>	80
<b>4.4</b>	<b><a href="#">BEWERTUNG DES 4. AMG-ÄNDG</a></b>	<b>81</b>
4.4.1	<a href="#">BEKANNTHEIT DER AMG NOVELLE</a>	81
4.4.2	<a href="#">INHALT DER AMG-NOVELLE</a>	81
<b>4.5</b>	<b><a href="#">AUSWERTUNG DER SIGNIFIKANZEN</a></b>	<b>84</b>
4.5.1	<a href="#">SIGNIFIKANZEN NACH BERUFLICHEM HINTERGRUND</a>	85
4.5.1.1	<a href="#">Frage 1.2 Welchen Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?</a>	85
4.5.1.2	<a href="#">Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko</a>	86

4.5.1.3	<a href="#">Frage 4.2 Definition von minimaler Belastung:</a> .....	86
4.5.1.4	<a href="#">Frage 5.1 „Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?“</a> .....	87
4.5.1.5	<a href="#">Frage 5.2 Aussagen zum 4. AMG-ÄndG</a> .....	88
4.5.2	<a href="#">SIGNIFIKANZEN NACH FUNKTION INNERHALB DER ETHIKKOMMISSION</a> .....	88
4.5.2.1	<a href="#">Frage 1.2 Welche Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?</a> .....	88
4.5.2.2	<a href="#">Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko</a> .....	89
4.5.2.3	<a href="#">Frage 5.1 „Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?“</a> .....	90
4.5.3	<a href="#">SIGNIFIKANZEN NACH BERUFSERFABUNG IN EINER ETHIKKOMMISSION</a> .....	91
4.5.3.1	<a href="#">Frage 4.2 Definition minimale Belastung</a> .....	91
4.5.3.2	<a href="#">Frage 5.2 Aussagen zum neuen AMG</a> .....	92
4.5.4	<a href="#">SIGNIFIKANZEN NACH ANTEIL AN AMG-ANTRÄGEN</a> .....	92
4.5.4.1	<a href="#">Frage 1.2 Welche Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?</a> .....	93
4.5.4.2	<a href="#">Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko</a> .....	93
4.5.4.3	<a href="#">Frage 5.2 Aussagen zum neuen AMG</a> .....	93
<b>5</b>	<b><a href="#">DISKUSSION</a></b> .....	<b>94</b>
<b>5.1</b>	<b><a href="#">ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE</a></b> .....	<b>94</b>
<b>5.2</b>	<b><a href="#">DISKUSSION DER METHODEN</a></b> .....	<b>95</b>
5.2.1	<a href="#">FRAGEBOGENINSTRUMENT</a> .....	95
5.2.2	<a href="#">DURCHFÜHRUNG DER BEFRAGUNG</a> .....	97
5.2.3	<a href="#">SELEKTION DER TEILNEHMER</a> .....	97
<b>5.3</b>	<b><a href="#">DISKUSSION DER ERGEBNISSE</a></b> .....	<b>98</b>
5.3.1	<a href="#">VERTEILUNG DER ANTRÄGE UND HÄUFIGKEIT DER FORSCHUNG AN NICHT EINWILLIGUNGSFÄHIGEN VOLLJÄHRIGEN</a> .....	98
5.3.2	<a href="#">HÄUFIG BETROFFENEN PATIENTENPOPULATIONEN</a> .....	99
5.3.3	<a href="#">STELLVERTRETEREINWILLIGUNG</a> .....	100
5.3.4	<a href="#">NUTZENALLOKATION VON FORSCHUNGSVORHABEN</a> .....	101
5.3.5	<a href="#">MINIMALES RISIKO UND MINIMALE BELASTUNG</a> .....	103
5.3.6	<a href="#">4. AMG-ÄNDG UND PROBANDENVERFÜGUNG</a> .....	104
<b>5.4</b>	<b><a href="#">DISKUSSION ZUSÄTZLICHER ANALYSEN</a></b> .....	<b>108</b>
<b>6</b>	<b><a href="#">AUSBLICK</a></b> .....	<b>109</b>
<b>7</b>	<b><a href="#">ZUSAMMENFASSUNG</a></b> .....	<b>109</b>
<b>8</b>	<b><a href="#">ABSTRACT (ENGLISH)</a></b> .....	<b>111</b>
	<b><a href="#">LITERATURVERZEICHNIS</a></b> .....	<b>112</b>
	<b><a href="#">ANHANG</a></b> .....	<b>123</b>
	<b><a href="#">DANKSAGUNGEN</a></b> .....	<b>143</b>
	<b><a href="#">LEBENS LAUF</a></b> .....	<b>144</b>
	<b><a href="#">EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</a></b> .....	<b>145</b>

▪

## **Abbildungsverzeichnis**

<a href="#">Abbildung 1: Ablauf der Fragebogenstudie.....</a>	50
<a href="#">Abbildung 2: Inhalt und Aufbau des Fragebogens .....</a>	54
<a href="#">Abbildung 3: Mitgliedschaftsjahre der Fragebogenteilnehmer innerhalb einer EK .....</a>	59
<a href="#">Abbildung 4: Häufigkeit an AMG-Forschungsanträgen.....</a>	62
<a href="#">Abbildung 5: Häufigkeit an MPG-Forschungsanträgen .....</a>	63
<a href="#">Abbildung 6: Häufigkeit an nicht-AMG- nicht-MPG-Forschungsanträgen .....</a>	64
<a href="#">Abbildung 7: Häufigkeit der AMG-Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen .....</a>	66
<a href="#">Abbildung 8: Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bei einer nicht-AMG Studie .....</a>	69
<a href="#">Abbildung 9: Unterscheidung von Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials .....</a>	71
<a href="#">Abbildung 10: Definition von minimalem Risiko .....</a>	74
<a href="#">Abbildung 11: Bewertung von minimalem Risiko und Belastung durch deutsche EK ...</a>	77
<a href="#">Abbildung 12: Bewertung von minimalem Risiko und minimaler Belastung durch us- amerikanische IRB .....</a>	77
<a href="#">Abbildung 13: Definition von minimaler Belastung .....</a>	78
<a href="#">Abbildung 14: Vergleich von Interventionen hinsichtlich ihrer Belastung.....</a>	80
<a href="#">Abbildung 15: Bewertung der AMG-Novelle und der Probandenverfügung .....</a>	82

# Tabellenverzeichnis

<a href="#">Tabelle 1: Phasenablauf einer Arzneimittelstudie</a>	6
<a href="#">Tabelle 2: Funktion der Fragebogenteilnehmer innerhalb ihrer EK</a>	58
<a href="#">Tabelle 3: Beruflicher Hintergrund der Fragebogenteilnehmer</a>	59
<a href="#">Tabelle 4: Mitgliedschaftsjahre der Fragebogenteilnehmer innerhalb einer EK</a>	59
<a href="#">Tabelle 5: Forschungsanträge mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen</a>	60
<a href="#">Tabelle 6: In Forschungsanträgen genannte nicht einwilligungsfähige Patienten</a>	61
<a href="#">Tabelle 7: Häufigkeit an AMG-Forschungsanträgen</a>	63
<a href="#">Tabelle 8: Häufigkeit an MPG-Forschungsanträgen</a>	64
<a href="#">Tabelle 9: : Häufigkeit an nicht-AMG- nicht-MPG-Forschungsanträgen</a>	65
<a href="#">Tabelle 10: Häufigkeit der AMG-Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen</a>	66
<a href="#">Tabelle 11: Bewertung der Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter</a>	68
<a href="#">Tabelle 12: Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bei einer nicht-AMG Studie</a>	70
<a href="#">Tabelle 13: : Unterscheidung von Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials</a>	72
<a href="#">Tabelle 14: Definition von minimalem Risiko</a>	75
<a href="#">Tabelle 15: Definition von minimaler Belastung</a>	79
<a href="#">Tabelle 16: Bekanntheit der AMG-Novelle</a>	81
<a href="#">Tabelle 17: Bewertung der AMG-Novelle und der Probandenverfügung</a>	83
<a href="#">Tabelle 18: Weiterer Regelungsbedarf abseits des AMG</a>	84
<a href="#">Tabelle 19: : Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Häufig von AMG-Forschung betroffene einwilligungsunfähige Patientenpopulationen</a>	85
<a href="#">Tabelle 20 Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Definition von minimalem Risiko</a>	86
<a href="#">Tabelle 21: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Definition von minimaler Belastung</a>	87
<a href="#">Tabelle 22: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Bekanntheit der AMG-Novelle</a>	87
<a href="#">Tabelle 23: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Bewertung der Probandenverfügung</a>	88
<a href="#">Tabelle 24: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: : Häufig von AMG-Forschung betroffene einwilligungsunfähige Patientenpopulationen</a>	89
<a href="#">Tabelle 25: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: Definition von minimalem Risiko</a>	90
<a href="#">Tabelle 26: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: Bekanntheit der AMG-Novelle</a>	91
<a href="#">Tabelle 27: Signifikanzen nach Mitgliedjahre in einer EK: Definition minimaler Belastung</a>	92
<a href="#">Tabelle 28: Signifikanzen nach Mitliedsjahre in einer EK: Bewertung der Probandenverfügung</a>	92
<a href="#">Tabelle 29: Signifikanzen nach Häufigkeit an AMG-Studien: häufig betroffene Patientenpopulationen</a>	93
<a href="#">Tabelle 30: Signifikanzen nach Anteil an AMG-Studien: Definition minimales Risiko</a>	93
<a href="#">Tabelle 31: Signifikanzen nach Anteil AMG-Studien: Bewertung der Probandenverfügung</a>	94

## Abkürzungsverzeichnis

12. AMG-Novelle.....	12. Arzneimittelgesetz-Novelle
4. AMG-ÄndG .....	4. Arzneimittelgesetz-Änderungsgesetz
Abs .....	Absatz
ÄK.....	Ärzttekammer
AMG .....	Arzneimittelgesetz
AMG nF .....	AMG neue Fassung
Art. ....	Artikel
BGB.....	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBI.....	Bundesgesetzblatt
CIOMS .....	Council of International Organizations of Medical Sciences
DvH .....	Deklarartion von Helsinki
EK.....	Ethikkommission
EU.....	Europäische Union
EU-VO 536/2014.....	EU-Verordnung 536/2014
GG .....	Grundgesetz
LÄK.....	Landesärztekammer
MacCAT-CR .....	MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research
MacCAT-T.....	MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment
MBO-Ä .....	Musterberufsordnung für in Deutschland tätige Ärztinnen und Ärzte
MPG .....	Medizinproduktegesetz
RöV .....	Röntgenverordnung
StrSchV .....	Strahlenschutzverordnung
TFG .....	Transfusionsgesetz
UNESCO .....	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
WHO .....	World Health Organization
WMA .....	World Medical Association, Weltärztebund
ZEKO .....	Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten
Ziff. ....	Ziffer



# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen

### 1.1.1 Forschung am Menschen

Medizinischer Fortschritt, in dem Maße in dem wir ihn kennen, war und ist ohne Forschung am Menschen undenkbar. Keine sicher evidenzbasierte und validierte Therapie ist ohne zuvor durchlaufene Studien möglich. Das oberste Ziel medizinischer Forschung liegt in einer Verbesserung der Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen, was letztlich dem Wohle des Patienten zukommt. Die zur Durchführung jeglicher Forschung notwendige Forschungsfreiheit ist im deutschen Grundgesetz (GG) in Artikel (Art.) 5 Absatz (Abs.) 3 Satz 1 verankert und steht in enger Verbindung mit dem Recht auf Selbstbestimmung, welches wiederum in GG Art. 2 Abs. 1 verankert ist. Auch internationale Regelwerke enthalten eine solche Forschungsfreiheit oder weisen auf sie hin. Beispielhaft sei hier die Charta der Grundrechte der Europäischen Union (EU) genannt, deren Art. 13 lautet „Kunst und Forschung sind frei“. Ihrerseits wird die Forschungsfreiheit wiederum durch Grund- und Menschenrechte beschränkt und gebahnt, vgl. hierzu ausführlich [1].

Rechtliche und ethische Legitimation erlangen Forschungsvorhaben am Menschen im Allgemeinen durch folgende breit rezipierte und implementierte Kriterien, zusammengefasst unter anderem von *Emanuel et al* [2]

Demnach müssen Forschungsvorhaben

- (1) einen sozialen oder wissenschaftlichen Wert haben,
- (2) wissenschaftliche Validität besitzen,
- (3) die Teilnehmer gerecht auswählen,
- (4) ein ausgewogenes Risiko-Nutzen-Verhältnis haben,
- (5) eine unabhängige Begutachtung durchlaufen,
- (6) die informierte Einwilligung aller Versuchsteilnehmer einholen
- (7) und die potenziellen und bereits in das Forschungsvorhaben eingeschlossenen Versuchsteilnehmer mit Respekt behandeln,

vgl. hierzu [2-5]. Im Verlauf wird in Kapitel 1.2 näher auf die rechtlichen Rahmenbedingungen medizinischer Forschung am Menschen eingegangen, die ethische Begrifflichkeiten werden in Kapitel 1.3 dargestellt, während Kapitel 1.4

## Einleitung

einen Überblick über die Thematik der Arzneimittelgesetzlichen Forschung an nicht einwilligungsunfähigen Volljährigen gibt und zum Thema der Forschungsarbeit hinleitet.

Eine explizite Legitimation von Forschung am Menschen ist notwendig, da solch eine Forschung inhärente ethische Konflikte hervorruft. Ein Konflikt, der von dem Philosophen *Hans Jonas* benannt und breit rezipiert wurde, wird durch die Methodik des Experiments ohne direkten Eigennutzen am Menschen selbst hervorgerufen, denn dabei wird der Versuchsteilnehmer als Subjekt zum Forschungsobjekt verdinglicht und zu einem subjektäußeren Zweck gebraucht, also instrumentalisiert, was wiederum gegen die Unverfügbarkeit und Selbstzwecklichkeit des Menschen verstößt. Mit einer informierten Einwilligung, durch die das Prinzip der Autonomie gewahrt bleibt, kann der Versuchsteilnehmer jedoch den Zweck des Versuch zu seinem eigenen Zweck machen und so die Ver Zweckung und Verdinglichung aufheben, vgl. hierzu [6, 7]. Hier sei angemerkt, dass dieser Konflikt auf klassische klinischen Studie im eigentlichen Sinn nur bedingt zutrifft, da diese zumeist die Chance auf ein relevantes Nutzenpotenzial für den Teilnehmer beinhalten, sodass dieser, nach *Kants* kategorischen Imperativ, nicht nur Mittel zum Zweck, sondern zugleich auch Zweck an sich ist.

Ein weiterer der Forschung am Menschen inhärenter Konflikt betrifft den Arzt in seiner Doppelrolle als Behandler und Forscher. Als Behandler ist er verpflichtet dem Patienten immer die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Damit wird es für den Arzt als Forscher ethisch schwer vertretbar, dem Patienten im Rahmen einer Studie eine Therapie zu verabreichen, deren Nutzen, Risiken und Belastungen oftmals unklar sind. Dagegen wäre es jedoch auch unethisch, gänzlich auf Forschung zu verzichten, da so keine Erkenntnisse über medizinische Interventionen hinsichtlich ihres Nutzens und Schadenspotenziale generiert werden würden [5]. *Richard Toellner* resümiert daher folgendermaßen: „Die ethische Aporie heißt dann, auf einen kurzen Nenner gebracht: es ist unethisch, eine Therapie anzuwenden, deren Sicherheit und Wirksamkeit nicht wissenschaftlich geprüft ist; es ist aber auch unethisch, die Wirksamkeit wissenschaftlich zu prüfen. Dieser Konflikt der Pflichten ist unauflösbar. Die Norm ärztlichen Handelns und die Norm wissenschaftlichen Handelns schließen sich entweder aus oder schränken sich gegenseitig ein“ [8].

## Einleitung

Im engeren Sinne stellt jegliches ärztliche Handeln, auch die leitlinienkonforme Standardbehandlung, einen Behandlungsversuch mit unsicherem Ausgang und ohne Garantie eines Behandlungserfolges dar. Ärztliches Handeln im Rahmen einer *Heilbehandlung* generiert seine Legitimation, neben der Einwilligung des Patienten, daraus, dass sie ausschließlich das Wohl und einen für Nutzen für den Patienten zum Ziel hat [9]. Wird der medizinische Standard verlassen und tritt der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn als Ziel alleinig oder zusätzlich in den Blick, so bewegt man sich im Bereich des medizinischen Erprobungshandelns [4]. Hier lassen sich *Humanexperiment* und *Heilversuch* voneinander abgrenzen.

Bert Heinrichs differenziert *Heilbehandlung*, *Heilversuch* und *Humanexperiment* anhand ihres intendierten Zweckes wie folgt:

*„Wird eine medizinische Handlung in erster Linie durchgeführt, um das Wohl eines individuellen Patienten zu befördern, zu erhalten oder wiederherzustellen oder Schmerzen zu lindern, dann handelt es sich diesem Ansatz zufolge um eine Heilbehandlung; kommen dabei bislang unerprobte Verfahren zum Einsatz, dann handelt es sich um einen Heilversuch, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass ein Heilversuch als Nebeneffekt auch wissenschaftliche Erkenntnisse zutage fördert. Wird eine medizinische Handlung hingegen in erster Linie durchgeführt, um einen wissenschaftlichen Beitrag zu erbringen, dann handelt es sich um ein Humanexperiment, wobei wiederum nicht ausgeschlossen ist, dass sich ein direkter medizinischer Nutzen für die beteiligten Probanden ergibt.“*

Zusammengefasst ist also die *Heilbehandlung* die Behandlung eines Patienten mit dem zur Verfügung stehenden Standardverfahren, während der *Heilversuch* die Behandlung eines Patienten mit einem bislang unerprobten Verfahren zu therapeutischen, diagnostischen, palliativen oder präventiven Zwecken ist. Dies kommt insbesondere dann zur Anwendung, wenn entweder keine Standardbehandlung existiert oder diese bisher nicht den gewünschten Erfolg erzielt hat. Auch eine nicht etablierte Kombination verschiedener Standardbehandlungen stellt einen *Heilversuch* dar. Das *Humanexperiment* hingegen stellt die Erprobung eines bisher nicht etablierten Verfahrens an meist gesunden Probanden, seltener auch Patienten, mit oder ohne direkten therapeutischen Nutzen für die Teilnehmer dar [10]. Sowohl *Heilversuch* als auch

## Einleitung

*Humanexperiment* können als individueller Versuch an einzelnen Personen oder systematisch und standardisiert als klinische Studie an Personengruppen durchgeführt werden.

Neben der Differenzierung von Forschungsvorhaben nach ihrem Zweck (therapeutisch oder rein wissenschaftlich) und der Anzahl an Studienteilnehmern (Individueller Versuch oder klinische Studie) können Studien auch hinsichtlich ihres Prüfgegenstandes (Arzneimittel, Medizinprodukt) und ihrer Methodik differenziert werden.

Den methodischen Goldstandard klinischer Studien stellt die *randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie* dar. Der Versuchsaufbau sieht hier zwei Gruppen an Versuchsteilnehmern vor, von denen die eine Gruppe die Standardtherapie oder ein Placebo erhält (Kontrollgruppe) und die andere Gruppe eine neue zu prüfende Therapie (Studiengruppe). Die Zuteilung der Versuchsteilnehmer in die beiden Gruppen erfolgt hierbei zufällig, also randomisiert. Bei einer Doppelblindstudie wissen weder die Versuchsteilnehmer noch die betreuenden Forscher, welcher Gruppe der Versuchsteilnehmer zugeordnet wurde. Demgegenüber gibt es auch offene Studien ohne Verblindung, bei denen alle Beteiligten die Gruppenzuordnungen kennen, und einfach verblindete Studiendesigns. Alle diese Maßnahmen dienen dazu, einflussreiche Störgrößen (*Confounder*) zu minimieren und so die Validität der Ergebnisse zu erhöhen.

Arzneimittelstudien dienen der Erforschung der klinischen und pharmakologischen Wirkung von Arzneimittel (für einen Überblick vgl. [11, 12]). Dabei sollen insbesondere Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und ein angemessenes Nutzen-Risikoverhältnis nachgewiesen werden. Bei Arzneimitteln handelt es sich um

*„Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen... Körper bestimmt sind... zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher... Krankheiten oder krankhafter Beschwerden... oder 2. die... angewendet oder... verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen... wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“ (AMG §2, Abs.1).*

Bevor Arzneimittel am Menschen getestet werden, sind Labor- und Tierversuche zur Entwicklung einer Testsubstanz und Erforschung ihrer Kinetik, Teratogenität,

## Einleitung

Mutagenität, Toxizität, Kanzerogenität und Sicherheit erfolgt. Die Prüfung am Menschen gliedert sich in vier Phasen, wobei die Marktzulassung des Medikaments nach Phase 3 erfolgt. Sie stellt einen langwierigen, kostenintensiven und komplexen Prozess dar. Als verbindliche Arbeitsgrundlage und auch als Grundlage zur Begutachtung und Genehmigung einer Arzneimittelstudie durch eine Ethikkommission (EK) sind alle wichtigen Aspekte der Prüfung in einem detaillierten Prüfplan festgeschrieben.

*„Der Prüfplan beschreibt alle Aspekte, die bei der Planung, Durchführung und Auswertung der klinischen Studie relevant sind: Rationale, Zielsetzung, Design, Studienteilnehmer-Kollektiv inklusive Fallzahlkalkulation und Rekrutierungsbeschreibung, Prüfpräparat..., Nutzen und Risiken der Studie, untersuchte Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter, Ablauf... und Auswertung... der Studie, Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität der Daten und der Sicherheit der Probanden/Patienten, Datenschutz, sowie die Organisationsstruktur der an der Studie beteiligten Institutionen. Er legt außerdem die Verantwortlichkeiten der an der Studie Beteiligten fest.“ [13]*

Der Phasenablauf ist in Tabelle 1 dargestellt.

## Einleitung

Präklinisch	Ermittlung von Toxizität, Kanzerogenität, Teratogenität, Mutagenität, Wirkung, Verträglichkeit, Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung im Labor- und Tierversuch.
Phase I: Humanpharmakologie	<i>Beschreibung:</i> Erste Anwendung am Menschen Ermittlung pharmokokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften; Dosisfindung (Ab welcher Dosis ist das Medikament wirksam? Ab wann treten Nebenwirkungen auf?) <i>Teilnehmer:</i> Ca. 20-80, gesunde Probanden, selten auch Patienten (insbesondere in der Onkologie bei Studien zu Zytostatika) <i>Dauer:</i> circa einen Monat <i>Studiendesign:</i> Nicht kontrolliert, offen
Phase II: therapeutische Erprobung	<i>Beschreibung:</i> Test der therapeutischen Wirkung im Indikationsgebiet; Ermittlung der optimalen Dosis; Beobachtung der Verträglichkeit, Neben- und Wechselwirkungen <i>Teilnehmer:</i> Wenige hundert Patienten mit relevanten Voraussetzungen oder entsprechender Erkrankung <i>Dauer:</i> Mehrere Monate <i>Studiendesign:</i> Randomisiert, kontrolliert, doppelblind
Phase III: therapeutische Bestätigung	<i>Beschreibung:</i> Konfirmatorische Studie mit in Phase II ermittelten Dosisbereich; Bestätigung der therapeutischen Wirksamkeit gegenüber der Standardmedikation oder Placebo, Sicherheit; Erstellen eines Nutzen-Risiko-Profiles <i>Teilnehmer:</i> Mehrere hundert bis tausend Patienten <i>Studiendesign:</i> Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind
<b>Zulassung</b>	
Phase IV: therapeutische Anwendung	<i>Beschreibung:</i> Beobachtung der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils bei festgelegter Indikation, Dosierung und Darreichungsform in breiter Anwendung <i>Teilnehmer:</i> Viele tausende Patienten <i>Dauer:</i> Mehrere Jahre <i>Studiendesign:</i> kontrollierte epidemiologische und klinische Studien, sowohl prospektiv als auch retrospektiv
Eine abschließende und endgültige Bewertung eines Arzneimittels ist nicht möglich. Bei angestrebter Änderung von Indikationsgebiet, Dosierung, Population, Applikationsart oder Darreichungsform sind erneut entsprechende Phase III Studien durchzuführen.	
Quellen: [11, 14, 15]	

Tabelle 1: Phasenablauf einer Arzneimittelstudie

## Einleitung

### 1.1.2 Bedarf gruppennütziger Arzneimittelforschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Der Zugang zu Forschung und zum daraus erwachsenden Erkenntnisgewinn betonen viele nationale und internationale Regelwerke unter dem Verweis auf das medizinethische Prinzip der Gerechtigkeit (*Justice*), allen voran Art. 13 der Deklaration von Helsinki (DvH). Sicherlich gibt es auch heutzutage noch medizinischen Fortschritt und eine Weiterentwicklung evidenzbasierter Therapie, Diagnostik und Prävention durch Zufälle oder klinische Beobachtungen, jedoch ist der medizinische Fortschritt in dem Maße, wie wir ihn heute kennen, und in der aktuellen Geschwindigkeit nur durch systematische und methodisch rigorose experimentelle Forschung möglich.

Dabei sind Forschungsergebnisse aus Studien mit gesunden Probanden nicht ohne weiteres auf Patientengruppen übertragbar, sondern es ist mitunter nötig, an dieser Patientengruppe direkt Forschung zu betreiben, um passgenau auf diese Gruppe zugeschnittene Ergebnisse zu erhalten und eine entsprechende Therapie bereitstellen zu können.

Durch die in Europa und Deutschland vorhergesagten demografischen Entwicklungen mit einer zunehmend alternden Bevölkerung ist anzunehmen, dass der allgemeine Bedarf an Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen steigen wird, insbesondere wenn man die Untergruppe der Demenzkranken betrachtet. Es sei hier angemerkt, dass Demenzkranke nur einen Teil der nicht einwilligungsfähigen Volljährigen und das auch nur in mittleren und fortgeschrittenen Demenzstadien repräsentieren, was im öffentlichen Diskurs über die gesetzliche Neuregelung mit Schlagzeilen wie „Bundestag erlaubt Forschung an Demenzkranken“ teilweise anders impliziert wurde [16]. Derzeit sind weltweit etwa 50 Millionen und in Deutschland etwa 1,7 Millionen Menschen an Demenz erkrankt. Es wird geschätzt, dass sich diese Zahl bis 2050 auf 152 Millionen Betroffene weltweit und etwa 3 Millionen Betroffene in Deutschland erhöhen wird [17, 18]. Für diese Betroffenen besteht ein erheblicher Forschungsbedarf. Auch für andere zur Einwilligungsunfähigkeit führende Erkrankungen, insbesondere im Notfallmedizinischen Kontext, kann ein Forschungsbedarf festgestellt werden [19]. Einige Beispiele aus diesem Kontext stellen (vorübergehend) einwilligungsunfähige Schlaganfallpatienten, Patienten mit Delir, Patienten im Schock, in Reanimationssituationen oder Opfer schwerer

## Einleitung

Unfälle dar. Der Bedarf an Forschung ist hier sehr vielfältig und reicht von der Evaluation eines neuartigen Reanimationsgerätes über die Anwendung neuer Lagerungsverfahren bei intensivpflichtigen Patienten bis hin zur Erprobung eines kreislaufunterstützenden Medikaments bei akutem Herzinfarkt [20].

Dennoch waren die Expertenstimmen zum Bedarf an speziell gruppennütziger Arzneimittelforschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht einheitlich. Es wurde eingewandt, dass jedes Argument für die Zulässigkeit gruppennütziger arzneimittelgesetzlicher Forschung nur dann Bestand haben könne, wenn

- (1) eine solche Forschung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Forschungsfortschritt führe, wenn
- (2) diese Forschungsvorhaben unter der bisherigen, vor der Neuregelung gültigen Gesetzeslage, nicht durchführbar gewesen seien und wenn
- (3) diese Forschungsvorhaben unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung durchführbar seien [21].

Am Beispiel von Demenzerkrankten argumentierten *Haupt et al*, dass die aktuelle Situation in der pharmakologischen Therapie dieser Erkrankungen unbefriedigend sei, es mangle an validen Daten zu Nebenwirkungsprofilen und Wirksamkeit vieler Therapeutika. Auch sei eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen aus Studien mit Demenzkranken in Anfangsstadien, wo eine Einwilligungsfähigkeit meist noch gegeben ist, auf fortgeschrittene Stadien und umgekehrt aufgrund der sich im Verlauf der Erkrankung stark verändernden Hirnphysiologie nicht ohne weiteres möglich. Den Anwendungsbereich der neuen Regelungen sahen die Autoren vor allem im Bereich von Absetzversuchen und Dosisfindungsstudien [22]. Hier wurde jedoch eingewandt, dass solche Studien, bei denen ein indiziertes Medikament vorzeitig abgesetzt oder in seiner Dosierung verändert wird, wohl kaum die weiterhin geforderten Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung erfüllen dürften [23]. Andere Experten verwiesen auf den in der Regel eigennützigen Charakter der meisten Medikamentenversuche, die somit bereits unter der bisherigen Gesetzeslage zulässig seien [24].

Es stellt sich also neben der Frage des allgemeinen Bedarfs an Forschung mit dieser Patientengruppe, der sich weitgehend bejahen lässt, die Frage, ob es konkret einen Bedarf rein gruppennütziger arzneimittelgesetzlicher



## Einleitung

Studienvorhaben gibt, die durch die gesetzliche Neuregelung erst möglich gemacht werden und dennoch die weiteren vorgesehenen Schutzkriterien erfüllen. Diese Frage lässt sich nur unter Berücksichtigung und näheren Definition des Begriffes des Gruppennutzen beantworten und ist zusätzlich davon abhängig, ob man das Nutzenpotenzial einer Arzneimittelstudie mit ihren zahlreichen Begleitmaßnahmen insgesamt oder bezogen auf jede einzelne Studienmaßnahme betrachtet. Hierzu existieren verschiedene Betrachtungsmodelle, die in Kapitel 1.3.5 näher erläutert werden.

## 1.2 Rechtliche und standesethische Rahmenbedingungen

Zur Forschung am Menschen existieren sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene verschiedene Regelwerke mit teils rechtsverbindlichem (*Hard Law*), teils empfehlendem Charakter (*Soft Law*). Auch lassen sich drei „Entwicklungsbereiche“ unterscheiden, aus deren Kontext heraus die verschiedenen Regelwerke entstanden sind:

- (1) Der menschenrechtliche Bereich, dessen Normen primär als Reaktion auf inhumane Forschungspraktiken zu sehen sind;
- (2) Der berufsethische Bereich, der mit seinen ethischen Normen das Ansehen und die Integrität von forschenden Ärzten schützen soll und
- (3) Der wirtschafts- beziehungsweise industrieorientierte Bereich, der vor allem dem Zwecke der internationalen Vereinheitlichung von Abläufen und Qualitätsstandards dient, vgl. hierzu [25].

An die Rahmenbedingungen der Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen stellen die Regelwerke teilweise divergierende Ansprüche. Den heute wichtigsten Regelwerken ist jedoch gemeinsam, dass sie allgemeine Anforderungen an die Wissenschaftlichkeit und ethische Vertretbarkeit (insbesondere die positive Nutzen-Risiko-Relation) stellen, eine Beurteilung jedes Forschungsvorhabens durch eine unabhängige EK und eine Einwilligung nach Aufklärung (*Informed consent*) des Teilnehmers fordern und zum Schutz Einwilligungsunfähiger Maßnahmen wie die Einwilligung durch einen Vertreter nach dessen Aufklärung, einen direkten Nutzen für den Teilnehmer oder einen Nutzen für die Patientengruppe, zu der der Teilnehmer gehört, und die Kriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung und den Respekt vor dem natürlichen Willen des einwilligungsunfähigen Teilnehmers vorsehen. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Regelwerke und

## **Einleitung**

deren Aussage zur Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen erfolgen. Es ist zu betonen, dass auch die allgemeinen Anforderungen zur Forschung am Menschen im Gebiet der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen Gültigkeit haben und durch die zusätzlichen Anforderungen auf diesem Gebiet lediglich ergänzt werden.

### **1.2.1 Internationale Dokumente**

#### **1.2.1.1 Nürnberger Kodex**

Der Nürnberger Kodex entstand im Rahmen der Nürnberger Ärzteprozesse 1946/1947 vor dem U.S.-Militärgerichtshof und war Teil der damaligen Urteilsbegründung gegen die wegen ‚Kriegsverbrechen‘ und ‚Verbrechen gegen die Menschlichkeit‘ während der Zeit des Nationalsozialismus angeklagten Ärzte. Trotz seiner Entstehungsgeschichte in diesem speziellen Kontext entwickelte er sich zu einem international anerkannten ethischen Grundsatz der Forschung am Menschen, der wiederum als Bezugspunkt späterer Standards und Gesetze diente. Ohne rechtlich bindenden Charakter schreibt der Nürnberger Kodex zehn Bedingungen zur ethischen Zulässigkeit der Durchführung von Versuchen am Menschen vor.

Zentral ist die Bedingung der freiwilligen Einwilligung des Versuchsteilnehmers nach umfassender Aufklärung über Versuchsablauf, Ziel, Unannehmlichkeiten und Gefahren des Versuchs und „unbeeinflusst durch Gewalt, Betrug, List, Druck ... oder irgendeine andere Form der Überredung oder des Zwangs“ (Ziffer (Ziff.)1. Satz 2). „Das heißt, dass die betreffende Person im juristischen Sinne fähig sein muss, ihre Einwilligung zu geben“ (Ziff. 1. Satz 2) [26]. Damit werden nicht einwilligungsfähige Personen, dazu zählen in der Regel auch Kinder und unreife Jugendliche, per se von jeglichen Forschungsvorhaben und dem daraus erwachsenden Erkenntnisgewinn ausgeschlossen, was im Verlauf häufig kritisiert und in heutigen forschungsethischen Grundsätzen und Gesetzen revidiert wurde.

#### **1.2.1.2 Deklaration von Helsinki**

Die DvH des Weltärztebundes (World Medical Association, WMA, gegründet 1947) wurde im Jahr 1964 bei dessen 18. Generalversammlung in Helsinki (Finnland) verabschiedet und bis heute mehrfach revidiert, zuletzt 2013 bei der 64. WMA-Generalversammlung in Fortaleza (Brasilien) [27]. Sie gilt als „wichtigstes international anerkanntes Dokument ärztlicher Standesauffassung

## Einleitung

zur medizinischen Forschung am Menschen“, besitzt jedoch keine rechtliche Verbindlichkeit [28].

Laut der DvH ist der Arzt verantwortlich für den Schutz der Versuchsperson (Art. 9) und muss eine angemessene ethische und wissenschaftliche Qualifikation das Forschungsvorhaben zu leiten besitzen (Art. 12). Dem Versuch am Menschen müssen ein ausführliches Literaturstudium, Laborversuche und Tierversuche vorausgehen (Art. 21). Über das Forschungsvorhaben ist ein Studienprotokoll mit Informationen zur Studie zu verfassen (Art. 22), welches dann von einer unabhängigen Forschung-EK begutachtet wird und deren Zustimmung es bedarf (Art. 23). Jedes Forschungsvorhaben wurde einer gründlichen Risiko-Nutzen-Abwägung unterzogen und es sollte sichergestellt sein, dass die Bedeutung des Ziels die Risiken und Belastungen für den Teilnehmer überwiegt (Art. 16-18).

Bezüglich der Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen wird das Recht auf Teilhabe und Gleichbehandlung hervorgehoben (Art. 13). So sollen insbesondere im Forschungskontext unterrepräsentierte Gruppen einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an Forschung erhalten. Zugleich wird Schutzbedürftigkeit vulnerabler Gruppen betont (Art. 19). Eine Forschung an dieser Patientengruppe ist nur gerechtfertigt, wenn sie auf deren Bedürfnisse und Prioritäten reagiert und sichergestellt ist, dass die beforschte Gruppe aus den Forschungsergebnissen einen Nutzen ziehen kann (Art. 20). Eine weitere Voraussetzung ist, dass ein entsprechendes Forschungsvorhaben mit gleichem Ergebnis nicht mit einwilligungsfähigen Versuchsteilnehmern realisiert werden kann (sogenanntes *Subsidiaritätsprinzip* [29]) (Art. 20, Art. 28). Es ist die informierte Einwilligung des rechtlichen Vertreters einzuholen (Art. 28, Art. 30), sowie eine zusätzliche Einwilligung des Versuchsteilnehmers, sollte dieser in der Lage sein eine Entscheidung über ein bevorstehendes Forschungsvorhaben zu treffen (Art. 29). Die Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden. Ebenso ist eine Ablehnung des Forschungsvorhabens durch den Teilnehmer zu respektieren. Außerdem sollte das Forschungsvorhaben eigennützig oder gruppennützig sein und nur minimale Risiken und Belastungen für den Forschungsteilnehmer mit sich bringen (Art. 28). Sollte das Einholen einer informierten Einwilligung in Notfallsituationen nicht möglich sein, da sich der Patient in einem nicht einwilligungsfähigen Zustand befindet, beispielsweise bei einem bewusstlosen Patienten, der Merkmal der beforschten Gruppe ist und ein

## **Einleitung**

Vertreter nicht zu erreichen ist, kann auf eine Einwilligung verzichtet werden und diese zu einem späteren Zeitpunkt eingeholt werden, wenn die Forschung nicht aufzuschieben ist und im Studienprotokoll, das von einer EK zustimmend bewertet wurde, besondere Gründe für den Einschluss von Versuchspersonen genannt werden, die sich im Zustand der Einwilligungsunfähigkeit befinden (Art. 30).

### **1.2.1.3 Belmont-Report**

Der Belmont Report wurde über mehrere Jahre von der ‚National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research‘ entworfen und 1979 veröffentlicht [30]. Er ist ein nationales Dokument und hat keinen rechtsbindenden Charakter. Die Kommission wurde 1974 einberufen, nachdem es in der U.S.-amerikanischen Bevölkerung weitreichende Proteste gegen unethische Forschungspraktiken gegeben hatte. Insbesondere waren Informationen über die sogenannte ‚Tuskegee Syphilis Study‘ publik geworden. Bei dieser Studie handelte es sich um eine 1932 begonnene nicht-therapeutische Beobachtungsstudie über den Verlauf der unbehandelten Syphilis an 400 afroamerikanischen Männern in der Gegend von Tuskegee (Alabama), die erst 1972 abgebrochen wurde, geplant war ein Beobachtungszeitpunkt bis zum Tod aller Versuchsteilnehmer gewesen. Im Rahmen dieser Studie waren die Versuchsteilnehmer weder über ihre Diagnose, über das Wesen, den Inhalt oder die Ziele der Studie an sich aufgeklärt worden, noch war eine informierte Einwilligung zur Versuchsteilnahme eingeholt worden. Darüber hinaus wurde ihnen eine bereits einfach verfügbare adäquate Therapie vorenthalten.

Die Autoren sahen den Report als Rahmenwerk für Forscher, Gutachter und interessierte Bürger, auf dessen Grundlage ethische Problemstellung der Forschung am Menschen erkannt, analysiert, diskutiert und gelöst werden können. Sie formulierten drei Grundprinzipien für die biomedizinische und sozialwissenschaftliche Forschung am Menschen:

- (1) Das Prinzip des Respekts gegenüber der Person (*Respect for Persons*), das sich in einer freiwilligen informierten Einwilligung und im Schutz vulnerabler Personengruppe konkretisiert. Als Voraussetzungen einer informierten Einwilligung werden eine ausreichende Aufklärung, eine verständliche Aufbereitung der Informationen und ihre Freiwilligkeit genannt.

## Einleitung

- (2) Das Prinzip des Wohltuns (*Beneficence*), was in der Praxis die Vermeidung von Schaden und die Maximierung des Nutzens für den Versuchsteilnehmer sowie eine Risiko-Nutzen-Abwägung eines jeden Forschungsprojektes bedeutet. Der Report bezieht sich hierbei explizit auf die Hippokratische Ethik und sieht dieses Prinzip auch im gesamtgesellschaftlichen Kontext.
- (3) Sowie das Prinzip der Gerechtigkeit (*Justice*), das eine faire und gleiche Verteilung der Forschungsrisiken und Nutzen, sowie eine gerechte Auswahl und Behandlung von Versuchsteilnehmern fordert.

Nicht einwilligungsfähigen Personen werden im Belmont Report als vulnerable Personengruppe benannt, denen ein besonderer Schutz zukommen sollte und bei deren Teilnahme an einem Forschungsvorhaben die Einwilligung eines Vertreters notwendig ist, denen aber der Zugang zu Forschung, die unter den Bedingungen der Risikominimierung und Nutzenmaximierung durchgeführt wird, angeboten werden sollte.

### 1.2.1.4 Bioethikkonvention des Europarates

Die Bioethikkonvention des Europarates (Oviedo-Konvention) ist ein völkerrechtliches Abkommen, das 1997 erstellt wurde [31]. Sie hat zum Ziel, einen Mindeststandard zum Schutz der Würde und Identität menschlicher Lebewesen im Rahmen von Forschung und Therapie in Biologie und Medizin festzulegen. Bisher wurde die Bioethikkonvention von 34 Staaten ohne rechtliche Verbindlichkeit unterzeichnet und von 29 Staaten rechtsbindend ratifiziert. Deutschland hat die Konvention bisher weder unterzeichnet noch ratifiziert, unter anderem aus Sorge, sie könnte bereits bestehende strengere nationale Regelwerke bezüglich der nicht therapeutischen Forschung mit Einwilligungsunfähigen und der Embryonenforschung aufweichen.

In Art. 5 äußert sich die Konvention zu Anforderungen an die Einwilligung, die zwingend vor jeglicher Intervention einzuholen ist: Diese muss frei erteilt werden, nach einer angemessenen Aufklärung über Zweck und Art der Intervention, sowie über ihre Folgen und Risiken und ist von der betroffenen Person jederzeit frei zu widerrufen. Bei einwilligungsunfähigen Personen darf eine Intervention nur mit entsprechender Einwilligung eines Stellvertreters erfolgen (Art. 6 Abs. 3), der entsprechend Art. 5 aufgeklärt worden ist (Art. 6 Abs. 4) und die betroffene Person ist soweit wie möglich in den Einwilligungsprozess mit einzubeziehen

## **Einleitung**

(Art. 6 Abs. 3). Die erteilte Einwilligung kann jederzeit im Interesse der betroffenen Person widerrufen werden (Art. 6 Abs. 5). In Notfallsituationen, in denen eine Einwilligung nicht eingeholt werden kann, dürfen Interventionen erfolgen, die im Interesse der Gesundheit der betroffenen Person medizinisch unerlässlich sind (Art. 8). Hat der Patient zu einem früheren Zeitpunkt Wünsche hinsichtlich medizinischer Interventionen geäußert, so sind diese zu beachten (Art. 9). Diese Regelungen gelten allgemein für sämtliche medizinische Interventionen, sei es im therapeutischen oder im wissenschaftlichen Kontext. Forschung an einer Person ist im Allgemeinen nur zulässig, wenn es „keine Alternative vergleichbarer Wirksamkeit zur Forschung am Menschen“ gibt, die Risiken für die betroffene Person nicht in einem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen stehen, sie von der zuständigen Stelle nach interdisziplinärer, unabhängiger Begutachtung genehmigt wurde, die teilnehmende Person oder ihr Vertreter über ihre Rechte und die zu ihrem Schutz vorgesehenen Sicherheitsmaßnahmen aufgeklärt wurden und wenn die Einwilligung eingeholt und festgehalten wurde und jederzeit widerrufen werden kann (Art. 16 lit. i-v). All diese Voraussetzungen müssen nach Art. 17 lit. i-v auch bei Forschungsvorhaben mit einwilligungsunfähigen Teilnehmern erfüllt sein, die Forschungsergebnisse müssen tatsächlichen und unmittelbaren Nutzen für den Teilnehmer erwarten lassen, eine Forschung mit gleicher Wirksamkeit kann nicht an einwilligungsfähigen Personen durchgeführt werden, der Vertreter muss gemäß der Bedingungen an eine Einwilligung, formuliert in Art. 6, aufgeklärt worden sein und eingewilligt haben und der einwilligungsunfähige Betroffene darf das Vorhaben nicht ablehnen. Eine Forschung an einwilligungsunfähigen Personen ist ohne unmittelbaren Nutzen für die betroffenen Person nur zulässig, wenn die Forschung das Ziel hat „durch eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung der Person letztlich zu Ergebnissen beizutragen, die der betroffenen Person selbst oder anderen Personen nützen können, welche derselben Altersgruppe angehören oder an derselben Krankheit oder Störung leiden oder sich in demselben Zustand befinden“ (Art. 17 Abs. 2 lit. i) und die Forschung für den Betroffenen nur minimale Risiken und minimale Belastung mit sich bringt. (Art. 17 Abs. 2 lit. ii).

## Einleitung

### 1.2.1.5 Richtlinie des CIOMS

Die 'International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects des Council for International Organizations of Medical Sciences' (CIOMS) wurden erstmals 1982 kodifiziert und in den Jahren 1993 und 2002 revidiert [32]. Sie stellen eine weitere internationale nicht rechtsbindende Leitlinie der Forschung am Menschen dar. Beim CIOMS handelt es sich um eine 1949 von der World Health Organization (WHO) und der United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) gegründete internationale Nichtregierungsorganisation, bei deren Mitgliedern es sich insbesondere um nationale Akademie und Kommissionen aus dem biomedizinischen Forschungsbereich handelt.

Die Richtlinie des CIOMS bezieht sich in Anlehnung an den Belmont-Report auf die drei ethischen Grundprinzipien des Respekts vor der Person, des Wohltuns und der Gerechtigkeit. In ihren 21 Richtlinien (*Guidelines*) werden Voraussetzung und Regeln zur Forschung am Menschen formuliert. Es wird eine ethische und wissenschaftliche Begutachtung eines jeden Forschungsvorhabens durch eine unabhängige Kommission gefordert (Guideline 2). Vor jeder Teilnahme an einem Forschungsvorhaben ist die informierte Einwilligung des Teilnehmers einzuholen (Guideline 4). Sollte die teilnehmende Person nicht in der Lage sein ihre Einwilligung zu erteilen, ist die Einwilligung eines Vertreters unter Berücksichtigung des lokal geltenden Rechts einzuholen (Guideline 4,13,15). Vor Erteilung einer informierten Einwilligung sind dem potenziellen Teilnehmer umfassende Informationen über das Forschungsvorhaben in angemessener Form bereitzustellen (Guideline 4,5). Es sollten keine unangemessenen Entschädigungen gewährt werden (Guideline 7). Risiken und Nutzen eines Forschungsvorhabens müssen in einem Gleichgewicht stehen. Entweder müssen die Risiken vertretbar durch den erwarteten Nutzen für den Studienteilnehmer selbst sein oder es muss sich ein angemessener Nutzen für die Allgemeinheit ergeben (*Generalizable Knowledge*) (Guideline 8). Bei Personen, die keine informierte Einwilligung erteilen können, sollten Risiken im Rahmen eines Forschungsvorhabens ohne unmittelbar vorhersehbaren Nutzen für den Teilnehmer nicht höher als die Risiken der medizinischen oder psychologischen Routinebehandlung dieser Person sein. Geringfügige Abweichungen von dieser Schwelle können vertretbar sein, wenn es übergeordnete medizinische oder wissenschaftliche Gründe gibt, die eine solche

## **Einleitung**

Überschreitung rechtfertigen und eine EK dem zugestimmt hat (Guideline 9). Solche Gründe können sein, dass die Forschung auf die Krankheit oder den Zustand des Patienten reagiert und das Ziel der Forschung ausreichend ist die Risiken für die Versuchsperson zu überwiegen. Es wird hervorgehoben, dass kein einheitliches Verständnis der geringfügigen Abweichung von Risiken der Standardbehandlung existiert. So kann bei einem Patienten eine zusätzliche Lumbalpunktion nur eine geringe Abweichung von der Routinebehandlung bedeuten, wenn er sich aufgrund seiner Erkrankung dieser Prozedur ohnehin regelmäßig unterziehen muss, während eine solche zusätzliche Lumbalpunktion für einen anderen Patienten weit über dieser Risikoschwelle liegt. Nach dem Prinzip der Gerechtigkeit sollten Nutzen und Risiken von Forschung gleich verteilt sein (Guideline 12). Keiner Bevölkerungsgruppe sollte der Zugang zu Forschung und dem daraus erwachsenden Erkenntnisgewinn ohne Begründung verwehrt werden, noch sollten einzelne Gruppen zu Forschungszwecken ausgebeutet werden. Eine Forschung an vulnerablen Personengruppen, zu denen auch Einwilligungsunfähige zählen, ist meist leicht zu rechtfertigen, wenn

- (1) eine gleichwertige Forschung nicht an weniger vulnerablen Personen durchzuführen ist, wenn
- (2) die Forschung zu einer verbesserten Diagnostik, Therapie oder Prävention der Erkrankung, unter der der Teilnehmer oder die Gruppe, zu der er gehört, leidet, führt,
- (3) wenn die aus der Forschung erwachsenden Erkenntnisse dem Teilnehmer und anderen Personen mit gleicher Erkrankung oder gleichem Zustand zugänglich gemacht werden und wenn
- (4) die Forschung, sollte sie keinen direkten Nutzen haben, nur Risiken vergleichbar mit der Routinebehandlung mit sich bringt, außer eine EK hat ein leichtes Überschreiten dieser Grenze genehmigt.

Außerdem ist die Einwilligung eines Vertreters unter Berücksichtigung lokal geltenden Rechts einzuholen (Guideline 13).

### **1.2.1.6 Richtlinie 2001/20/EG (Gute klinische Praxis) des europäischen Parlamentes und Rates**

Die Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und Rates „zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimittel“ wurde 2001 verabschiedet und 2004 mit der



## **Einleitung**

12. AMG-Novelle und GCP-Verordnung in deutsches Recht umgesetzt [33]. 2014 wurde sie durch die EU-Verordnung Nr. 536/2014 aufgehoben.

Nichteinwilligungsfähige Erwachsene dürfen nach Art. 5 lit. a-i der Richtlinie nur dann an klinischen Prüfungen von Humanarzneimitteln teilnehmen, wenn

- (a) die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters eingeholt wurde und diese seinem mutmaßlichen Willen entspricht, wenn
- (b) die Person entsprechend ihrer Fähigkeiten „Informationen hinsichtlich der Prüfung, der Risiken und des Nutzens erhalten hat“, wenn
- (c) der Wunsch des Teilnehmers „nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer...berücksichtigt wird“, wenn
- (d) „keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden“, wenn
- (e) derartige Forschung unbedingt erforderlich ist, um mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen Daten zu bestätigen und sich die Forschung unmittelbar auf den Zustand des Patienten bezieht, wenn
- (f) die klinische Prüfung so geplant ist, dass sie mit möglichst geringen Risiken und Belastungen einhergeht, „Risikoschwelle ... (und) Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden“, wenn
- (g) die beurteilende EK über Expertenwissen auf dem Gebiet der entsprechenden Krankheit oder über die entsprechende Patientengruppe verfügt oder sich entsprechende Beratung einholt und dem Prüfplan zugestimmt hat, wenn
- (h) „die Interessen des Patienten immer denen der Wissenschaft und der Gesellschaft vorgehen“ und wenn
- (i) „die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt“.

### **1.2.1.7 EU-Verordnung 536/2014**

Die EU-Verordnung 536/2014 (EU-VO 536/2014) des europäischen Parlamentes und des Rates „über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“ wurde im April 2014 verabschiedet und in Deutschland 2016 durch das 4. Arzneimittelgesetz-Änderungsgesetz (4. AMG-

## Einleitung

ÄndG) oder Arzneimittelgesetz neue Fassung (AMG nF), das zu weiten Teilen noch nicht in Kraft ist, umgesetzt [34]. Die Verordnung sieht die Beurteilung einer jeden klinischen Prüfung durch eine unabhängige EK vor. Soll eine klinische Prüfung an einwilligungsunfähigen Teilnehmern durchgeführt werden, so soll von der EK „bei der Bewertung eines (solchen) Antrags... Fachwissen zu der spezifischen Erkrankung oder der betreffenden Patientengruppe herangezogen oder Beratung... eingeholt“ werden (Art. 10 Abs. 2). In Art. 28 werden allgemeine Bestimmungen zum Schutz jedes Prüfungsteilnehmer genannt. Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden, wenn

- (1) der erwartete Nutzen für Prüfungsteilnehmer oder die öffentliche Gesundheit die vorhersehbaren Risiken und Nachteile rechtfertigt und dies ständig überwacht wird;
- (2) eine umfassende Aufklärung stattgefunden hat und der Teilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter danach freiwillig eingewilligt haben;
- (3) die klinische Prüfung mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden Angst und vorhersehbaren Risiken verbunden ist;
- (4) Risikoschwelle und das Ausmaß der Belastungen im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;
- (5) personenbezogene Daten entsprechend geschützt werden;
- (6) ein qualifizierter Arzt die medizinische Versorgung übernimmt;
- (7) die Prüfungsteilnehmer nicht unzulässig in Richtung Prüfungsteilnahme beeinflusst werden;
- (8) die Einwilligung jederzeit ohne Nachteil widerrufen werden kann.

Die Einwilligung ist schriftlich oder in geeigneter Alternativform festzuhalten (Art. 29 Abs. 1). Vor Erteilen einer Einwilligung soll eine Aufklärung über „Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung“ erfolgen (Art. 29 Abs.2 lit. a sublit. i). Die Aufklärung sollte „umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein“ (Art. 29 Abs. 2, lit. b). Klinische Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sind nach Art. 31 dann zulässig, wenn

- (1) eine Stellvertretereinwilligung nach Aufklärung eingeholt wurde;
- (2) der nicht einwilligungsfähige Teilnehmer Informationen zur Prüfung in einer angemessenen, seinen Fähigkeiten entsprechenden Form erhalten

## Einleitung

hat und „so weit wie möglich in den Einwilligungsprozess einbezogen“ wurde;

- (3) der Wunsch des Prüfungsteilnehmers nicht an der Prüfung teilzunehmen oder diese zu beenden beachtet wird;
- (4) sich dem Teilnehmer oder seinem Vertreter, über eine Aufwandsentschädigung hinaus, keine finanziellen Anreize ergeben;
- (5) „Daten vergleichbarer Aussagekraft... nicht im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnen werden“ können;
- (6) die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Prüfungsteilnehmers steht;
- (7) die Möglichkeit eines direkten Nutzens für den Prüfungsteilnehmer besteht oder ein Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe, zu der der Betroffene zählt;
- (8) die Prüfung unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung durchführbar ist.

Die EU-VO 536/2014 lässt strengere nationale Regelungen unberührt (Art. 31 Abs. 2).

Klinische Prüfungen in Notfällen können auch ohne Patienten- oder Vertreterereinstimmung begonnen werden (diese ist jedoch so schnell wie möglich einzuholen), wenn ein direkter klinisch relevanter Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zu erwarten ist, wenn nach Kenntnis des Prüfers keine Einwände gegen die Teilnahme seitens des Patienten bestehen, die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang des Zustands des Prüfungsteilnehmers steht, die klinische Prüfung im Vergleich zur Standardbehandlung nur minimale Risiken und Belastungen bedeutet (Art. 35).

### **1.2.1.8 Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte der UNESCO 2005**

Die ‚Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte‘ der UNESCO wurde 2005 durch Akklamation angenommen, besitzt jedoch keine völkerrechtliche Verbindlichkeit [36]. Ziel ist es insbesondere die Wahrung der Menschenrechte in der Forschung und ein gleichberechtigter Zugang zu medizinischem, wissenschaftlichem und technischem Fortschritt unter Berücksichtigung von Entwicklungsländern und ihren Bedürfnissen (Art. 2). „Die Interessen und das Wohl des Einzelnen sollen Vorrang vor dem alleinigen

## **Einleitung**

Interesse der Wissenschaft oder der Gesellschaft haben“ (Art. 3 Abs. 2). Der Nutzen von Forschungsvorhaben für Patienten, Probanden und andere betroffene Personen soll maximiert und möglicher Schaden soll minimiert werden (Art. 4). „Für Personen, die nicht in der Lage sind, sich frei und selbständig zu entscheiden, sind besondere Maßnahmen zum Schutz ihrer Rechte und Interessen zu ergreifen“ (Art. 5). Jegliche medizinische Intervention darf nur nach Einholen einer freiwilligen und nach Aufklärung erteilten Einwilligung erfolgen (Art. 6 Abs. 1). Dies gilt auch für wissenschaftliche Forschung (Art. 6 Abs. 2). „Die Aufklärung soll angemessen sein und in verständlicher Form erfolgen; sie soll die Modalitäten für den Widerruf der Einwilligung beinhalten“, der jederzeit, aus jedem Grund und ohne Nachteil oder Schaden erfolgen kann (Art. 6 Abs. 2). Forschung an nichteinwilligungsfähigen Personen soll „im Einklang mit den besten Interessen der betroffenen Person und im Einklang mit dem innerstaatlich Recht“ erfolgen und der einwilligungsunfähige Teilnehmer ist „in größtmöglichem Maße an dem Entscheidungsprozess der Einwilligung wie auch des Widerrufs der Einwilligung“ zu beteiligen (Art. 7 lit. a). Eine solche „Forschung soll nur zum unmittelbaren Nutzen der Person... durchgeführt werden, und zwar nur, wenn keine Forschungsalternative mit vergleichbarer Wirksamkeit mit einwilligungsfähigen Probanden besteht. Forschung, die keinen potentiellen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen hat, soll nur im Ausnahmefall... gemäß den gesetzlich vorgeschriebenen Bedingungen... (unter) Schutz der Menschenrechte... durchgeführt werden, und zwar nur, wenn die Person lediglich einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt wird und zu erwarten ist, dass die Forschung zum gesundheitlichen Nutzen anderer Personen derselben Kategorie beiträgt. Die Weigerung... an Forschung teilzunehmen, soll respektiert werden“ (Art. 7 lit. b).

### **1.2.2 Nationale Dokumente**

#### **1.2.2.1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)**

Das Arzneimittelgesetz (AMG) hat das Ziel „Im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel... zu sorgen“ (§ 1 AMG). Es unterliegt einem ständigen Änderungsprozess. Im Folgenden wird sich auf das ‚Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember

## Einleitung

2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 94 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist' bezogen [37]. In seinem sechsten Abschnitt äußert es sich zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung. Allgemeine Voraussetzung einer jeden klinischen Prüfung sind unter § 40 genannt. Es müssen die Richtlinien der guten klinischen Praxis nach Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG erfüllt sein und die zuständige EK muss der Prüfung zugestimmt haben. Außerdem müssen „die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen... und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar“ sein (§ 40 Abs. 1 Nr. 2). Die betroffene Person muss „volljährig und in der Lage (sein) ..., Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten“ (§ 40, Abs. 1 Nr. 3 lit. a) und nach Aufklärung eingewilligt haben (§ 40, Abs. 1 Nr. 3 lit. b). Die Aufklärung sollte verständlich für den potentiellen Teilnehmer sein und hat „Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung“ zu beinhalten und es ist über das „Recht aufzuklären, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden“ (§ 40 Abs. 2). Eine Versicherung muss abgeschlossen werden, deren „Umfang... in angemessenem Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken“ steht (§ 40 Abs. 3). Eine therapeutische klinische Prüfung darf nur erfolgen, wenn die Anwendung des Arzneimittels angezeigt ist, „um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“ (§ 41 Abs. 1 Nr. 1) oder „sie muss für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie diese Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein“ (§ 41 Abs. 1 Nr. 2). „Kann die Einwilligung wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden, so darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen“. Die Einwilligung ist dann nachträglich einzuholen (§ 41 Abs. 1). Bei einer nicht einwilligungsfähigen volljährigen Person, also einer „Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten und die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das prüfende Arzneimittel angewendet werden soll“ (§ 41 Abs. 3), kann eine klinische Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden unter Beachtung folgender Bedingungen: „Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss... angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu

## **Einleitung**

retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern; außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich die betroffene Person befindet, und die klinische Prüfung muss für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die begründete Erwartung besteht, dass der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt.“ (§ 41 Abs. 3 Nr. 1). Die Einwilligung eines Vertreters ist nach dessen Aufklärung einzuholen (§ 41 Abs. 3 Nr. 2), gleiche Ergebnisse dürfen nicht durch eine klinische Prüfung an Einwilligungsfähigen oder mittels anderer Forschungsmethoden erzielt werden (§ 41 Abs.3 Nr.3) und es dürfen keine „Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung“ gewährt werden (§ 41 Abs. 3 Nr. 4).

### **1.2.2.2 4. Arzneimittelgesetz-Änderungsgesetz**

Das 4. AMG-ÄndG wurde im Dezember 2016 im Bundesgesetzblatt (BGBl) veröffentlicht und setzt die EU-VO 536/2014 in deutsches Recht um [38]. Die Änderungen sind nur teilweise in Kraft getreten. Unter anderem die Artikel, die sich zur Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Volljährigen äußern, werden erst „sechs Monate nach Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank“ (Art. 13 Abs. 2 AMG n.F.), was voraussichtlich nicht vor 2021 zu erwarten ist, in Kraft treten.

Unter § 40b Abs. 4 AMG n.F. wird die Forschungsteilnahme nicht einwilligungsfähiger Erwachsener geregelt. Neben den Bedingungen der EU-VO 536/2014, die erfüllt sein müssen, knüpft das AMG n.F. die Zulässigkeit gruppennütziger Forschung an dieser vulnerablen Personengruppe an zusätzliche Bedingungen, es sieht eine Forschungsvorausverfügung, auch Probandenverfügung genannt, vor. Dies ist zulässig, da die EU-VO 536/2014 in Art. 31 Abs. 2 in Form einer Öffnungsklausel den Mitgliedsstaaten Handlungsspielraum eingeräumt hat, strengere nationale Richtlinien bezüglich der gruppennützigen Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen aufzustellen. Eine klinische Prüfung, „die ausschließlich einen Nutzen für die

## **Einleitung**

repräsentierte Bevölkerungsgruppe, zu der die betroffene Person gehört, zur Folge haben wird (gruppennützige klinische Prüfung)“, darf nur durchgeführt werden „soweit die betroffenen Person als einwilligungsfähige volljährige Person für den Fall ihrer Einwilligungsunfähigkeit schriftlich nach ärztlicher Aufklärung festgelegt hat, dass sie in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende, gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt. Der Betreuer prüft, ob diese Festlegungen auf die aktuelle Situation zutreffen“ (§ 40b Abs. 4 S. 3,4 AMG n.F.). Die Aufklärung muss über Wesen, Ziele, Nutzen, Folgen, Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung erfolgen (§ 40b Abs. 4 S. 7,8 AMG n.F.). An Personen, die nie eine Einwilligungsfähigkeit erlangen, darf eine gruppennützige Prüfung somit nicht durchgeführt werden (§ 40b Abs. 4 S. 9 AMG n.F.). Auch betont das AMG n.F., dass der Wunsch der einwilligungsunfähigen Person an einer Prüfung nicht teilzunehmen oder diese zu beenden, egal in welcher Art und Weise er dies zum Ausdruck bringt, zu achten ist.

### **1.2.2.3 Medizinproduktegesetz**

Das Medizinproduktegesetz (MPG) hat den „Zweck... den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen“ (§ 1 MPG) [39]. Es äußert sich zu allgemeinen Bedingungen klinischer Prüfungen analog zum AMG. „Die klinische Prüfung darf auch bei einer Person, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist, durchgeführt werden. Sie bedarf der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters. Daneben bedarf es auch der Einwilligung des Vertretenden, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen“ (§ 21 Abs. 3).

### **1.2.2.4 Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung**

Nach der Strahlenschutzverordnung ist sicherzustellen, dass radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung an Nichteinwilligungsfähigen nur angewendet werden, wenn eine Vertreterereinwilligung nach Aufklärung vorliegt (§ 136 Abs. 1, Nr. 4) und auch die betroffene Person in angemessener Weise aufgeklärt wurde (§ 136 Abs. 2). Außerdem ist „die Erklärung... oder (ein) in sonstiger Weise zum Ausdruck gebrachter Wille, nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen zu wollen“, zu achten (§ 136 Abs. 1 Nr. 5). Die „Anwendung an einer Person erfolgt,

## **Einleitung**

bei der in Bezug auf das Forschungsvorhaben eine Krankheit oder ein entsprechender Krankheitsverdacht vorliegt... (und) das Ziel verfolgt, wird diese Krankheit zu erkennen, das Leben der Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen, ihr Leiden zu lindern oder Verfahren zu ihrer Untersuchung oder Behandlung... dieser Krankheit zu verbessern“ (§ 136 Abs. 1 Nr. 2, 3). Das Forschungsziel kann dabei nicht anders erreicht werden (§ 136 Abs. 1 Nr. 1). Die Röntgenverordnung äußert sich hierzu analog in § 28d Abs. 4.

### **1.2.2.5 Musterberufsordnung**

Bei der (Muster-)Berufsordnung für in Deutschland tätige Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä), die aktuell in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt vorliegt, handelt es sich um Landesrecht [40]. In Art. 2 § 15 werden Aussagen zur Forschung gemacht. Demnach hat vor jedem Forschungsvorhaben die Beratung mit einer Ethikkommission zu erfolgen. „Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen nach § 15 Abs. 1 die in der DvH des Weltärztebundes in der Fassung der 64. Generalversammlung 2013 in Fortaleza niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ (Art. 2 § 15 Abs. 3). Nähere Aussagen werden nicht gemacht.

### **1.2.2.6 ZEKO-Stellungnahme 2019**

Aufgrund der anhaltenden und intensiven Diskussion über die Zulässigkeit gruppennütziger Arzneimittelforschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen, wie sie die EU-VO 536/2014 und das 4. AMG-ÄndG vorsehen, veröffentlichte die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (ZEKO, Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten) 2019 diesbezüglich eine Stellungnahme [41].

Die ZEKO sieht gruppennützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Versuchsteilnehmern unter strengen Schutzkriterien, wie der Berücksichtigung des natürlichen Willens des Versuchsteilnehmers, der Einwilligung eines rechtlichen Vertreters, also eines Bevollmächtigten oder rechtlichen Betreuers, und der Einhaltung von minimalem Risiko und minimaler Belastung für den Versuchsteilnehmer durch zwei Überlegungen legitimiert. Zum einen bestehe ein dringender Forschungsbedarf für Situationen, die mit dem Verlust der Einwilligungsfähigkeit einhergehen, der anders als unter Einbezug dieser Patientengruppe nicht gedeckt werden kann. Als Beispiele dieser



## Einleitung

Patientengruppen nennt die ZEKO Demenzkranke, Schlaganfallpatienten, Patienten mit psychischen Erkrankungen und Patienten in intensivmedizinischer oder palliativmedizinischer Behandlung. Zum anderen spreche auch das Prinzip der Gleichbehandlung, wie es unter anderem Art. 13 der DvH und Art. 17 der Menschenrechtskonvention zur Bioethik des Europarates unterstreichen, für eine Zulässigkeit dieser Forschung. „Ein Verzicht auf gruppennützige Forschung in den genannten Bereichen wäre eine Diskriminierung von Gruppen von Kranken, die von der verstärkten Erforschung ihrer Krankheit profitieren könnten“. Ein Problem identifiziert die ZEKO darin, dass die Grenzen einer gruppennützigen Forschung zur eigennützigen Forschung schwammig sind. Ein Forschungsvorhaben sei häufig mit mehreren verschiedenen Interventionen verbunden, deren Nutzenallokationen sich unterscheiden können. Die ZEKO hält hier eine Gesamtbetrachtung für angemessen, danach „sollte ‚gruppennützig‘ im Sinne einer Forschung verstanden werden, die... keine oder nur geringfügig eigennützige Komponenten für die einbezogenen Versuchspersonen aufweist“. Des Weiteren sollte die „Gruppe“, auf die sich der Gruppennutzen bezieht, „als Gruppe mit derselben Krankheit oder demselben klinischen Zustand wie der Proband verstanden werden“, wobei damit nicht die exakt selbe Variante, Krankheitsausprägung oder das gleiche Krankheitsstadium gemeint ist.

Die Schutzbegriffe des „minimalen Risikos“ und der „minimalen Belastung“ sind laut ZEKO noch unzureichend definiert. Oft werde sich hierbei auf Routinemaßnahmen oder Alltagsrisiken bezogen. „Dieser Ansatz ist aus Sicht der ZEKO problematisch, da beispielsweise ‚Alltagsrisiken‘ und deren Bewertung sich in Abhängigkeit von Lebensumfeld, Beruf und kulturellem Hintergrund unterscheiden. Ähnliches gilt für das Risiko von ‚Routinebehandlungen‘, da diese, etwa in Abhängigkeit von der Fachdisziplin, variieren.“

Zur Probandenverfügung, einer im einwilligungsfähigen Zustand nach ärztlicher Aufklärung erteilten Einwilligung in noch nicht unmittelbar bevorstehende gruppennützige klinische Prüfungen für den Fall einer späteren Einwilligungsunfähigkeit, äußert sich die ZEKO dahingehend, dass „die Anforderung an die Detailliertheit“ angesichts bestehender hoher Schutzanforderungen „nicht zu hoch zu setzen sind“. Auch sollten „zur Unterstützung sowohl für Ärzte als auch für Studienteilnehmer und ggf. rechtliche Vertreter... praxistaugliche Informationsmaterialien entwickelt werden“.

## **Einleitung**

Im AMG n.F. wird explizit nur auf den gesetzlichen Vertreter verwiesen, der für den Einwilligungsunfähigen die stellvertretende Einwilligung erteilen kann. „Die Einwilligung durch einen Bevollmächtigten scheint danach ausgeschlossen“. Dies hält die ZEKO für zu eng. Auch ein Bevollmächtigter sollte zu einer solchen Entscheidung legitimiert sein.

Außerdem ist es nach Auffassung der ZEKO „ethisch nicht geboten, gruppennützige Forschung von einer förmlichen Probandenverfügung abhängig zu machen. Für jeden Bürger sollte auch im Bereich der klinischen Prüfung nach dem AMG n.F. die Möglichkeit bestehen, entsprechend seinem erklärten bzw. mutmaßlichen Willen an zukünftigen Forschungsmaßnahmen teilzunehmen“.

### **1.2.3 Zusammenfassung der aktuell geltenden und beschlossenen**

#### **Rechtslage in Deutschland**

Nach aktuell geltender Gesetzeslage sind klinische Arzneimittelprüfungen an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen in Deutschland nur zulässig, wenn sie eine Eigennutzenchance für die teilnehmende Personen bieten. Dies wird sich nach vollumfänglichem Inkrafttreten des 4. AMG-ÄndG, das die EU-VO 536/2014 in deutsches Recht umsetzt, ändern. Die EU-VO 536/2014 sieht auch eine Zulässigkeit von gruppennützigen Arzneimittelprüfungen an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen unter strengen Sicherheitsmaßnahmen vor. Nach Art. 31 Abs. 1 lit. e der EU-VO 536/2014 sind solche Prüfungen zulässig, wenn der verantwortliche Forscher geprüft hat, dass sich die Ziele des Vorhabens nicht in gleicher Weise mit Einwilligungsfähigen erreichen lassen (sogenanntes *Subsidiaritätsprinzip* [29]). Außerdem dürfen solche Prüfungen nur mit minimalem Risiko und minimaler Belastung für den Teilnehmer einhergehen, wobei weder die EU-VO 536/2014 noch das AMG n.F. konkrete Maßnahmenkataloge, welche Interventionen diese Kriterien erfüllen, nennen. Darüber hinaus ist die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung nötig und nach EU-VO 536/2014 Art. 31 Abs.1 und 3 ist der Teilnehmer soweit wie möglich und in angemessener Form in den Einwilligungsprozess einzubeziehen und der Wunsch des Teilnehmers, nicht an der Prüfung teilzunehmen, zu respektieren. In Art 31 Abs. 2, der sogenannten Öffnungsklausel, gesteht die EU-VO 536/2014 den EU-Mitgliedsstaaten zu, dass strengere nationale Richtlinien unberührt bleiben. Von dieser Öffnungsklausel wurde in der AMG n.F. Gebrauch gemacht. In Deutschland ist die zukünftige

## Einleitung

Zulässigkeit gruppennütziger Arzneimittelforschung neben den Kriterien der EU-VO 536/2014 nach § 40b Abs. 41 AMG n.F. an eine im einwilligungsfähigen Zustand nach ärztlichem Aufklärungsgespräch verfasste Probandenverfügung geknüpft. Außerdem ist nach § 40b Abs 4 AMG n.F. die Ablehnung des Studienteilnehmers an der Prüfung teilzunehmen, egal in welcher Form sie geäußert wird, zu respektieren.

## 1.3 Definition medizinethischer Begriffe

### 1.3.1 Allgemeine ethische Prinzipien in der Forschungsethik

Im Folgenden soll nun kurz auf allgemein geltenden Prinzipien aus dem Bereich der Medizinethik beziehungsweise der Forschungsethik eingegangen werden, wobei die erläuterten Prinzipien in beiden Bereichen Anwendung finden.

Als wichtige Vertreter und Mitbegründer der modernen Medizinethik gelten *Thomas L. Beauchamp* und *James F. Childress*, die 1979 in ihrem Lehrbuch ‚Principles of Medical Ethics‘ vier zentrale medizinethische Prinzipien aufstellten [42]:

- (1) Respekt der Autonomie (*Respect for Autonomy*): Berücksichtigung der Wünsche, Ziele und Vorstellungen des Patienten; Schutz vor Paternalismus; sowohl negative Freiheit vor äußerlichem Zwang und Manipulation, als auch positive Förderung der Entscheidungsfähigkeit; praktische Implikation in Form der informierten Einwilligung (*Informed Consent*).
- (2) Prinzip des Nicht-Schadens (*Nonmaleficence*): Traditioneller ärztlicher Grundsatz ‚primum nil nocere‘; dem Patienten keinen Schaden zufügen; gerät oft mit dem Prinzip der Fürsorge in Konflikt, da jede Behandlung ein Schadenspotenzial enthält.
- (3) Prinzip der Fürsorge (*Beneficence*): Aktive Forderung nach Verhinderung von Schaden und dessen Beseitigung, sowie aktive Förderung des Patientenwohls
- (4) Prinzip der Gerechtigkeit (*Justice*): Gerechte Verteilung von Ressourcen im Behandlungs- und Forschungskontext

Dies sind wohl die am breitesten rezipierten Prinzipien, sie fanden weitreichenden Eingang in nationale und internationale Empfehlungen und Regelwerke, wobei die drei Prinzipien Respekt vor der Person (später

## **Einleitung**

Autonomie), Fürsorge und Gerechtigkeit in dieser Zusammenstellung erstmals im 1979 veröffentlichten Belmont Report im Kontext der Forschungsethik genannt wurden. Damit wird auch der Charakter der Medizinethik als normative Prinzipienethik deutlich, die als Ziel hat in einer werteppluralen Welt Prinzipien zu benennen, „auf die man sich von den unterschiedlichen Wertbegründungstheorien her einigen kann“ [6] und die damit eine systematische, moralisch begründete Beurteilung von Sachverhalten in der Praxis erlaubt [5]. Inwieweit eine solche Herangehensweise eine umfassende Strategie zur Lösung ethischer Fragestellungen im medizinischen Kontext darstellt, bleibt zu diskutieren und soll nicht Teil dieser Arbeit sein. Vielfach wird als Hauptkritikpunkt einer solchen Prinzipienethik angeführt, dass dadurch die Komplexität von Entscheidungssituationen nur unzureichend abgebildet wird. Auch stellt sie nur eine Herangehensweise neben anderen, wie beispielsweise der Care-Ethik oder der kasuistischen Medizinethik, dar, weshalb sich *Marckmann* für eine kohärentistische Ethikbegründung als Antwort auf den existierenden Theorienpluralismus in der Medizinethik ausspricht [5].

### **1.3.2 Autonomie und informierte Einwilligung (Informed Consent)**

Im Bereich der Forschungsethik, insbesondere im Kontext der Forschung an Einwilligungsunfähigen, nimmt das Prinzip des Respekts der Autonomie eine zentrale Stellung ein. Da jede ärztliche Handlung als Eingriff in die körperliche Integrität oder die Intimsphäre, sei es im Kontext einer Behandlungssituation oder Forschungssituation, den Tatbestand einer Körperverletzung erfüllt, bedarf es in Rücksicht auf die Autonomie und das Selbstbestimmungsrecht, verankert in Art. 1 und Art. 2 des deutschen GG, einer rechtswirksamen Einwilligung der betroffenen Person. Für eine ausführliche moralphilosophische Begründung der informierten Einwilligung auf Grundlage der Patientenautonomie siehe *Pia Becker* [43].

Bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts war die Arzt-Patienten-Beziehung vor allem aus ihrer platonisch-christlichen Tradition heraus vom Prinzip des Wohltuns getragen, der Arzt fungierte als allwissender allein entscheidender Fürsorger. Zwar gab es im Laufe der Zeit immer wieder Kritik an dieser Auffassung, der große Umschwung erfolgte jedoch erst in den 1960er Jahren im Rahmen der Bürgerrechtsbewegung.

## **Einleitung**

Der Autonomie eines Menschen wird ein normativer Charakter zugewiesen. Die informierte Einwilligung (*Informed Consent*) ist die praktische Implikation des medizinethischen Konzepts des Respekts der Autonomie. Autonomie gibt uns das Recht, Entscheidungen selbst zu treffen. Im medizinischen Kontext bedeutet dies, dass sich nicht über eine autonom getroffene Entscheidung hinweggesetzt werden darf, und jede Intervention einer Einwilligung der betroffenen Person bedarf. Autonomie stellt somit eine moralische Barriere dar, hat jedoch auch eine Schlüssel-Funktion [43]. Da jede medizinische Intervention nicht nur einen Eingriff in die Autonomie, sondern auch in Privatsphäre oder körperliche Integrität des Patienten darstellt, ermöglicht die informierte Einwilligung auf Grundlage der Autonomie als Schlüssel die Durchführung einer Intervention.

Die informierte Einwilligung wiederum ist definiert als Einwilligung nach Aufklärung über die wesentlichen Inhalte der Intervention oder des Forschungsvorhabens. Dazu gehören im Forschungskontext insbesondere die Aufklärung über Zweck, Ablauf, Methoden, Risiken und Belastungen des Projektes sowie den Rechten der Versuchsperson. Ferner ist sicherzustellen, dass die einwilligende Person die Informationen verstanden hat.

Im Falle einer Einwilligungsunfähigkeit bleibt festzuhalten, dass die Person durch den normativen Charakter der Autonomie keineswegs vollständig autonomielos ist, treffender ist hier, dass sie in ihrer Autonomie eingeschränkt ist. Ins Blickfeld tritt dann jedoch die Frage, was anstelle der eigenhändig erteilten Einwilligung treten kann und wie diese Person in der Ausübung ihrer Autonomie gefördert werden kann.

### **1.3.3 Einwilligungsfähigkeit**

Einwilligungsfähigkeit ist nicht zu verwechseln mit Geschäftsfähigkeit. Geschäftsfähigkeit bezieht sich auf die Ausübung von Rechtsgeschäften, bei denen es sich vor allem um vermögens- und sachbezogene Entscheidungen handelt. Die Einwilligungsfähigkeit bezieht sich hingegen im Allgemeinen auf Handlungen im zwischenmenschlichen Bereich, wobei sie speziell im Bereich der Arzt-Patienten-Beziehung am breitesten diskutiert wird. Diese Handlungen betreffen somit höchstpersönliche Rechtsgüter wie Leben, Körper, Gesundheit und Persönlichkeitsrechte. Diese Differenz der von den Handlungen betroffenen Rechtsgüter führt zur immer weiteren Verselbstständigung und Ablösung des Begriffes der Einwilligungsfähigkeit von dem der Geschäftsfähigkeit [44-46].

## Einleitung

Einführende Literatur zur Thematik der Einwilligungsfähigkeit und Geschäftsfähigkeit findet sich ebenfalls bei [47-51].

Die Geschäftsfähigkeit ist in den §§ 104 und 105 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) definiert, während es zumindest gesetzlich, wohl aber richterlich und gesetzeseexegetisch, keine einheitliche Definition der Einwilligungsfähigkeit gibt, sie wird vielmehr in verschiedenen Gesetzestexten unterschiedlich wiedergegeben, daher wird sich im Folgenden auf die Definition im AMG beschränkt. Die Geschäftsfähigkeit wird nur Volljährigen zugebilligt, wobei sie per se bei jedem Volljährigen angenommen wird und keines Beweises oder eine Überprüfung bedarf, sofern keine Indikatoren für das Vorliegen einer Geschäftsunfähigkeit bekannt sind.

Einwilligungsfähigkeit wird im AMG dann angenommen, wenn „die betroffene Person volljährig und in der Lage ist Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten“ (§ 40 Abs. 3 Nr. 3 lit. a AMG). Aber auch Minderjährige können bezüglich bestimmter Interventionen einwilligungsfähig sein: „Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich.“ (§ 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG). In Österreich ist bereits eine angenommene Einwilligungsfähigkeit ab dem 14. Lebensjahr seit einer Gesetzesnovelle 2001 gesetzlich verankert (vgl. § 146c Abs. 1 in Verbindung mit § 21 Abs. 2 ABGB): „Einwilligungen in medizinische Behandlungen kann das einsichts- und urteilsfähige Kind nur selbst erteilen; im Zweifel wird das Vorliegen dieser Einsichts- und Urteilsfähigkeit beim mündigen Minderjährigen vermutet“, wobei der mündige Minderjährige ab dem 14. Lebensjahr angenommen wird.

Auch ist Einwilligungsfähigkeit kein absolutes, statisches Konzept, sondern viel mehr ein relatives Kontinuum. Dabei ist sie abhängig von der Schwierigkeit und Komplexität der Entscheidung sowie der Reife und des Verständnisses des Betroffenen. Je komplexer der Eingriff und je schwieriger die Entscheidung, desto höher die Anforderungen an die Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen. Somit können auch geschäftsunfähige Patienten, egal ob minderjährig oder aus anderen Gründen geschäftsunfähig, für bestimmte Handlungen einwilligen und einwilligungsfähig sein, also eine „situative Einwilligungsfähigkeit“ besitzen [48, 52]. Es lässt sich zusammenfassen, dass ein Geschäftsunfähiger nicht zwingend

## Einleitung

einwilligungsunfähig, ein Einwilligungsunfähiger jedoch auch immer geschäftsunfähig ist.

Wichtig ist auch, dass dem Betroffenen bei Einwilligungsunfähigkeit weiter ein Vetorecht für bestimmte Eingriffe zusteht, begründend hierfür ist der natürliche Wille, der jedem Menschen uneingeschränkt zugestanden wird. So ist dieses Veto, über das sich niemand hinwegsetzen darf, beispielsweise „im Kastrationsgesetz festgeschrieben und gilt ebenso für die Sterilisation, für die Durchführung medizinischer Experimente, für Organspenden und für Schwangerschaftsabbrüche“[47].

Außerdem ist eine Einwilligung beruhend auf der Einwilligungsfähigkeit im medizinischen Kontext jederzeit widerrufbar. Hingegen kann die Einwilligung in ein Rechtsgeschäft beruhend auf der Geschäftsfähigkeit nicht mehr widerrufen werden, ist das Rechtsgeschäft erst einmal gültig.

Auch rückt in heutigen Zeiten nicht nur der defizitäre Charakter der Einwilligungsunfähigkeit in den Vordergrund, sondern auch immer mehr die Verpflichtung auch Einwilligungsunfähigen in Form einer assistierten Einwilligungsfähigkeit die Teilhabe am Entscheidungsprozess und „Unterstützung bei der Ausübung ihrer Rechts- und Handlungsfähigkeit“ (Art. 12 Abs. 3 UN-Behindertenrechtskonvention) zu ermöglichen [48, 51].

### 1.3.3.1 Voraussetzung für Einwilligungsfähigkeit

Die im AMG genannte knappe rechtliche Definition der Einwilligungsfähigkeit als die Fähigkeit Wesen, Bedeutung und Tragweite einer Maßnahme, die man an sich gestattet, zu erfassen und ihre Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen, wirft die Frage auf, welche Voraussetzungen eine Person erfüllen muss, um diese Fähigkeit inne zu haben. *Berg*, *Appelbaum* und *Grisso* nennen hier vier nötige Voraussetzungen, welche von *Sacks* und *Jeste* ebenfalls weiter ausgeführt werden [53-55]. Dabei handelt es sich um

- (1) Verstehen relevanter Informationen - *understand the relevant information*;
- (2) Einschätzen der Situation und ihrer Konsequenzen, inklusive der Konsequenzen verschiedener Handlungsoptionen – *appreciate the situation and its consequences*;
- (3) Abwägen der verschiedenen Handlungsoptionen – *reason about treatment options*;

## Einleitung

- (4) Kommunikation und Begründung einer Entscheidung – *Communicate or Evidencing a choice*.

Jox legt ähnlich fünf Voraussetzungen für die Annahme von Einwilligungsfähigkeit fest [56]:

- (1) *Verständnis*: Der Betroffene muss Sachverhalt, Situation und daraus entstehende Konsequenzen verstehen;
- (2) *Anwendung*: Er muss dieses Verständnis auf seine eigene spezifische Situation anwenden können;
- (3) *Abwägung*: Er muss Für und Wider seiner eigenen Situation abwägen können;
- (4) *Entscheidung*: Er muss aufgrund seiner Abwägung einen Entschluss fassen können und
- (5) er muss diesen Entschluss *kommunizieren* können.

Beide Konzepte stellen eine positive Zuschreibung des Merkmals der Einwilligungsfähigkeit dar, was das Problem mit sich bringt, dass bei der Feststellung der Einwilligungsfähigkeit strenggenommen jede der genannten Kriterien auf Vorliegen geprüft werden müsste, was in der Praxis gar nicht so einfach wäre.

### 1.3.4 Einwilligungsunfähigkeit

Für das Problem der positiven Zuschreibung des Merkmals Einwilligungsfähigkeit wurde im juristischen Kontext eine einfache wie praktikable Lösung gefunden. Dabei wird zunächst einmal bei jedem erwachsenen Menschen vom Vorliegen der Einwilligungsfähigkeit im Sinne eines Normalzustandes ausgegangen. Nur ihr Gegenteil, die Einwilligungsunfähigkeit bedarf eines Beweises. Dabei handelt es sich um einen zweistufigen Prozess.

- (1) Zunächst muss eine Krankheit oder Störung festgestellt werden, die einem juristischen Krankheitsbegriff zugeordnet werden kann (§ 1896 BGB: psychische Krankheit, geistige oder seelische Behinderung);
- (2) Diese Krankheit oder Störung muss zu einer für die Fragestellung relevanten Funktionseinbuße führen, damit von einer Unfähigkeit ausgegangen werden kann. Es bedarf hier also einer Einzelfallprüfung, ob eine Krankheit oder Störung sich auch wirklich relevant auf die Einwilligungsfähigkeit auswirkt, wodurch verhindert wird, „dass jede nach



## **Einleitung**

außen unsinnig erscheinende Willensäußerung als Indikator für Einwilligungsunfähigkeit angesehen wird.“ [47].

Einwilligungsunfähig ist nach *Nedopil* [47] „derjenige, der wegen Minderjährigkeit, psychischer Krankheit oder geistiger Behinderung (1. Stufe) unfähig ist,

- (1) den für die Entscheidung relevanten Sachverhalt zu verstehen (Verständnis),
- (2) ihn im Hinblick auf seine gegenwärtige Situation und die sich daraus ergebenden Folgen und Risiken zu verarbeiten (Verarbeitung),
- (3) zu erfassen, welchen Wert die betroffenen Interessen für ihn haben und zwischen welchen Möglichkeiten er wählen kann... (Bewertung),
- (4) den eigenen Willen auf der Grundlage von Verständnis, Verarbeitung und Bewertung der Situation zu bestimmen (Bestimmbarkeit des Willens) (2. Stufe)“.

### **1.3.4.1 Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit**

In der Praxis obliegt die Feststellung der Einwilligungsfähigkeit einer Person im Kontext medizinischer Behandlungen oder eines Forschungsvorhabens dem betreuenden Arzt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Übereinstimmung der Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit einer Person mit leichter Demenz nicht größer als zufällig ist [50, 57]. Zur Überprüfung der Einwilligungsfähigkeit gibt es verschiedene Ansätze. Zum einen existieren standardisierte Instrumente zu ihrer Überprüfung wie das MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment (MacCAT-T), den es auch in einer entsprechenden Version für Forschungsvorhaben gibt (MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research; MacCAT-CR). Er gilt als eines der weltweit anerkanntesten Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit [58] und berücksichtigt die Kriterien Informationsverständnis, Krankheits- und Behandlungseinsicht, Urteilsvermögen und Kommunikation einer Entscheidung. Er stand jedoch auch immer wieder in der Kritik. Zum einen beansprucht er mit einer Durchführungsdauer von 30 Minuten recht viel Zeit, die im ärztlichen Arbeitsalltag ohnehin rar ist, zum anderen setzt er stark auf das verbale Verständnis und Ausdrucksvermögen der Testperson, was nicht jeder Einschränkung gerecht wird [59]. Im Alltag erscheint es daher sinnvoller und auch legitim, zu einfacheren

## **Einleitung**

Mitteln zu greifen wie etwa gezieltem Nachfragen oder zusammenfassen lassen durch den Patienten. *Nedopil* schlägt hierzu folgende Schritte vor [47]:

- (1) Angemessene Aufklärung der Person, die ihren Fähigkeiten entspricht;
- (2) Anschließend Befragung zu Aufklärungsinhalten, Wahlmöglichkeiten und der konkreten Entscheidung des Patienten;
- (3) Ausschluss einer krankheitsbedingten Verzerrung der Willensbildung.

### **1.3.4.2 Gruppierungen Einwilligungsunfähiger Personen**

Unter einwilligungsunfähigen Personen lassen sich vier Gruppen identifizieren und voneinander abgrenzen:

- (1) Minderjährige, die noch keine Einwilligungsfähigkeit erlangt haben, diese aber im Verlauf ihrer Adoleszenz erreichen werden;
- (2) Personen, die nie einwilligungsfähig gewesen sind und aufgrund ihrer intellektuellen und kognitiven Veranlagung auch nie Einwilligungsfähigkeit erlangen werden;
- (3) vorübergehend nicht einwilligungsfähige Personen, die aufgrund eines Akutereignisses wie einer Erkrankung oder eines Unfalls in diesem Zustand sind, welcher jedoch reversibel ist;
- (4) Personen die einwilligungsfähig gewesen sind und diese Einwilligungsfähigkeit irreversibel verloren haben, das prominenteste Beispiel ist hier der Demenzerkrankte.

Nennenswert ist hierbei, dass fast sämtliche Regelwerke im Forschungskontext gesondert auf die dritte Gruppe der Einwilligungsfähigen eingehen, indem sie sich eigens Forschungsvorhaben in Notfallsituationen äußern. Ebenso ist Forschung an Minderjährigen meist gesondert geregelt.

Gruppe 2, also Patienten, die nie eine Einwilligungsfähigkeit erlangen, werden in der neuen AMG Novelle durch die Notwendigkeit einer Vorabverfügung, die nach § 40b Abs. 4 AMG n.F. im einwilligungsfähigen Zustand verfasst worden sein muss, grundsätzlich von gruppennütziger Forschung ausgeschlossen. Hier bleibt zu fragen, ob dies nicht eine systematische Benachteiligung dieser Bevölkerungsgruppe darstellt.

### **1.3.5 Nutzen**

Die zwei Hauptlegitimationsinstrumente für Forschung am Menschen sind die informierte Einwilligung und der potenzielle direkte therapeutische Nutzen für die

## Einleitung

teilnehmende Person [60]. Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen lassen sich immer dann recht unproblematisch ethisch wie rechtlich legitimieren, wenn sie mit einem therapeutischen Nutzenpotenzial für die teilnehmende Person einhergehen, also einen *Eigennutzen* besitzen. Neben dem Eigennutzen lassen sich noch zwei weitere Nutzenallokationen abgrenzen: der reine *Fremdnutzen* und der *Gruppennutzen*.

Bei einem fremdnützigem Forschungsvorhaben steht der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn und somit der Nutzen für die Allgemeinheit im Vordergrund. Ein Beispiel hierfür sind Phase-I klinische Prüfungen, vgl. Kapitel 1.1.1, die in der Regel an gesunden Probanden durchgeführt werden. Solche Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen durchzuführen ist rechtlich wie ethisch kaum vertretbar.

Einen Gruppennutzen, der im engeren Sinne eine besondere Art des Fremdnutzens darstellt, haben Forschungsvorhaben dann, wenn sie der teilnehmenden Person keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen versprechen, wohl aber der Personengruppe, der der Teilnehmer angehört und der er somit „schicksalhaft verbunden“ ist [61]. Bei dieser Gruppe handelt es sich um Patienten mit derselben Erkrankung oder demselben klinischen Zustand, insbesondere bei Minderjährigen auch um Personen der gleichen Altersgruppe. Eine solche Forschung ist unter besonderen Schutzmaßnahmen nach der EU-VO 536/2014, aber auch nach vielen internationalen Empfehlungen, wie der DvH, zulässig. In Deutschland war nach dem bisher geltenden AMG jedoch lediglich eine eigennützige Forschung an dieser Personengruppe möglich, während sich beispielsweise die deutsche MBO-Ä bereits an internationalen Empfehlungen orientierte. Nach Inkrafttreten des AMG n.F. soll eine solche Forschung unter den international etablierten Schutzmaßnahmen und einer zusätzlichen erforderlichen Vorabereinwilligung nach ärztlicher Aufklärung, der Probandenverfügung und des Respekts des natürlichen Willens des Teilnehmers rechtlich zulässig sein.

Auch bleibt zu diskutieren, ob es überhaupt einen Bedarf speziell gruppennützigem Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen gibt, was in Fachkreisen höchst differenziert gesehen wurde. Da sich die Gesetzesänderung nur auf Arzneimittelstudien bezieht, wurde angemerkt, dass diese, abseits von Phase-I-Studien, meist ohnehin ein Eigennutzenpotenzial besäßen und auch unter aktueller Gesetzgebung rechtlich legitim seien [24]. Als

## Einleitung

möglicher Anwendungsbereich wurden Absetz- und Dosisfindungsstudien genannt, wobei diese wohl kaum die anderen Schutzkriterien wie minimales Risiko erfüllen dürften [22]. Somit verbleiben als Hauptanwendungsbereich wohl die Begleitmaßnahmen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung deren bisherige rechtliche Zulässigkeit davon abhängt, ob man die Arzneimittelstudie als Gesamtvorgang betrachtet oder jede einzelne Maßnahme für sich sieht [23]. Es ergeben sich somit Probleme bei der Bewertung von Studienvorhaben mit *hybrider Nutzenallokation*, also Vorhaben, deren Einzelmaßnahmen unterschiedlichen Nutzenallokationen zugeordnet werden können [61]. Bei einer *Gesamtbetrachtung* würde eine Studie insgesamt als eigennützig eingeordnet werden, sobald eine oder alternativ eine wesentliche oder prägende in ihrem Rahmen vorgenommene Maßnahme dem Teilnehmer einen Nutzen bringt. Damit könnten auch im Einzelnen gruppen- oder fremdnützig Maßnahmen unter dem Deckmantel der Eigennützigkeit legitimiert werden. Somit bestünde aber auch kein Regelungsbedarf in diesem Bereich. Legt man hingegen eine *Einzelbetrachtung* zugrunde, so ist jede einzelne Maßnahme auf ihre Nutzenallokation hin zu prüfen und es sind nach aktueller Gesetzeslage nur solche Maßnahmen zulässig, die einen Eigennutzen beinhalten, wohingegen nach der zukünftigen Gesetzlagen dann zusätzlich auch Maßnahmen mit einem Gruppennutzen zulässig wären.

Hierzu gibt es verschiedene Meinungen, da aus dem Gesetzestext keine eindeutige Auslegung hervorgeht. Die ZEKO plädiert für eine Gesamtbetrachtung, da dies der Entscheidungssituation des zukünftigen Teilnehmers näher komme, der sich ebenfalls für oder gegen ein Studienvorhaben als Ganzes entscheiden müsse und sich nicht einzelne Maßnahmen herausuchen könne [41]. Andere Stimmen plädieren hingegen für eine Einzelbetrachtung, da dies aus ethischer Sicht bei einer solch vulnerablen Patientengruppe angemessen scheint und es nicht überzeugend sei, eine an sich problematische Maßnahme dadurch zu legitimieren, dass sie Teil einer überwiegend eigennützigen Studie sei [23]. Unter den Verfechtern der Einzelbetrachtung finden sich auch Juristen [61, 62]. Wie das Gesetz nun im Konkreten auszulegen ist und ob der Gesetzgeber sich auf eine Gesamt- oder Einzelbetrachtung beruft, kann letztlich nur von Seiten der Rechtsprechung beantwortet werden.

## **Einleitung**

### **1.3.6 Risiko und Belastung**

In zahlreichen nationalen wie internationalen Empfehlungen und Regelungswerken wird die Zulässigkeit von Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen an die Einhaltung der Schutzkriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung geknüpft. Die konkrete Ausführung dieser Begriffe bleibt jedoch vage. Der Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages hat im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle 2004 einen exemplarischen Katalog an Maßnahmen veröffentlicht, die die Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung erfüllen. Dabei handelt es sich um „Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahme...“ [63]. Andere Definition, wie etwa in die Richtlinie des CIOMS, bleiben relational und orientieren sich an Alltagsrisiken oder Risiken der Routinebehandlung des entsprechenden Krankheitsbildes, die nicht überstiegen werden dürfen [32]. Dieses Konzept wirft unweigerlich die Frage auf, ob es ethisch legitim ist, beispielsweise eine Liquorpunktion bei einem Patienten mit einer neurologischen Erkrankung, zu deren Diagnostik und Therapiekontrolle mehrmalige solche Punktionen nötig sind, als weniger belastend und risikohaft zu bewerten als bei einem anderen Patienten, dessen Erkrankung keine Liquorpunktionen nötig macht. Eine Übersicht über die Gesamtproblematik findet sich bei *Maio* [64]. Auch haben Personen aufgrund ihres Berufes, Lebensumfeldes oder kulturellen Hintergrundes verschiedene Alltagsrisiken, weshalb die ZEKo eine solche relationale Herangehensweise für problematisch hält und es vorzieht sich in der Bewertung von Forschungsrisiken und -belastungen an konkreten Beispielen zu orientieren wie sie etwa im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle 2004 genannt wurden, sieht hier aber weiteren Konkretisierungsbedarf [41].

### **1.3.7 Probandenverfügung**

Das 4. AMG-ÄndG bindet die Zulässigkeit gruppennütziger Forschungsvorhaben mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen an eine antizipierte Einwilligung des Studienteilnehmers in Form einer Forschungsvorausverfügung, auch Probandenverfügung genannt. Die EU-VO 536/2014 sieht ein solches Instrument

## **Einleitung**

nicht vor. Die Zulässigkeit solcher Forschungsvorhaben wird, neben den Schutzkriterien des minimale Risikos und der minimalen Belastung sowie des Eigen- und Gruppennutzens, lediglich an die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters, die weitest mögliche Einbeziehung des Teilnehmers in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess und dem Respekt vor der Ablehnung der teilnehmenden Person gebunden. Deutschland hat somit von der Öffnungsklausel der EU-VO Gebrauch gemacht und sie verschärft.

In Form der Probandenverfügung fordert das 4. AMG-ÄndG, dass die zukünftig teilnehmende Person im einwilligungsfähigen Zustand „für den Fall ihrer Einwilligungsunfähigkeit schriftlich nach ärztlicher Aufklärung festgelegt hat, dass sie in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende, gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt“ (§ 40b Abs. 4 AMG n.F.). Das Aufklärungsgespräch soll die für die Einwilligung „wesentlichen Umstände“ beinhalten, wozu „das Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile“ der klinischen Prüfung zählen“ (§ 40b Abs. 4 AMG n.F.).

Damit ist die Forschungsvorausverfügung durchaus analog zur Patientenverfügung konzipiert worden mit dem Unterschied, dass für die Patientenverfügung kein ärztliches Aufklärungsgespräch notwendig ist.

Die Forschungsvorausverfügung wird kontrovers gesehen. Worüber sich die meisten Experten einig sind, ist, dass sie zunächst ein mögliches Instrument der Selbstbestimmung des Patienten darstellt [65]. Einige Studien konnten zeigen, dass eine Forschungsvorausverfügung dem Willen Betroffener näher kommt als die Entscheidungen ihrer Stellvertreter [66, 67]. Als eines der Hauptargumente gegen die Praktikabilität der Forschungsvorausverfügung wurde jedoch eingewandt, dass die vom Gesetz geforderte Konkretetheit der Aufklärung über ein zukünftiges Forschungsvorhaben in der Praxis kaum gegeben sei, da kaum ein Forschungsvorhaben Monate oder gar Jahre vor Beginn im Detail geplant sei [22, 24, 68]. Daher plädierte die ZEKo in ihrer Stellungnahme 2019 dafür, die Anforderungen an die Konkretetheit einer Forschungsvorausverfügung als nicht allzu hoch anzusetzen [41]. Auch wurde darauf verwiesen, dass eine Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes nur bei präziser Aufklärung gegeben sei [23]. Als praktikable Lösung wurde hier vorgeschlagen, nur eine Aufklärung über „Studententypen“ anstatt konkrete Forschungsvorhaben zu fordern [69]. Von

## Einleitung

anderen Kritikern wurde darüber hinaus eingewandt, dass die Anforderung an die Forschungsvorausverfügung im Vergleich zur Patientenverfügung, die ihre rechtliche Grundlage in § 1901a BGB hat und für deren Gültigkeit vor Verlassen kein ärztliches Aufklärungsgespräch nötig ist, zu hoch seien. Schließlich gehe es bei der Patientenverfügung um „weitreichende Entscheidungen über Leben und Tod“ [24]. Gegen diesen Wertungswiderspruch wenden *Gieselmann* und *Vollmann* jedoch ein, „dass der Zweck einer Patientenverfügung die Wahrung des Rechts auf körperliche Unversehrtheit und des Rechts auf Selbstbestimmung ist, die schwerer wiegen als das Recht, an Forschung teilnehmen zu dürfen“. Somit verletzen höhere Anforderung wie eine Aufklärungspflicht das Selbstbestimmungsrecht der potenziellen Studienteilnehmer keineswegs, „sondern erscheinen hier im Sinne eines Schutzes dieses Probanden vor den Erkenntnisinteressen des Forschers sinnvoll“ [23]. Auch bleibt zu fragen, welcher Arzt die geforderte Aufklärung leisten soll. In Frage käme zum einen meist niedergelassene Ärzte (beispielweise Hausärzte), die die Personen im noch einwilligungsfähigen Zustand betreuen, jedoch kaum den entsprechenden zukünftigen Forschungsbedarf absehen können dürften [68]. Auch wurde von verschiedenen Seiten angemerkt, dass sich Ärzte ohne weitere Präzisierung von Inhalt und Bedingungen des Aufklärungsgesprächs oder Leitlinien von offizieller Seite mit dessen Durchführung überfordert sehen dürften. Des Weiteren stellt sich die Frage, was der richtige Zeitpunkt zum Verfassen einer Forschungsvorabverfügung sein könnte. *Haupt et al.* schlagen hier eine Prozess im Sinne eines ‚advanced research planning‘ vor [22]. Andere Experten sahen als richtigen Zeitpunkt den Diagnosezeitpunkt einer prodromalen Demenz oder einer Frühdemenz [65].

### 1.3.8 Einwilligung durch einen Vertreter

Vergleicht man verschiedene internationale wie nationale Gesetzestexte oder Empfehlungen, so stellt die Stellvertretereinwilligung im Falle von Einwilligungsunfähigkeit ein weit implementiertes und akzeptiertes Legitimationsinstrument dar.

In Deutschland wird der Begriff des *gesetzlichen Betreuers* von dem des *Bevollmächtigten* unterschieden. Ein gesetzlicher Betreuer wird von einem Betreuungsgericht für einen bestimmten Aufgabenbereich, beispielweise den Bereich der Gesundheitsfürsorge, eingesetzt, wenn kein anderer

## **Einleitung**

Bevollmächtigter vom Betroffenen selbst bestimmt wurde. Ein Bevollmächtigter wird in Form einer Vorsorgevollmacht vom Betroffenen selbst für den Fall seiner Einwilligungsunfähigkeit oder Hilfsbedürftigkeit bestimmt. Die Vorsorgevollmacht ist von Rechtsseite nicht weiter definiert, das heißt, dass eine getroffene Vereinbarung einer weiteren Prüfung dahingehend bedarf, ob es sich bei ihr um eine Vorsorgevollmacht handelt oder nicht. Mit einer Betreuungsverfügung ist es einer Person möglich für den Fall eines Betreuungsverfahrens eine von ihm bevorzugte Person als Betreuer vorzuschlagen. Es können auch verschiedene Personen für verschiedene Aufgabenbereich vorgeschlagen werden, letztlich obliegt dem Betreuungsgericht die Entscheidung welche Person als Betreuer geeignet ist und eingesetzt wird. Bevollmächtigter und Betreuer sind hinsichtlich ihrer rechtlichen Kompetenz gleichgestellt [19].

Während viele Regelwerke oder Empfehlungen lediglich eine Stellvertretereinwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter fordern, wird in § 40b Abs. 4 AMG n.F. ausdrücklich die Einwilligung eines gesetzlichen Betreuers gefordert. Damit wird einem durch eine Vorsorgevollmacht eingesetzten Bevollmächtigten die stellvertretende Einwilligungsmöglichkeit abgesprochen. Die ZEKO wendet hier ein, dass ein solcher Vorrang des Betreuers gegenüber dem Bevollmächtigten im Betreuungsrecht (vgl. § 1896 Abs. 2 BGB) nicht verankert sei und eine Gleichstellung des Bevollmächtigten in Hinblick auf das Selbstbestimmungsrecht des Betroffenen geboten sei [41].

### **1.3.9 Placebo Forschung**

In Zusammenhang mit der Nutzenallokation einer Studie ist auch von Interesse, ob die Einbindung einwilligungsunfähiger Volljähriger in placebokontrollierte Studien ethisch wie rechtlich zulässig ist.

Zunächst ist festzuhalten, dass die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie den Goldstandard der Studiendesigns darstellt. Dabei können verfälschende Einflüsse am besten eliminiert werden, indem das Testmedikament gegen ein Placebo getestet wird.

Da der Nutzen eines Forschungsvorhabens ohnehin nicht immer im Vorhinein bestimmt werden kann und für kontrollierte klinische Studien die Equipoise, also eine genuine Unsicherheit, ob die Intervention mehr Nutzen als die Kontrolle bringt, gar eine Grundvoraussetzung darstellt, ist selbst ein placebokontrolliertes Studiendesign mit Einwilligungsunfähigen im engeren Sinne unter den Aspekten



## **Einleitung**

einer Eigen- oder Gruppennutzenchance rechtlich wie ethisch zulässig. Zum einen besteht für den Teilnehmer zumindest die 50-prozentige Chance eines Eigennutzens, wenn er der Testgruppe zugeteilt wird und so ein Präparat erhält, das einen Vorteil verspricht. Ein Gruppennutzen als Erkenntnisgewinn für die betroffenen Patientenpopulation besteht bei solchen Forschungsvorhaben ebenfalls. Diese Auffassung vertritt auch die ZEKO in ihrer Stellungnahme 2019 [41].

### **1.3.10 Medizinische Ethikkommissionen**

In Deutschland gibt es aktuell 52 medizinische EK, die Mitglieder des ‚Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.‘ sind. Sie stellen eine zentrale, unabhängige, interdisziplinär zusammengesetzte Institution dar, deren Aufgabe in der Beurteilung medizinischer Forschungsvorhaben hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Qualität, rechtlichen Zulässigkeit und ethischen Vertretbarkeit besteht [70].

#### **1.3.10.1 Geschichte**

Die ersten medizinischen EK Deutschlands bildeten sich 1973 an den Universitäten Ulm und Göttingen nach Vorbild der U.S.-amerikanischen Institutional Review Boards (IRB). Auslöser für die Gründung der IRB war unter anderem eine 1966 von *Beecher* im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie, die zu dem Ergebnis kam, dass von 100 analysierten, in angesehenen amerikanischen Fachzeitschriften publizierten wissenschaftlichen Untersuchungen 22 als ethisch bedenklich und 12 als ethisch anfechtbar klassifiziert wurden, worauf hin das National Institute of Health erstmals die Vergabe von Bundesmitteln von der Begutachtung und positiven Bewertung des Vorhabens durch ein unabhängiges Gremium unter dem Gesichtspunkt des Schutzes der Versuchsperson abhängig machte [71].

1975 empfahl die in Tokio revidierte Fassung der DvH erstmals die Begutachtung eines Forschungsvorhabens vor dessen Durchführung von einem unabhängigen Ausschuss auf Grundlage eines eindeutigen Versuchsprotokolls. 1985 verankerte der Deutsche Ärztetag eine Beratungspflicht forschender Ärzte vor Durchführung ihres Vorhabens durch eine bei einer Ärztekammer oder Medizinischen Fakultät gebildete EK in § 15 der MBO-Ä. Die Kontrolle medizinischer Forschung war somit Aufgabe ärztlicher Selbstverwaltung, wobei EK kollegiale Beratungsfunktionen erfüllten, ohne dass ihr negatives Votum zu

## **Einleitung**

einer rechtlichen Unzulässigkeit eines Forschungsvorhabens führte [72]. Im weiteren Verlauf wurde die Notwendigkeit der Einrichtung von EK 1994 in AMG und MPG, sowie darauffolgend in verschiedenen Kammergesetzen der Länder festgehalten. Mit der 12. Novellierung des AMG im Jahre 2004, die die Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20/EG (Richtlinie zur Guten klinischen Praxis) darstellte, wurde das bis heute geltende Modell eingeführt, wonach jedes unter das AMG fallende Forschungsvorhaben vor dessen Umsetzung das positive Votum der Bundesoberbehörde sowie der zuständigen EK bedarf [72, 73]. Damit haben sich die EK vom „berufsrechtlichen Beratungsgremium zu einer Patientenschutzinstitution mit Behördencharakter“ gewandelt [74, 75].

### **1.3.10.2 Aufgaben, Organisation, Zusammensetzung**

Die Aufgabe medizinischer EK ist die Begutachtung biomedizinischer Forschungsvorhaben hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen, rechtlichen und ethischen Zulässigkeit. Dabei kann es sich um Forschungsvorhaben an Patienten, Probanden, an körpereigenem Material, entnommenen Körperflüssigkeiten, entnommenen Geweben, oder auch personenbezogenen Daten handeln. Darunter fallen auch epidemiologische und genetische Untersuchungen. Darüber hinaus beraten manche EK in berufsrechtlichen und berufsethischen Fragestellungen. Durch ihre Beratung und ihr Votum schützen sie sowohl Patienten vor Schaden als auch die forschenden Ärzte vor fehlerhaftem Verhalten und Regressforderungen.

Die Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der EK wurde in Deutschland an die Bundesländer delegiert (vgl. § 41a AMG), wobei sich genaueres dazu in den Heilberufsgesetze entsprechender Bundesländer oder den Satzungen einzelner EK findet. Damit gestaltet sich die Zusammensetzung der Kommissionen, was die Organisationsstruktur, Anzahl an Mitgliedern und vertretenen Berufsgruppen angeht, sehr unterschiedlich [70, 73, 76]. Es existieren EK, die den Landesärztekammern, Universitäten oder unmittelbar den Landesverwaltungen unterstehen, wobei universitäre EK auch im Bereich der Grundlagenforschung und epidemiologischen Forschung beraten, während die den Landesärztekammern oder den Landesverwaltungen unterstellten EK vor allem Forschungsvorhaben, die unter das AMG und MPG fallen, beraten.

## Einleitung

Zur Harmonisierung und Vereinheitlichung von Verfahrensfragen und in der Entscheidungsfindung wurde 1983 der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen gegründet.

Ein Merkmal medizinischer EK ist ihre Multidisziplinarität. Meist sind klinisch tätige Mediziner, Juristen, Pharmazeuten, Biostatistiker, Epidemiologen, Medizinethiker, Philosophen, Theologen, Vertreter pflegerischer Berufe und medizinische Laien Mitglieder, nähere Angaben hierzu machen die jeweiligen Geschäftsordnungen der entsprechenden EK. Im Bedarfsfall werden außerdem Sachverständige hinzugezogen, sollte sich kein Experte unter den Kommissionsmitgliedern befinden. Für gemäß § 41 AMG registrierte EK, die gemäß der EU-VO 536/2014 prüfen, ist die Zusammensetzung wie folgt festgeschrieben (übernommen aus [72]):

- (1) mindestens ein Jurist;
- (2) mindestens eine Person mit wissenschaftlicher oder praktischer Erfahrung aus dem Bereich Ethik in der Medizin;
- (3) mindestens eine Person mit Erfahrungen in der Versuchsplanung und Statistik;
- (4) mindestens drei Ärzte, die in der klinischen Medizin tätig sind,
  - a. davon mindestens ein Facharzt für klinische Pharmakologie oder für Pharmakologie und Toxikologie;
- (5) sowie mindestens ein medizinischer Laie.

Diese Voraussetzungen werden schon weitgehend erfüllt [77]. Die überwiegende Mehrheit der Mitglieder einer EK arbeiten ehrenamtlich, während die Posten des Geschäftsführers und des Vorsitzenden aufgrund des Aufgabenfeldes und Arbeitspensums meist Vollzeitstellen sind. EK werden überwiegend auf Antrag hin tätig und wickeln das Begutachtungsverfahren entsprechend ihrer Geschäftsordnung ab. Es werden Konsensentscheidungen angestrebt. Aufgrund der im Begutachtungsverfahren gesetzlich vorgeschriebenen einzuhaltenden Fristen tagen EK meist im Ein- bis Zweiwochenturnus [72].

## Einleitung

### **1.4 Zusammenfassung ethischer Aspekte der arzneimittelgesetzlichen Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen**

Die freie und informierte Einwilligung in die Teilnahme an einem Forschungsvorhaben ist ein zentrales ethisches Legitimationsinstrument der Forschung am Menschen [78]. Entfällt dieses Legitimationsinstrument, da die Person aufgrund ihrer Fähigkeiten nicht in der Lage ist, eine informierte Einwilligung zu erteilen, also einwilligungsunfähig ist, so gelten besondere ethische und rechtliche Schutzpflichten [79]. Recht einfach lässt sich eine Forschung an dieser Patientenpopulation ethisch wie rechtlich dann rechtfertigen, wenn sie mit einem direkten Nutzenpotenzial für den Teilnehmer verbunden ist, das heißt wenn es sich um ein „eigennütziges“ Forschungsvorhaben handelt und der Stellvertreter gemäß des mutmaßlichen Willens des Teilnehmers nach Aufklärung eingewilligt hat [80]. Hierzu zählen selbst klinische Arzneimittelprüfungen, die als placebokontrollierte Studien angelegt sind, wenn etwa bei der entsprechenden Erkrankung noch kein Therapiestandard existiert oder dieser noch nicht evidenzbasiert ist.

Zur Diskussion steht hingegen immer noch die ethische Zulässigkeit von „ausschließlich gruppennützigen“ Forschungsvorhaben mit einwilligungsunfähigen Studienteilnehmern. Bei solchen Forschungsvorhaben bezieht sich das Nutzenpotenzial nicht direkt auf den Studienteilnehmer, sondern ausschließlich auf eine zukünftige Patientengruppe, mit der der Studienteilnehmer bestimmte Merkmale teilt, beispielsweise die selbe Krankheit oder die selbe Altersgruppe.

Ein zentraler Punkt der Debatte war, dass sich für diese Patientenpopulation durchaus gerechtigkeitsethisch ein Zugang zu Forschung und damit auch die Chance auf Weiterentwicklung evidenzbasierter Gesundheitsversorgung begründen lässt [60].

Zur Häufigkeit von Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen existieren kaum valide statistische Daten. Auch der Forschungsbedarf an dieser Patientenpopulation, insbesondere explizit bezogen auf gruppennützige Arzneimittelprüfungen, wurde kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise darauf, dass der Bedarf solcher Forschung in Zukunft angesichts

## Einleitung

demografischer Entwicklungen, die mit einer zunehmenden Anzahl einwilligungsunfähiger Patienten einhergehen, steigen wird [81]. Das prominenteste Beispiel hierfür sind Demenzerkrankungen, deren Betroffenenzahl von 1,7 Millionen (Stand 2018) bis 2050 auf 3 Millionen steigen dürfte [17].

Nicht einwilligungsfähige Volljährige als Patientengruppe haben einerseits ein Recht auf Fürsorge, Gleichbehandlung und Teilhabe an medizinischer Forschung und laufen andererseits aufgrund ihrer Voraussetzungen stärker Gefahr, instrumentalisiert und geschädigt zu werden, da ihnen eine selbstbestimmte, informierte Entscheidung nicht gleichermaßen möglich ist. Das Recht auf Gleichbehandlung und Partizipation an medizinischer Forschung basierend auf dem medizinethischen Prinzip der Gerechtigkeit (*Justice*) wird insbesondere in Art. 13 der DvH hervorgehoben [78]. Gruppennützige Forschung an vulnerablen Gruppen, zu denen auch nicht einwilligungsfähige Volljährige zählen, ist nach Art. 20 der DvH ethisch vertretbar, „wenn das Forschungsvorhaben auf die gesundheitlichen Bedürfnisse oder Prioritäten dieser Gruppe reagiert und das Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. Zusätzlich sollte diese Gruppe in der Lage sein, aus dem Wissen, den Anwendungen oder Maßnahmen Nutzen zu ziehen, die aus dem Forschungsvorhaben hervorgehen“ [27]. Auch die von Deutschland bisher weder unterzeichnete noch ratifizierte Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates äußert sich zustimmend zur ethischen Zulässigkeit gruppennütziger Forschung an Einwilligungsunfähigen, sofern bestimmte Schutzkriterien wie beispielsweise das Kriterium des minimalen Risikos und der minimalen Belastung eingehalten werden [31].

Abseits dieser nicht rechtsbindenden ethischen Standards gab es in Deutschland keine rechtswirksamen Vorgaben zur gruppennützigen Arzneimittelprüfung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen bis Ende 2016 das 4. AMG-ÄndG, auch AMG n.F, verabschiedet wurde. Dieses stellt die Umsetzung der EU-VO 536/2014 der Europäischen Union in nationales Recht dar [34, 38]. Allerdings ist es in weiten Teilen noch nicht in Kraft, da hierzu noch die Funktionsfähigkeit eines aufzubauenden EU-Portals und der dazugehörigen Datenbanken gegeben sein muss, womit nicht vor 2021 zu rechnen ist.

## Einleitung

Sowohl die EU-VO 536/2014 (Art. 31, Abs. 1) als auch das 4. AMG-ÄndG (Art.2, §40b) sehen eine Neuregelung der klinischen Prüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen vor. Nach der bisherige Gesetzeslage waren an dieser Patientenpopulation lediglich potenziell eigennützige Arzneimittelprüfungen zulässig [24], was sich nach Inkrafttreten der gesetzlichen Neuregelung dahingehend ändern wird, dass zukünftig auch ausschließlich gruppennützige Arzneimittelprüfungen unter strengen Schutzvorkehrungen möglich sein werden. Solche gruppennützigen Arzneimittelprüfungen sind in Deutschland bei Minderjährigen bereits seit der 2004 verabschiedeten 12. Arzneimittelgesetz-Novelle (12. AMG-Novelle) zulässig. An eine solche Prüfung stellt die EU-Verordnung und das 4-AMG-ÄndG, neben der Nutzenchance für die Gruppe, zu der der Patient gehört (4. AMG-ÄndG, § 40b Abs. 4 S. 3), folgende Bedingungen (übernommen aus [82]):

- (1) die Studie muss im Bezug zum klinischen Zustand des Studienteilnehmers stehen;
- (2) Ergebnisse gleicher Aussagekraft dürfen nicht durch Studien an einwilligungsfähigen Studienteilnehmern oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen werden können (sogenanntes Subsidiaritätsprinzip [29]);
- (3) die Prüfung darf den betroffenen einwilligungsunfähigen Prüfungsteilnehmer im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung aussetzen;
- (4) der gesetzliche Vertreter des Patienten willigt nach Aufklärung in die Studienteilnahme ein;
- (5) der einwilligungsunfähige Prüfungsteilnehmer hat die Informationen in einer Form erhalten, die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist;
- (6) der ausdrückliche Wunsch eines einwilligungsunfähigen Prüfungsteilnehmers, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird beachtet (EU-VO 536/2014, Art 31).

Zusätzlich zu diesen Voraussetzungen sieht das 4. AMG-ÄndG eine Vorabereinwilligung des Studienteilnehmers im einwilligungsfähigen Zustand vor,

## **Einleitung**

die sogenannte Probandenverfügung oder Forschungsvorausverfügung. Diese muss nach einem obligaten ärztlichen Aufklärungsgespräch über Wesen, Ziele, Nutzen, Folgen, Risiken und Nachteile der zukünftigen Prüfung, schriftlich erteilt werden. Die abschließende Beurteilung der ethischen und rechtlichen Zulässigkeit eines Studienvorhabens obliegt der begutachtenden EK.

Durch diese gesetzliche Neuregelung stellen sich viele Fragen. Zum einen sind Arzneimittelprüfungen an Patienten im Regelfall eigennützige Studienvorhaben und nur im Ausnahmefall insgesamt strikt gruppennützig konzipiert [24]. Eine Arzneimittelstudie beinhaltet neben der Gabe eines Testpräparates, das meist ein Nutzenpotenzial für den Patienten birgt, begleitende Untersuchungen, die gegebenenfalls gruppennützige Erkenntnisziele haben können, wie etwa die Erhebung von Daten zur Pharmakokinetik oder zu Biomarkern. Dies könnte, je nach Auslegung, ein zukünftiger Anwendungsbereich der gesetzlichen Neuregelung sein. Zum anderen bleibt fraglich, wie die Begrifflichkeiten der eigennützigen, gruppennützigen und fremdnützigen Forschung trennscharf definiert werden können. Gerade bei Studien mit hybrider Nutzenallokation, also Studien, deren verschiedene Komponenten verschiedene Nutzenallokationen aufweisen, ist dies nicht unproblematisch. Solche Studien können beispielsweise Komponenten enthalten, die dem Versuchsteilnehmer einen direkten Nutzen, also einen Eigennutzen versprechen, während andere Komponenten dieser Studie einen gruppennützigen oder gar fremdnützigen Charakter haben können, also ein Nutzenpotenzial für die (Patienten-)Gruppe, zu der der Versuchsteilnehmer gehört oder gar für eine vollkommen andere (Patienten-)Gruppe, ohne für den Teilnehmer selbst einen unmittelbaren Nutzen zu haben. Weiterhin bleiben auch in dieser gesetzlichen Neuregelung die Schutzkriterien minimales Risiko und minimale Belastung vage definiert. Wie diese in der konkreten Begutachtungspraxis der EK ausgelegt werden ist unklar. In Fachkreisen wurde auch das Instrument der Probandenverfügung, insbesondere hinsichtlich seiner praktischen Umsetzbarkeit [22, 24, 68, 83], heftig diskutiert und ist offen für verschiedene Umsetzungsvorschläge [84].

Aufgrund der zentralen Rolle der EK in der Begutachtung und Genehmigung von Studienvorhaben am Menschen und letztlich Hauptanwender der neuen gesetzlichen Regelung erschien es sinnvoll, im Rahmen einer Studie zu ermitteln,

## **Einleitung**

- (1) wie sich der Ist-Stand der gruppennützigen Forschung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen aus Sicht der medizinischen EK in Deutschland darstellt und
- (2) welche Möglichkeiten und Schwierigkeiten Mitglieder der EK bei der Umsetzung der neuen gesetzlichen Regeln sehen.



## 2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Studie war es, einen Einblick in den Umgang von EK mit Forschungsanträgen zu arzneimittelgesetzlichen Studienvorhaben mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen, insbesondere unter Berücksichtigung der gesetzlichen Neuregelung durch das 4. AMG-ÄndG, zu bekommen. Dabei war insbesondere der Ist-Stand solcher Forschung sowie die Ermittlung von Möglichkeiten und Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung der gesetzlichen Neuregelung von Interesse.

Es stellten sich vorrangig folgende Frage:

- (1) Wie häufig sind Studienvorhaben, die nicht einwilligungsfähige Volljährige als Teilnehmer einschließen, und unter welche Regelungswerke fallen sie?
- (2) Wie werden Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials unterschieden?
- (3) Wie werden Studien mit „hybrider Nutzenallokation“ bewertet?
- (4) Welche Vorstellungen herrschen von den Schutzkriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung?
- (5) Ist eine Vorabereinwilligung in zukünftige Forschungsvorhaben (Probandenverfügung) angesichts der anderen obligaten strengen Schutzkriterien ethisch erforderlich?
- (6) Ist eine Vorabereinwilligung angesichts eingeschränkter Vorhersehbarkeit zukünftiger Forschungsvorhaben und hoher Anforderungen an die ärztliche Aufklärung praktikabel?
- (7) Welche Anwendungsfälle einer ausschließlich gruppennützigen Forschung existieren auch abseits des AMG?
- (8) Wo besteht über das AMG hinaus Regelungsbedarf?

### 3 Material und Methoden

Vor Beginn der Befragung wurde das geplante Projekt von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und positiv beurteilt (Projekt Nr.17-559 UE).

Folgendes Schema gibt einen groben Überblick über die Erstellung des Fragebogens und Durchführung der Befragung.

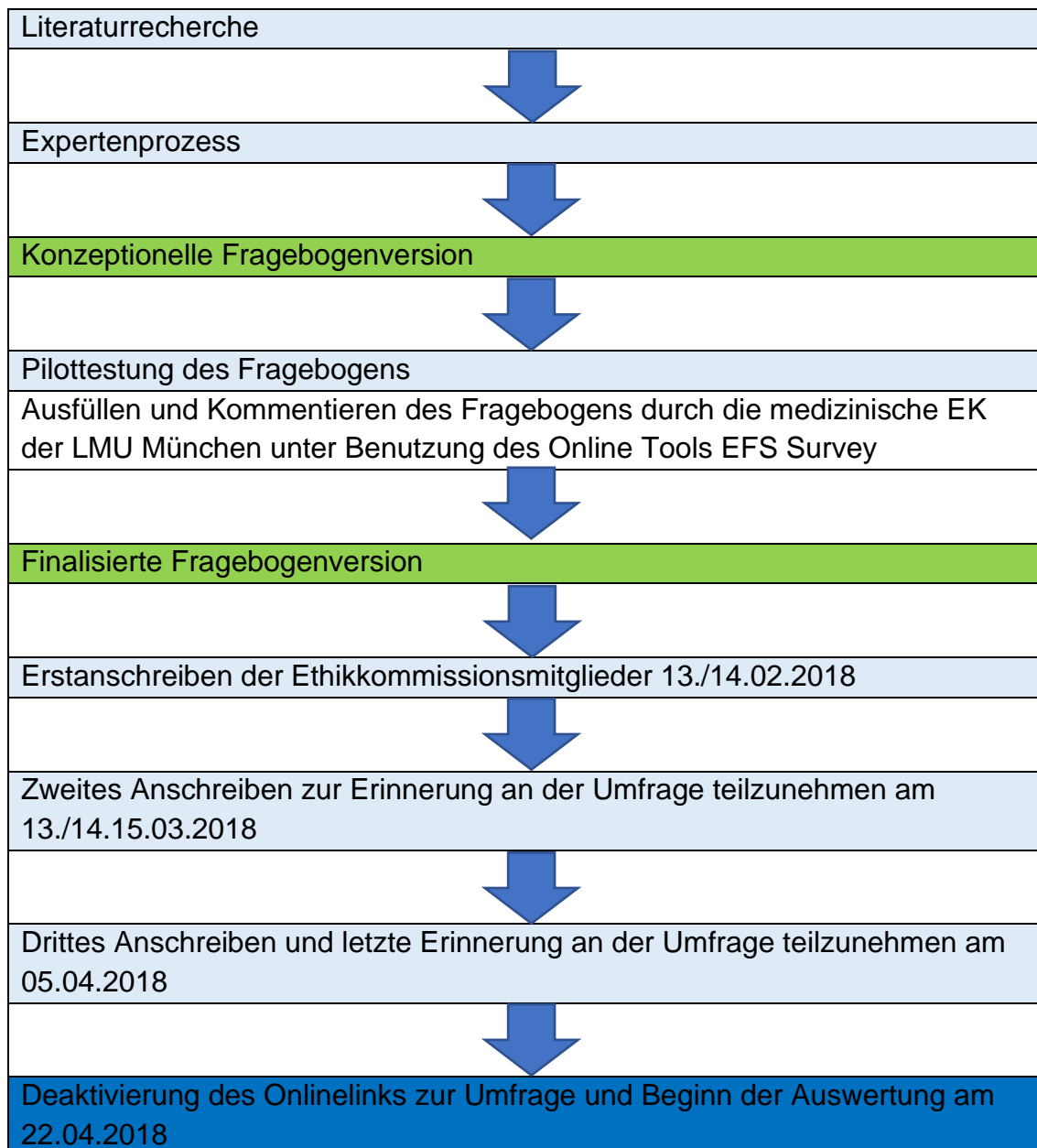


Abbildung 1: Ablauf der Fragebogenstudie

## 3.1 Entwicklung und Validierung des Fragebogens

### 3.1.1 Literaturrecherche

Zu Beginn erfolgte eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE/Pubmed, dem Onlinekatalog der Universitätsbibliothek München sowie über die Internetsuchmaschinen Google und Google Scholar. Dabei wurden deutsch- und englischsprachige Veröffentlichungen aus den Jahren 1964 bis 2017 gesichtet. Die gesichtete Literatur kam hauptsächlich aus den Fachgebieten Jura, Medizin und Ethik (Medizinethik, Bioethik, Forschungsethik).

Die Literaturrecherche hatte zum Ziel eine vergleichbare Umfrage unter Ethikkommissionen zum beforschten Thema zu finden. Es konnte lediglich eine vergleichbare U.S.-amerikanische Studie identifiziert werden, die IRB zur Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen befragt hatte [85]. Diese Studie hatte sich dabei mit den Themen der Einwilligung durch einen Vertreter (*Surrogate Consent*), Forschungsrisiken (*Research Risks*) und Sicherheitsmaßnahmen bei solcher Forschung (*Safeguards in Research*) auseinandergesetzt und diente als erste Anregung.

### 3.1.2 Expertenprozess

Nachdem anhand der gesichteten Literatur ein erstes Konzept des Fragebogens erarbeitet werden konnte, erfolgte eine Befragung mehrerer Experten. Hierbei konnten insbesondere folgende Fragestellungen geklärt werden:

- (1) Wie arbeiten deutsche medizinische EK beispielsweise bezüglich der Dokumentation eingehender Forschungsanträge?
- (2) Welche Ethikkommissionsmitglieder eignen sich am besten für eine Befragung?
- (3) Ist der entworfene Fragebogen verständlich formuliert und gut zu beantworten?

Zu nennen waren besonders Georg Marckmann (Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, LMU München), Jörg Hasford (Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.) und Angelika Hüppe (Beisitzerin des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.), die das Fragebogenkonzept kritisch kommentierten und so zu dessen Verbesserung und Umsetzung beitrugen.

## **Material und Methoden**

Im Zuge dessen konnte der Vorstand des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. gewonnen werden, die Befragung offiziell zu unterstützen. Dazu wurde dem Anschreiben der Umfrage ein offizielles Empfehlungsschreiben des Arbeitskreisvorstands beigefügt. Außerdem konnte das Erstanschreiben der Ethikkommissionsgeschäftsstellen über den E-Mail-Verteiler des Arbeitskreises erfolgen.

### **3.1.3 Pilottest**

Unter Einbeziehung der Anmerkungen aus der Expertenbefragung wurde der konzeptionelle Fragebogen finalisiert, so dass ein Pilottest durchgeführt werden konnte.

Hierzu wurde der Vorsitzende, der stellvertretende Vorsitzende, die Geschäftsführerin und der Jurist der medizinischen EK der LMU per Onlineumfrage mit dem finalisierten Fragebogen befragt.

Der Pilottest erfolgte, ebenso wie die anschließende Befragung, mithilfe der Onlineplattform Unipark der Questback GmbH unter Verwendung der Software EFS Survey [86]. Den Teilnehmern des Pilottests wurde ein anonymer Onlinelink zur Umfrageplattform per E-Mail zugeschickt, über den die Umfrage online ausgefüllt werden konnte. Die Umfrage befand sich in einem Pretest-Modus, der es den Teilnehmern möglich machte, jede Frage einzeln während des Ausfüllens zu kommentieren. Sie waren dazu aufgefordert worden insbesondere auf Verständlichkeit und Benutzerfreundlichkeit des Fragebogens zu achten

Anhand der Kommentare und Antworten des Pilottests wurde der Fragebogen hinsichtlich seines Inhalts und Layouts ein letztes Mal überarbeitet.

## **3.2 Fragebogen und Durchführung**

### **3.2.1 Umfragesoftware**

Sowohl für die Pilottestung als auch für die eigentliche Umfrage wurde die Software „EFS Survey“ der Questback GmbH genutzt. Es wurde hierzu eine kostenpflichtige Lizenz erworben. Die gesamte Erstellung und Durchführung der Umfrage erfolgte vollständig webbasiert auf der von Questback zur Verfügung gestellten Online-Plattform Unipark.

Nach Schließung des Umfragezeitraums konnten die online gespeicherten Daten zur Auswertung in EXCEL und SPSS Statistics exportiert werden.

## **Material und Methoden**

### **3.2.2 Kollektiv der Befragten**

Befragt wurden alle medizinischen EK, die Mitglieder im Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. waren. Hierzu zählten insgesamt 52 EK der Landesärztekammern, Universitäten und Länder. Der Fragebogen richtete sich an deren Vorsitzende, stellvertretenden Vorsitzende, Geschäftsführer, Juristen, Ethiker und Theologen. Eine Liste der Befragten EK ist im Anhang zu finden.

Entscheidend dafür, nicht alle Kommissionsmitglieder zu befragen, war, dass sich die Zusammensetzung der EK sehr inhomogen gestaltet. Zum einen schwanken die Mitgliederzahlen einzelner EK stark. Es gibt große EK, wie die EK der Universität Köln, mit einem Mitglieder- Pool von 68 [87], im Vergleich zu kleineren EK, wie die der der Universität Lübeck, mit 15 Mitgliedern [88]. Zum anderen sind meist nur die Stellen der Geschäftsführer und teilweise die des Vorsitzenden und Juristen als Vollzeitstellen besetzt. Andere Mitglieder arbeiten auf Honorarbasis oder ehrenamtlich, nehmen nicht an allen Sitzungen oder Ausschüssen teil und sind nicht in die Bewertung aller eingehenden Anträge involviert. Durch die Beschränkung auf die Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführer, Juristen, Ethiker und Theologen wurde somit eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Mitgliederzahl einzelner EK verringert und es wurden vorwiegend diejenigen Kommissionsmitglieder erreicht, die über Expertenwissen in den Bereichen Ethik und Recht verfügen, sowie am engsten in die Arbeit ihrer EK involviert sind.

### **3.2.3 Onlinefragebogen**

Insgesamt hatten die Befragten 47 Items zu beantworten. Davon 40 Fragen mit vorgegebenen Antwortoptionen (Multiple Choice) und 7 Freitextfelder.

Es wurden sowohl quantitative (Bsp.: Frage 1.3.1 Wie viel Prozent aller bei Ihrer Ethikkommission eingehenden Anträge betreffen AMG-Forschung?) als auch qualitative (Bsp.: Frage 5.1 Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?) Daten erhoben.

Außerdem wurden den Befragten mehrere Fallvignetten vorgelegt, zu denen es Fragen zu beantworten galt.

## Material und Methoden

Der Fragebogen gliederte sich inhaltlich in fünf Abschnitte. In einem sechsten Abschnitt wurden personenbezogene Daten erfasst. Der originale Fragebogen ist dem Anhang beigefügt.

Auf der Startseite des Fragebogens wurden kurz Hintergrund und Zielsetzung der Befragung erläutert sowie alle für die Umfrage verantwortlichen Personen genannt und Hinweise zum Ausfüllen gegeben.

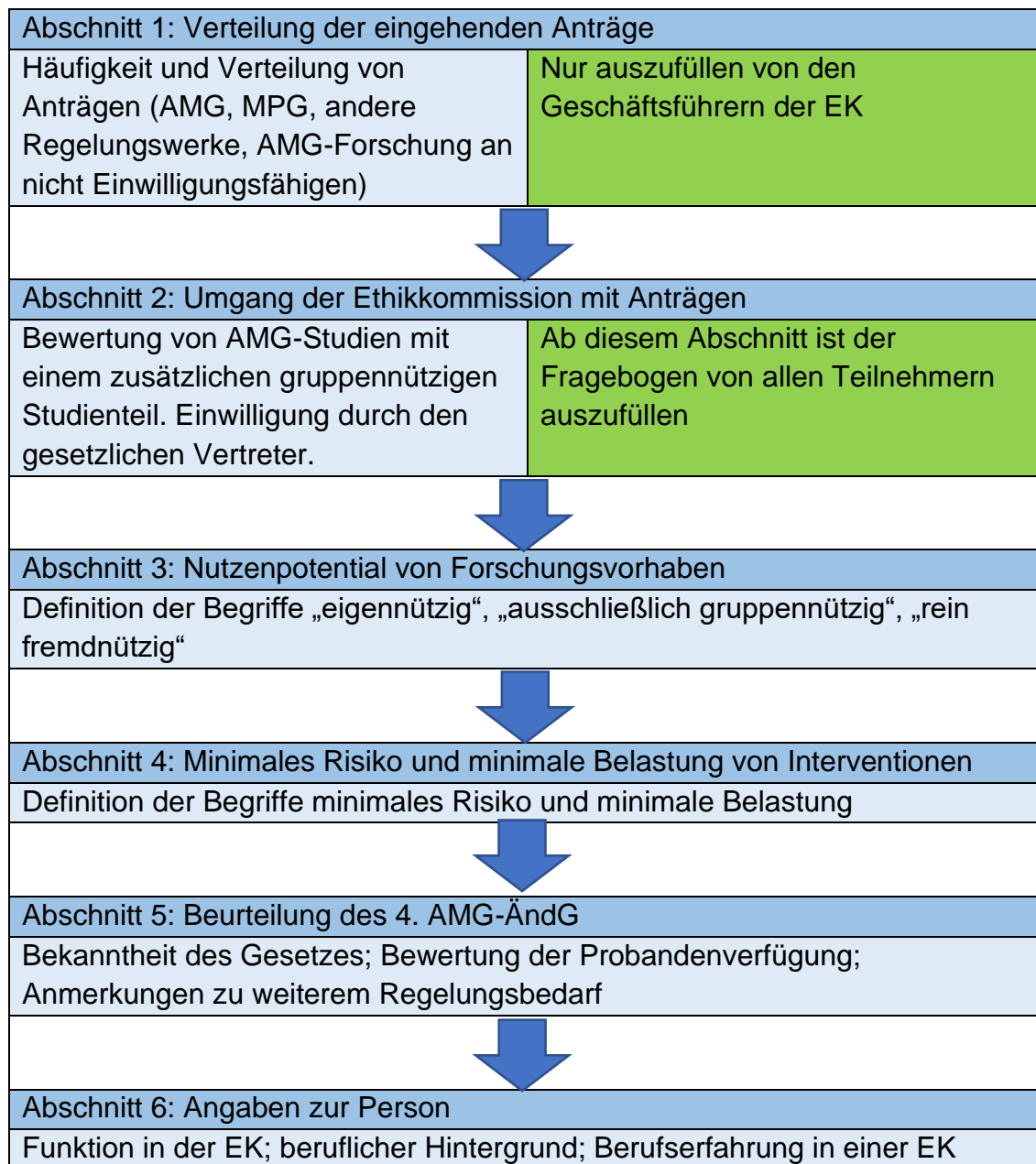


Abbildung 2: Inhalt und Aufbau des Fragebogens

### 3.2.4 Durchführung der Befragung

Die Umfrage war geplant für eine Laufzeit von circa zwei Monaten. Ein Erstanschreiben der Teilnehmer erfolgte am 13./14.02.2018. Hierzu wurden eine

## **Material und Methoden**

Mail mit einer Einladung zur Teilnahme an der Onlineumfrage mit einem beigefügten Empfehlungsschreiben des Arbeitskreises versandt. Die Mail enthielt den anonymen Link zur Umfragewebsite. Der Link konnte mehrfach von der gleichen IP-Adresse aufgerufen werden. Zwischenergebnisse wurden gespeichert, so dass das Ausfüllen der Umfrage unterbrochen werden konnte, ohne dass bereits beantwortete Fragen erneut bearbeitet werden mussten. Um mehrfaches Einsenden von Fragebögen durch ein und dieselbe Person zu verhindern, war es nach Beenden der Umfrage nicht mehr möglich die Umfrage von derselben IP-Adresse erneut auszufüllen.

Das Erstanschreiben erfolgte sowohl über den Verteiler des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. als auch über einen selbst erstellten Verteiler. Über den Verteiler des Arbeitskreises wurden lediglich die Geschäftsstellen der EK erreicht. Im selbst erstellten Verteiler befanden sich alle Emailadressen der Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführer, Juristen und Ethiker/Theologen der Ethikkommissionen, die zuvor durch eine Internetrecherche auf den Seiten des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. und den Seiten der entsprechenden EK gefunden wurden. Insgesamt wurden so 52 Geschäftsstellen und 249 Mitglieder (inklusive Geschäftsführer) angeschrieben.

Ein erstes Erinnerungsschreiben erfolgte nach einem Monat Laufzeit am 13./14./15.03.2018. Da die Rücklaufquote nach dem Erstanschreiben niedrig war, erfolgte das zweite Anschreiben persönlich. Dazu wurden alle EK gesondert unter namentlicher Nennung der eingeladenen Mitglieder angeschrieben. Auf einen Versand über den Verteiler des Arbeitskreises wurde verzichtet. Das zweite Erinnerungsschreiben erfolgte 05.04.2018 ebenfalls persönlich und ohne Versand über den Arbeitskreisverteiler. Auf weitere Erinnerungs- oder Einladungsschreiben wurde bewusst verzichtet, um keinen unangemessenen Teilnahmedruck auf die Eingeladenen auszuüben. Am 22.04.2018 wurde die Onlineumfrage deaktiviert.

### **3.2.5 Teilnahmebereitschaft an der Onlineumfrage**

Insgesamt wurden über die Anschreiben 249 Ethikkommissionsmitglieder in den Funktionen des Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführers, Juristen, Ethikers und Theologen erreicht. 88 Fragebögen wurden von der

## **Material und Methoden**

Umfragesoftware als beendet gespeichert, davon wurden 84 Fragebögen in die Auswertung eingeschlossen. Vier Fragebögen waren zu weniger als 50 Prozent ausgefüllt und wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

### **3.3 Statistische Analyse**

#### **3.3.1 Dateneingabe**

Die Antworten der Teilnehmer wurden auf der Unipark-Plattform gespeichert und konnten nach Ende des Umfragezeitraumes direkt in EXCEL und SPSS Statistics exportiert werden. Durch den direkten Export der Daten in die Auswertungssoftware konnten Übertragungsfehler durch manuelle Eingabe vermieden werden.

Fehlenden Daten wurden definiert, um spätere Fehler in der Auswertung zu vermeiden.

#### **3.3.2 Datenauswertung**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS Statistics Version 25 (IBM Corporation, Somers, NY) und EXCEL 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA).

#### **3.3.3 Datenselektion**

In die Auswertung wurden nur Datensätzen von Teilnehmern übernommen, die mehr als 50 Prozent aller Fragen beantwortet hatten. Dazu mussten vier Teilnehmer ausgeschlossen werden, die die Umfrage zwar abgeschickt, aber nur lückenhaft beantwortet hatten. Die ausgeschlossenen Datensätze wurden dokumentiert und gespeichert.

#### **3.3.4 Datenexploration**

Zunächst wurde für alle Ergebnisdaten mittels des Kolmogorov-Smirnow-Tests ermittelt, ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt. Erwartungsgemäß lag bei fast allen Fragen bei einer asymptotischen Signifikanz  $<0,05$  (Alpha-Fehlerwert 0,05) keine Normalverteilung vor. Lediglich Frage 6.3 („Wie lange sind Sie schon Mitglied einer Ethikkommission?“) wies bei einer asymptotischen Signifikanz von 0,130 eine Normalverteilung auf.



### **3.3.5 Deskriptive Auswertung**

Für alle Ergebnisdaten wurden zunächst absolute und relative Häufigkeiten, Lagemaße (Median, Mittelwert, Modalwert) sowie Streuungsmaße (Standardabweichung, Varianz, Spannweite, Minimum, Maximum) in SPSS Statistics berechnet. Anschließend wurden diese Daten in EXCEL exportiert, wo zur Veranschaulichung Diagramme und Tabellen erstellt wurden.

Um Signifikanzen im Antwortverhalten zu ermitteln, wurden die Befragten auf Grund ihres beruflichen Hintergrunds, ihrer Funktion in der EK, ihrer Berufserfahrung und nach Anteil von AMG-Forschungsanträgen ihrer EK Gruppen zugeordnet. Da alle zu vergleichenden Daten nicht normalverteilt, unverbunden und ordinal oder nominal skaliert vorlagen, wurde das Antwortverhalten dieser Gruppen zunächst mit Kreuztabelle, dem Kruskal-Wallis-Test (Gruppenunterschiede) und dem Mann-Whitney-U-Test (paarweiser Vergleich) auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  angenommen.

### **3.3.6 Auswertung offener Fragen**

Die Auswertung der offenen Fragen erfolgte in Excel und SPSS. Offene Fragen, die metrische Daten erfassten, wurden in SPSS händisch eingegeben und nach Häufigkeiten, Lagemaßen (Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Spannweite) und Streuungsmaßen (Standardabweichung) untersucht und grafisch in Form von Histogrammen veranschaulicht. Offene Fragen mit rein qualitativen Antworten wurden ihrem Inhalt nach geordnet.

## Ergebnisse

### 4 Ergebnisse

Der Rücklauf belief sich bei 249 Befragten und 88 eingegangenen Fragebögen, von denen 84 ausgewertet werden konnten, auf 34 Prozent.

Insgesamt begannen 201 Teilnehmer den Fragebogen zu bearbeiten, 113 Teilnehmer brachen die Bearbeitung überwiegend auf den ersten beiden Seiten ab, was einer Ausschöpfung von 44 Prozent entspricht.

Im Mittel benötigten die Teilnehmer 22 Minuten (Median 18 Minuten) zur Bearbeitung des Fragebogens.

#### 4.1 Angaben zur Person der Fragebogenteilnehmer

Die Teilnehmer wurden auf der letzten Fragebogenseite nach personenbezogenen Daten befragt. Erfasst wurden hier Angaben zu ihrer Funktion in der EK ihrem beruflichen Hintergrund sowie der Anzahl an Jahren, die sie bereits Mitglied einer EK sind.

Unter den Teilnehmern befanden sich etwa gleich viele Vorsitzende (19 Prozent), stellvertretende Vorsitzende (17 Prozent), Geschäftsführer (18 Prozent), Juristen (21 Prozent) und Ethiker/Theologen (18 Prozent). Die meisten Teilnehmer waren Ärzte (44 Prozent), gefolgt von Juristen (21 Prozent), Ethikern (14 Prozent) und Theologen (8 Prozent). Im Mittel waren die Teilnehmer seit zehn Jahren Mitglied einer EK (Median 9 Jahre), die Spannweite betrug 29 Jahre und lag zwischen einem Minimum von einem Jahr Mitgliedschaft und einem Maximum von 30 Jahren Mitgliedschaft in einer EK. Eine Normalverteilung der Werte konnte hier anhand des Kolmogorov-Smirnow-Tests bei einer asymptotischen Signifikanz von 0,130 erwartungsgemäß belegt werden.

Funktion innerhalb einer der Ethikkommission	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)
Jurist(in)	18	21,4
Vorsitzende(r)	16	19,0
Geschäftsführer(in)	15	17,9
Ethiker(in), Theologe(in)	15	17,9
Stellvertretende(r) Vorsitzende(r)	14	16,7
Andere	4	4,8
Fehlend	2	2,4
Gesamt	84	100,0

Tabelle 2: Funktion der Fragebogenteilnehmer innerhalb ihrer EK

## Ergebnisse

Beruflicher Hintergrund	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)
Arzt/Ärztin	41	43,6
Jurist(in)	20	21,3
Ethiker(in)	13	13,8
Andere	12	12,8
Theologe(in)	8	8,5
Fehlend	1	1,2
<b>Gesamt</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 3: Beruflicher Hintergrund der Fragebogenteilnehmer

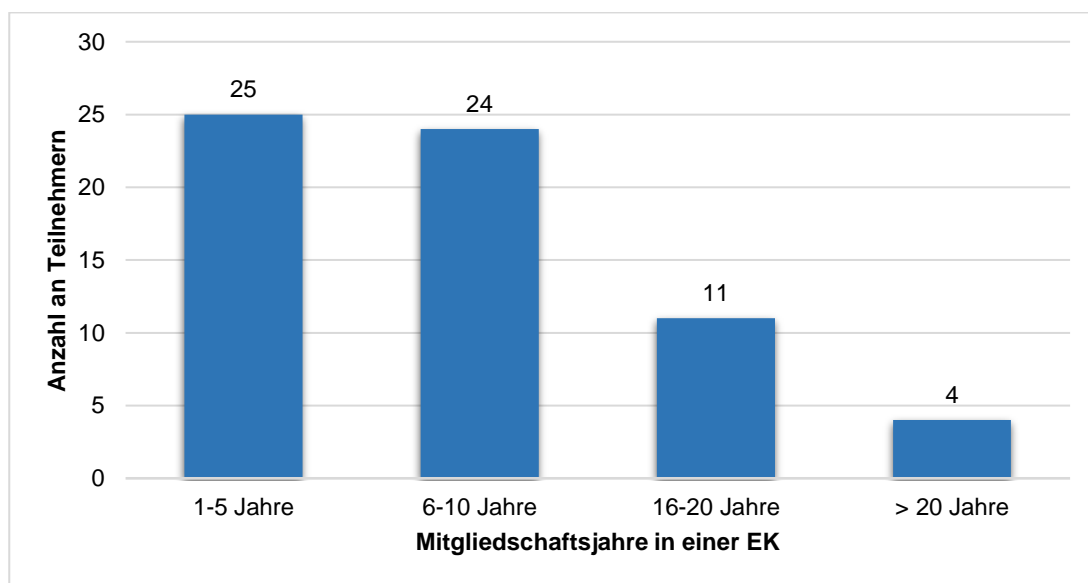


Abbildung 3: Mitgliedschaftsjahre der Fragebogenteilnehmer innerhalb einer EK

Gültige Antworten	75
Fehlende Antworten	9
Mittelwert	9,87
Standardfehler des Mittelwerts	0,814
Median	9,00
Modus	10
Std.-Abweichung	7,046
Varianz	49,644
Spannweite	29
Minimum	1
Maximum	30

Tabelle 4: Mitgliedschaftsjahre der Fragebogenteilnehmer innerhalb einer EK

## Ergebnisse

### 4.2 Verteilung der eingehenden Anträge auf Regelungswerke

Da es sowohl im deutschsprachigen als auch internationalen Raum kaum statische Daten zu Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen gibt, sollte der erste Abschnitt des Fragebogens statistische Daten zu dieser Forschung erfassen.

Dieser Fragebogenabschnitt sollte nur von den Geschäftsführern der EK ausgefüllt werden, da wir uns von diesen einen Gesamtüberblick über alle eingehenden Anträge erhofften. Alle anderen Teilnehmer wurden gebeten auf der nächsten Seite mit der Bearbeitung des Fragebogens fortzufahren. Trotz dieses Hinweises waren die gespeicherten Rückläufer mehr als doppelt so hoch wie die Zahl der Geschäftsführer, die an der Umfrage teilgenommen hatten.

Da auch nach dem Expertenprozess unklar geblieben war, wie genau einzelne EK die eingehenden Anträge dokumentieren, wurden die Teilnehmer gebeten die Angaben entweder datengestützt oder schätzungsweise anzugeben.

#### 4.2.1 Anträge mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Anträge mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen als Studienteilnehmer sind in Deutschland selten. 85 Prozent der Teilnehmer gaben an, dass weniger als zehn Prozent aller bei ihrer EK eingehenden Anträge nicht einwilligungsfähige Erwachsene betreffen. Elf Prozent sahen die Häufigkeit von Anträgen mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen bei 10-19 Prozent.

Forschungsanträge mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)
<10% der eingehenden Anträge	49	58,3	84,5
10-19% der eingehenden Anträge	9	10,7	15,5
Gültige Antworten	58	69,0	100,0
Fehlende Antworten	26	31,0	
Gesamt	84	100	

Tabelle 5: Forschungsanträge mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

## Ergebnisse

In einem zusätzlichen Freitextfeld wurden die Teilnehmer gebeten eine absolute Anzahl an Anträgen mit nicht einwilligungsfähigen Studienteilnehmern zu nennen, die ihrer EK jährlich vorliegen. Nur neun Teilnehmer machten hierzu Angaben. Im Mittel gaben sie an, dass ihrer EK pro Jahr etwa neun Anträge dieser Art vorliegen, wobei die Spannweite von einem Antrag bis hin zu 20 Anträgen pro Jahr reichte (Median 5 Anträge/Jahr; Standardabweichung 7,45).

### 4.2.2 Häufig betroffene Patientenpopulationen

Die am häufigsten in Anträgen genannten nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen waren Patienten auf Intensivstation (24 Prozent), dicht gefolgt von Patienten in notfallmedizinischer Behandlung (23 Prozent), Schlaganfallpatienten (21 Prozent) und Demenzkranken (18 Prozent). Zusammen stellten diese Patientengruppen 86 Prozent der in Anträgen eingeschlossenen nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen dar. Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (6 Prozent), schweren psychischen Erkrankungen (6 Prozent) und chronischer Bewusstseinsstörung (2 Prozent) wurden hingegen nur selten in Anträge eingeschlossen.

Patientenpopulation	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)
Patienten auf Intensivstation	39	24,4
Patienten in notfallmedizinischer Behandlung	37	23,1
Schlaganfallpatienten	34	21,3
Demenzkranke	28	17,5
Patienten mit anderen schweren psychischen Erkrankungen	10	6,3
Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen	9	5,6
Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung	3	1,9
Gesamte Angaben bei Mehrfachauswahl (3 Optionen)	160	100,0
Teilnehmer ausgewertet		65,5
Teilnehmer fehlend		34,5

Tabelle 6: In Forschungsanträgen genannte nicht einwilligungsfähige Patienten

## Ergebnisse

### 4.2.3 AMG-, MPG-, und nicht-AMG-nicht-MPG-Forschung

Die Bewertung der bei den EK eingehenden Anträge fällt unter verschiedene Regelungswerke. Die wichtigsten Regelungswerke auf Bundes- und Landesebene sind hier das AMG [37], das MPG [39], die MBO-Ä [40] sowie die Röntgenverordnung (RöV) [89], die Strahlenschutzverordnung (StrSchV) [90] und das Transfusionsgesetz (TFG) [91]. Die Teilnehmer sollten hierzu angeben, wie sich die eingehenden Anträge ihrer Kommission auf die Regelungsbereiche des AMG, MPG und anderer Regelungswerke (nicht-AMG-nicht-MPG) verteilen.

Insgesamt gaben die Teilnehmer an, dass im Mittel etwa 31 Prozent der Forschungsanträge unter den Regelungsrahmen des AMG und neun Prozent unter den des MPG fallen. Die Streuung der Angaben war hier sehr groß (Standardabweichungen: AMG-Forschung 20,62; MPG-Forschung 8,26). Der Großteil der Anträge (60 Prozent) fiel weder unter den Regelungsrahmen des AMG noch unter den des MPG.

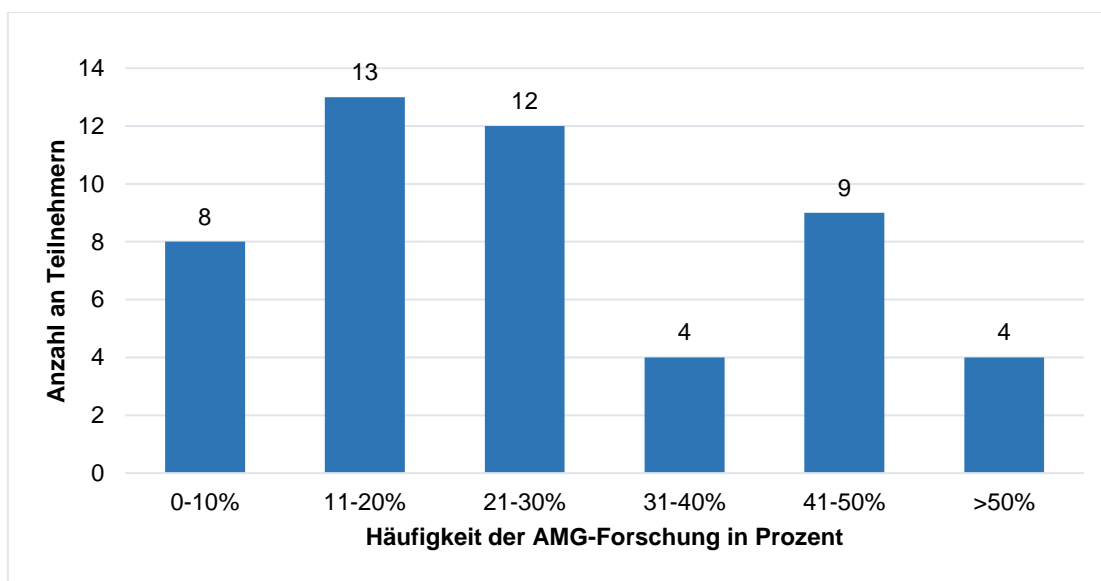


Abbildung 4: Häufigkeit an AMG-Forschungsanträgen

## Ergebnisse

AMG-Forschung in Prozent (%)	Absolute Häufigkeit der angehenden Teilnehmer	Streuungsmaße	
5	3	Mittelwert	30,87
10	5	Standardfehler des Mittelwertes	2,915
15	2	Median	25,00
20	11	Modus	20
22	1	Standardabweichung	20,615
23	2	Varianz	424,988
25	5	Spannweite	90
30	4	Minimum	5
35	2	Maximum	95
40	2		
43	1		
45	2		
50	6		
68	1		
75	1	Gültige Antworten	50
95	2	Fehlende Antworten	34

Tabelle 7: Häufigkeit an AMG-Forschungsanträgen

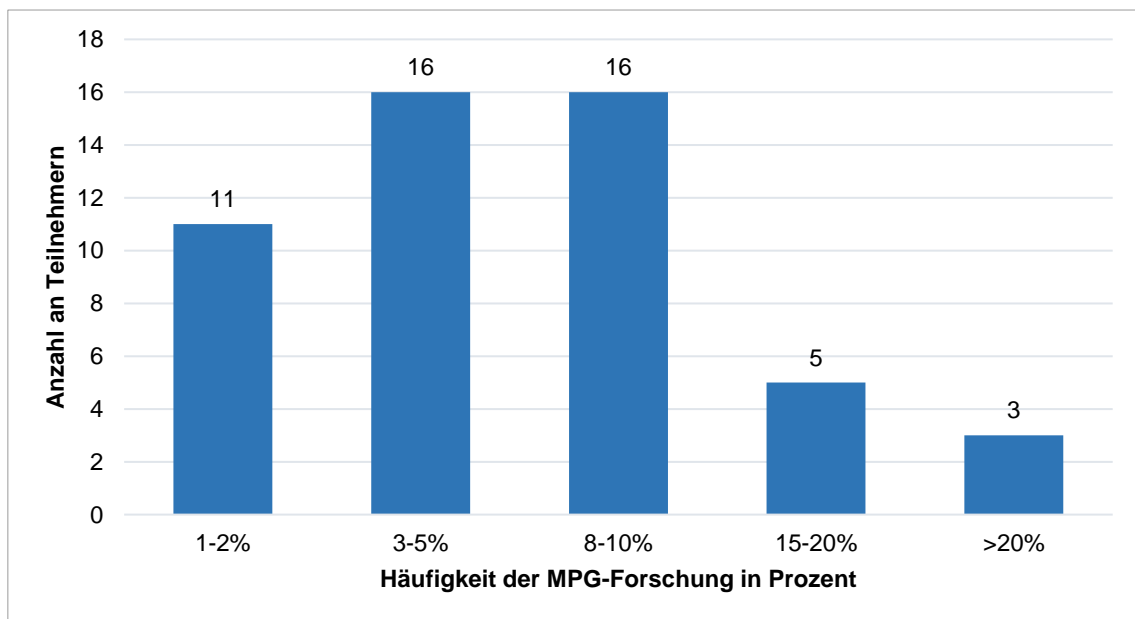


Abbildung 5: Häufigkeit an MPG-Forschungsanträgen

## Ergebnisse

MPG-Forschung in Prozent (%)	Absolute Häufigkeit der angehenden Teilnehmer	Streuungsmaße	
		Mittelwert	
1	1	Mittelwert	8,58
2	10	Standardfehler des Mittelwertes	1,156
3	2	Median	5,00
4	1	Modus	10
5	13	Standardabweichung	8,257
8	1	Varianz	68,184
9	1	Spannweite	49
10	14	Minimum	1
15	3	Maximum	50
20	2		
25	2	Gültige Antworten	51
50	1	Fehlende Antworten	33

Tabelle 8: Häufigkeit an MPG-Forschungsanträgen

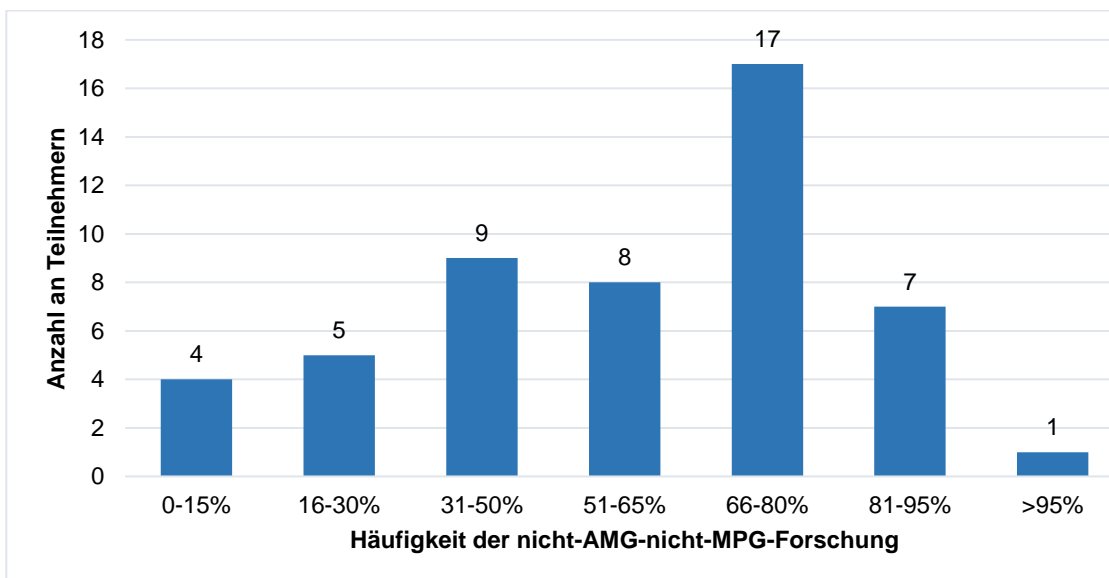


Abbildung 6: Häufigkeit an nicht-AMG- nicht-MPG-Forschungsanträgen



## Ergebnisse

Nicht-AMG- nicht-MPG- Forschung in Prozent (%)	Absolute Häufigkeit der angehenden Teilnehmer	Streuungsmaße	
0	1	Mittelwert	60,16
3	1	Standardfehler des Mittelwerts	3,381
13	1	Median	67,00
15	1	Modus	65
20	1	Standardabweichung	23,908
25	1	Varianz	571,596
30	2	Spannweite	97
40	2	Minimum	0
45	3	Maximum	97
50	4		
52	2		
65	6		
69	1		
70	5		
73	1		
75	4		
76	3		
80	2		
83	1		
85	1		
90	3		
91	1		
92	1	Gültige Antworten	50
97	1	Fehlende Antworten	34

Tabelle 9: Häufigkeit an nicht-AMG- nicht-MPG-Forschungsanträgen

Von Interesse war darüber hinaus, wie viel Prozent der AMG-Anträge nicht einwilligungsfähige Erwachsene als Studienteilnehmer einschließen. Hier gaben die Befragten an, dass im Mittel 7 Prozent aller AMG-Anträge nicht einwilligungsfähige Erwachsene betreffen.

Auch, wenn eine Mehrheit der Teilnehmer den Anteil an AMG-Forschungsvorhaben, der nicht einwilligungsfähige Erwachsene vorsieht, mit 0-6 Prozent als selten angaben, gab es dennoch einige, die mit 9-30 Prozent deutlich höhere Angaben machten. Diese Teilnehmer unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Berufserfahrung (Mittelwert 10,5 Jahre, Median 10

## Ergebnisse

Jahre), ihres beruflichen Hintergrundes, ihrer Funktion innerhalb der EK oder des Anteiles an AMG-Anträgen ihrer EK von der Gesamtheit der Teilnehmer.

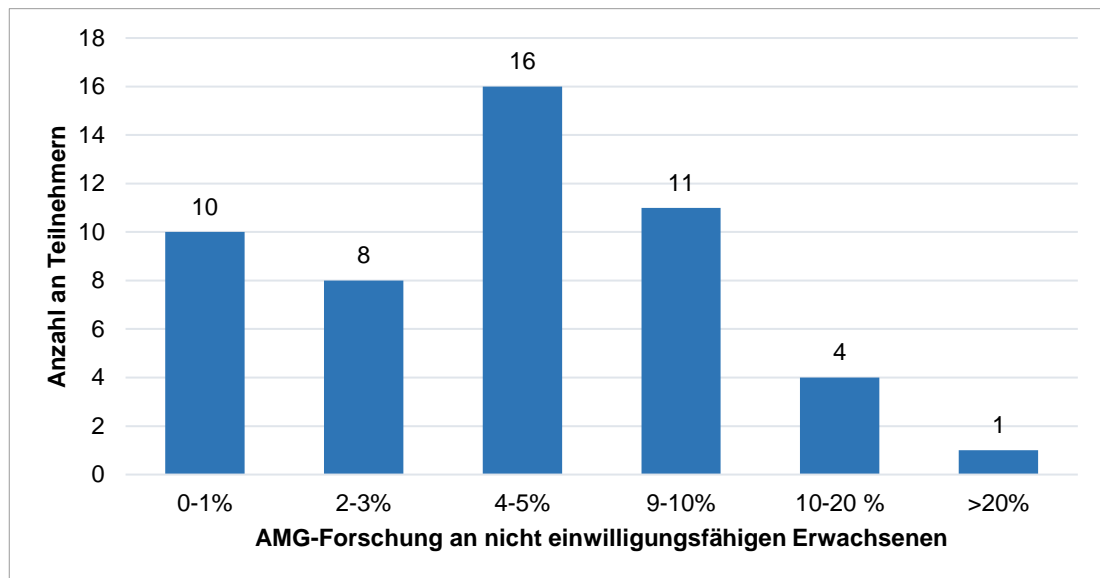


Abbildung 7: Häufigkeit der AMG-Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Gültige Antworten	50
Fehlende Antworten	35
Mittelwert	6,26
Standardfehler des Mittelwerts	0,896
Median	5,00
Modus	5
Std.-Abweichung	6,334
Varianz	40,116
Spannweite	30
Minimum	0
Maximum	30

Tabelle 10: Häufigkeit der AMG-Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

### 4.3 Umgang der EK mit Anträgen

Dieser Abschnitt sollte, wie alle folgenden Abschnitte, von allen Befragten Personen beantwortet werden.

#### 4.3.1 Bewertung der Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter

In einer Fallvignette wurde der Fall eines nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz beschrieben, der in eine AMG-Studie eingeschlossen werden sollte. Der AMG-Studie war ein zusätzlicher Studienteil beigefügt, eine Biomarker-Bestimmung, die unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung und mit Gruppennutzen durchgeführt werden sollte.

## Ergebnisse

Hierzu sollte bewertet werden, ob für die zusätzliche Biomarkerbestimmung eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter notwendig ist (Aussage 1) und ob nach dem neuen AMG eine Vorabereinwilligung durch eine Probandenverfügung für diese Studie nötig ist (Aussage 2).

Die Bewertung dieser Fallvignette, insbesondere von Aussage 2, war nicht eindeutig möglich. Zum einen ist der Begriff „nicht einwilligungsfähiger Proband mit Alzheimer-Demenz“ zu kritisieren, da ein Proband laut Definition eine gesunde Person ist, die an einer klinischen Studie teilnimmt. Treffender wäre hier „nicht einwilligungsfähiger Studienteilnehmer“ oder „Patient“ gewesen.

Zum anderen fällt die Biomarkerbestimmung im beschriebenen Fall im eigentlichen Sinne nicht zwingend unter das AMG. Sie stellt einen eigenen Studienteil einer Phase II Arzneimittelstudie dar. In der Bewertung durch einen EK könnten somit andere Regelwerke herangezogen werden, wie beispielsweise die MBO-Ä, nach der mit Verweis auf die DvH gruppennützige Forschung unter minimalem Risiko und minimaler Belastung durchaus zulässig ist. Auch ist die Bewertung der Biomarkerbestimmung im Rahmen einer AMG-Studie davon abhängig, ob man die Studie mit ihren verschiedenen Maßnahmen im Sinne einer Gesamtbetrachtung oder Einzelbetrachtung bewertet, vgl. hierzu Kapitel 1.3.5.

Die Teilnehmer gaben recht eindeutig an, dass sie für die zusätzliche Biomarkerbestimmung eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter für nötig halten. Ob nach dem neuen AMG für die gruppennützige Biomarkerbestimmung jedoch eine Vorabereinwilligung durch eine Probandenverfügung notwendig ist, wurde sehr unterschiedlich bewertet. 37 Personen hielten eine Probandenverfügung für notwendig, wohingegen 32 Personen solch eine Probandenverfügung nicht für nötig hielten.

## Ergebnisse

	„Für die zusätzliche Biomarkerbestimmung halte ich die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters für notwendig.“			„Da die Biomarkerbestimmung rein gruppennützig ist, halte ich nach Inkrafttreten des neuen AMG eine Vorabereinwilligung durch eine Probandenverfügung für notwendig.“		
	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)
Ja	74	88,1	93,7	37	44,0	48,1
Nein	3	3,6	3,8	32	38,1	41,6
Weiß nicht	2	2,4	2,5	8	9,5	10,4
Fehlend	5	6,0		7	8,3	
Gültig	79	94,0	100	77	91,7	100
Gesamt	84	100		84	100	

Tabelle 11: Bewertung der Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter

In einer zweiten Fallvignette wurde ähnlich zur ersten Fallvignette ein nicht einwilligungsfähiger Erwachsener mit Alzheimer-Demenz beschrieben, allerdings sollte nun eine gruppennützige Biomarkerbestimmung unter minimalem Risiko und minimaler Belastung durchgeführt werden, die nicht unter das AMG fällt. Insgesamt sollten die Teilnehmer hierzu vier Aussagen bewerten.

Die Anzahl an Teilnehmern, die diese vier Aussagen unbeantwortet ließen, war im Mittel mit 16 Prozent sehr hoch und reichte von 7 Prozent (Aussage 2) bis 21 Prozent (Aussage 3). Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass Unsicherheit unter den Befragten herrschte oder die Frage unklar gestellt war.

Einig war sich eine Mehrheit der Teilnehmer darin, dass sowohl Patient und Vertreter in die Teilnahme an einer gruppennützigen Biomarkerbestimmung eingewilligt haben müssen, dass auf nonverbale Äußerungen des Probanden zu achten ist (Aussage 2) und dass die Durchführung der Studie unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters nicht überflüssig macht (Aussage 3).

Ob eine alleinige Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter ausreichend ist eine Teilnahme in einer gruppennützigen nicht-AMG-Studie unter minimalem Risiko und minimaler Belastung zu bewilligen (Aussage 1), sahen die Teilnehmer kontrovers. 36 Teilnehmer (43 Prozent) hielten eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter für nicht ausreichend die Teilnahme in solch eine Studie

## Ergebnisse

zu bewilligen, wohingegen 30 Teilnehmer (36 Prozent) eine alleinige Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter für ausreichend hielten.

Widersprüchlich ist hier, dass 30 Teilnehmer bei Aussage 1 angaben, die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters sei ausreichend, um die Teilnahme des Patienten an der Studie zu bewilligen, wohingegen bei Aussage 2 nur 18 Teilnehmer widersprachen, dass sowohl Patient und Vertreter in die Teilnahme eingewilligt haben müssen.

Bei Aussage 4 gaben immerhin 25 Teilnehmer (30 Prozent) an, dass eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter eine Möglichkeit darstellt, die Teilnahme an einer Studie mit mehr als minimaler Belastung und mehr als minimalem Risiko zu legitimieren. Eine Mehrheit von 40 Teilnehmern (48 Prozent) lehnte diese Möglichkeit einer Legitimation ab.

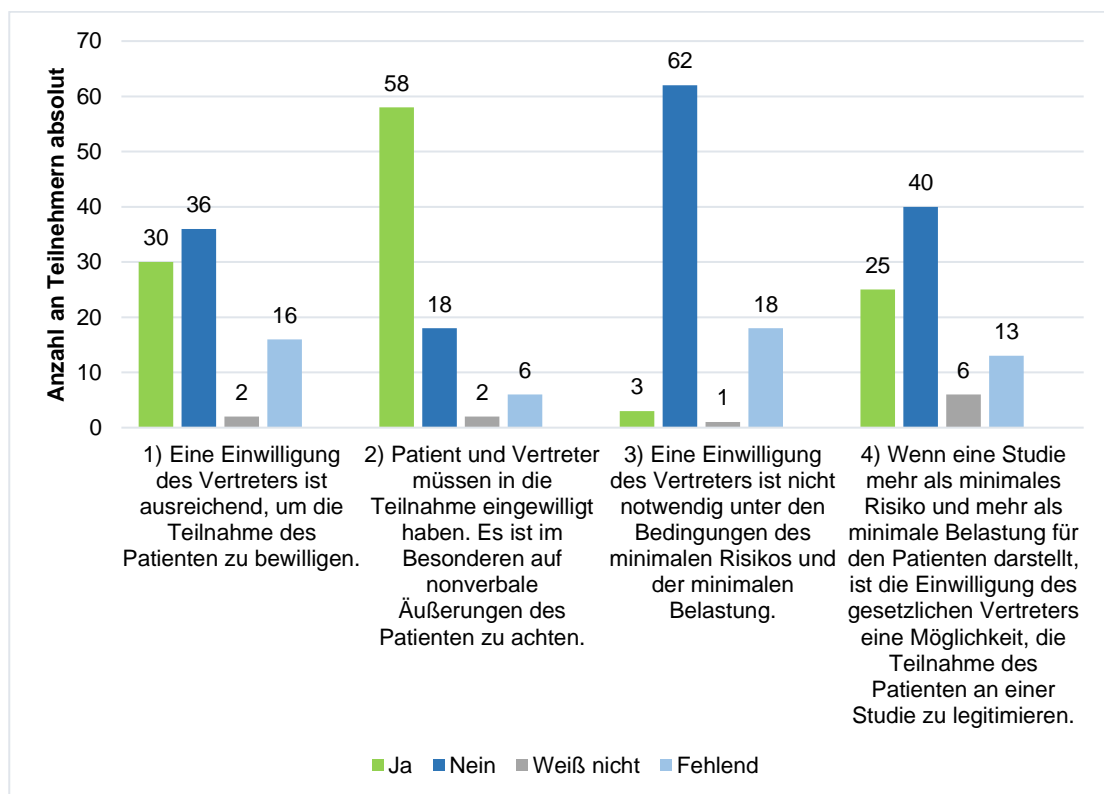


Abbildung 8: Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bei einer nicht-AMG Studie

## Ergebnisse

Aussage		Ja	Nein	Weiß nicht	Fehlend	Gesamt
1)	Absolute Häufigkeit	30	36	2	16	84
	Prozent (%)	35,7	42,9	2,4	19,0	
	Gültige Prozent (%)	44,1	52,9	2,9		
2)	Absolute Häufigkeit	58	18	2	6	
	Prozent (%)	69,0	21,4	2,4	7,1	
	Gültige Prozent (%)	74,4	23,1	2,6		
3)	Absolute Häufigkeit	3	62	1	18	
	Prozent (%)	3,6	73,8	1,2	21,4	
	Gültige Prozent (%)	4,5	93,9	1,5		
4)	Absolute Häufigkeit	25	40	6	13	
	Prozent (%)	29,8	47,6	7,1	15,5	
	Gültige Prozent (%)	35,2	56,3	8,5		

Tabelle 12: Einwilligung des gesetzlichen Vertreters bei einer nicht-AMG Studie

### 4.3.2 Unterscheidung der Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotentials

Das neue AMG gibt den Gruppennutzen einer Studie mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen als Rahmenbedingung vor. Wie das Nutzenpotenzial einzelner konkreter Studienvorhaben bewertet wird, bleibt jedoch in manchen Fällen unklar.

Eindeutig von 74 Teilnehmern (88 Prozent) als gruppennützig bewertet wurde die Biomarkerbestimmung aus Probenmaterial eines Schizophrenen, die neue Erkenntnisse zum allgemeinen Krankheitsgeschehen der Schizophrenie verspricht. Die Gabe eines neuen herzunterstützenden Medikaments bei einem geriatrischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und Herzschwäche wurde hingegen recht eindeutig von 69 Teilnehmern (82 Prozent) der Befragten als eigennützig bewertet.

Die Bewertung der anderen Studienbeispiele fiel uneinheitlicher aus. Die Teilnahme an einer Beobachtungsstudie zur ärztlichen Kommunikation bei Gesprächen mit Demenzpatienten wurde von 50 Teilnehmern (60 Prozent) als

## Ergebnisse

ausschließlich gruppennützig, von 17 Teilnehmern (20 Prozent) als eigennützig und von 12 Teilnehmern (14 Prozent) als rein fremdnützig beurteilt. Die Bildungsstudie zur Kontrolle eines neuen OP-Verfahrens bei Prostatektomie, das Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren verspricht, wurde von 36 Teilnehmern (43 Prozent) als gruppennützig, von 30 Teilnehmern (36 Prozent) als eigennützig und von 12 Teilnehmern (14 Prozent) als fremdnützig beurteilt. Die Evaluationsstudie eines Mobilisierungsplans nach Hüft-TEP mit dem Ziel der schnelleren Rehabilitation wurde von 49 Teilnehmern (58 Prozent) als eigennützig eingeschätzt und von 28 Teilnehmern (33 Prozent) als gruppennützig.

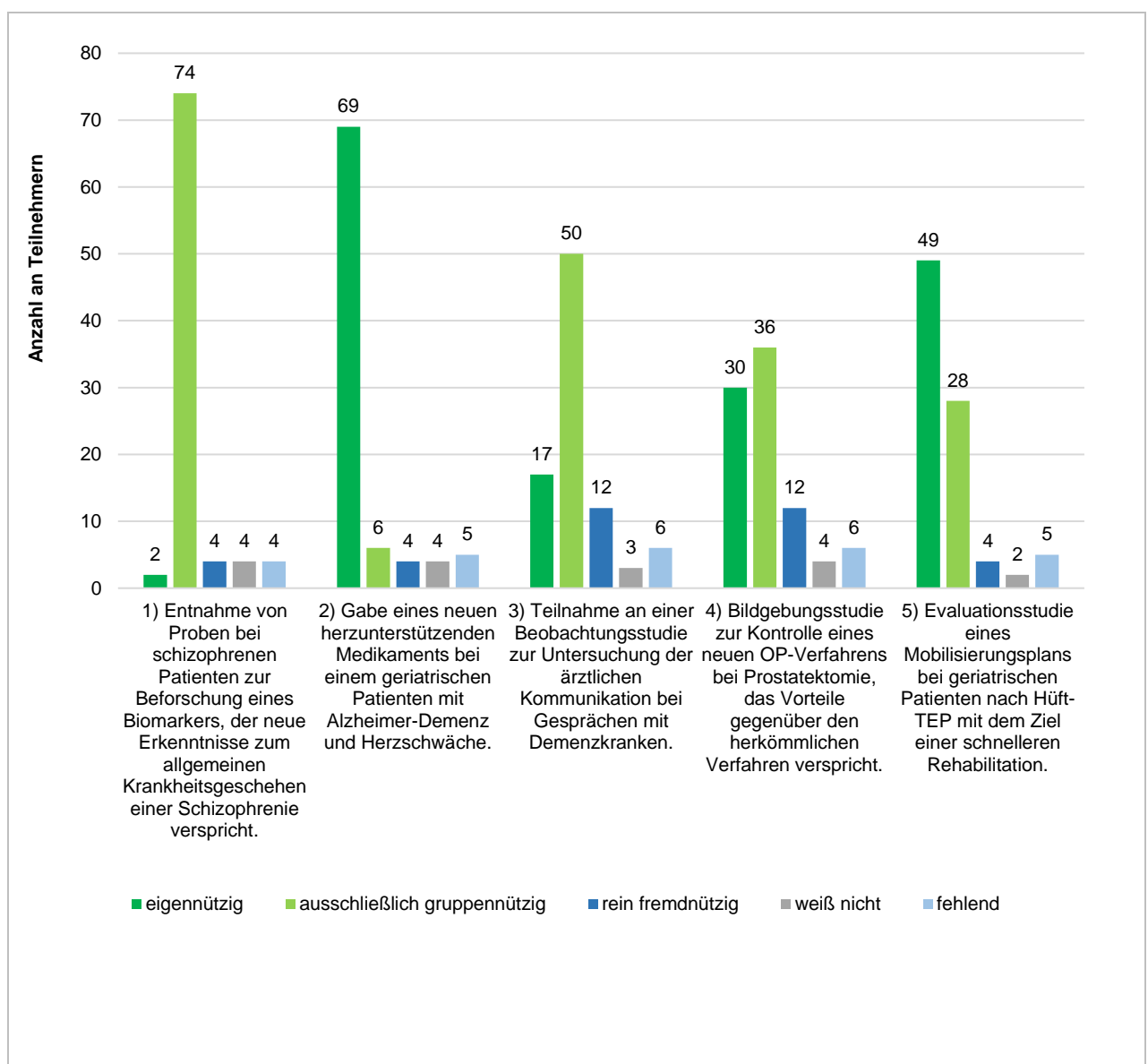


Abbildung 9: Unterscheidung von Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials

## Ergebnisse

Aussage		Eigen- nützig	Ausschließlich gruppen- nützig	Rein fremd- nützig	Weiß nicht	fehlend
1)	Absolute Häufigkeit	2	74	4	4	0
	Prozent (%)	2,4	88,1	4,8	4,8	0,0
2)	Absolute Häufigkeit	69	6	4	4	1
	Prozent (%)	82,1	7,1	4,8	4,8	1,2
	Gültige Prozent (%)	83,1	7,2	4,8	4,8	
3)	Absolute Häufigkeit	17	50	12	3	2
	Prozent (%)	20,2	59,5	14,3	3,	2,4
	Gültige Prozent (%)	20,7	61,0	14,6	3,7	
4)	Absolute Häufigkeit	30	36	12	4	2
	Prozent (%)	35,7	42,9	14,3	4,8	2,4
	Gültige Prozent (%)	36,6	43,9	14,6	4,9	
5)	Absolute Häufigkeit	49	28	4	2	1
	Prozent (%)	58,3	33,3	4,8	2,4	1,2
	Gültige Prozent (%)	59,0	33,7	4,8	2,4	
<b>Gesamt</b>	<b>84</b>					

Tabelle 13: : Unterscheidung von Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials

### 4.3.3 Definition von minimalem Risiko und minimaler Belastung

Das AMG und die DvH sehen beide die Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung als Sicherheitsmaßnahmen bei Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen vor.

Die Teilnehmer sollten hier verschiedene Beispielinterventionen hinsichtlich ihres Risikos beziehungsweise ihrer Belastung bewerten. Um eine Tendenz zu Mitte hin zu vermeiden, konnten die Teilnehmer hierbei zwischen vier Optionen entscheiden (Optionen: „eindeutig minimales Risiko/minimale Belastung“, „eher



## **Ergebnisse**

minimales Risiko/minimale Belastung“, „eher mehr als minimales Risiko/minimale Belastung“, „eindeutig mehr als minimales Risiko/minimale Belastung“).

### **4.3.3.1 Minimales Risiko**

Zur Bewertung der Interventionen hinsichtlich ihres Risikos konnte durch Addition der Kategorien „eindeutig minimales Risiko“ und „eher minimales Risiko“, sowie „eher mehr als minimales Risiko“ und „eindeutig mehr als minimales Risiko“ Tendenzen ermittelt werden, wie die Interventionen bewertet wurden.

Es konnte lediglich bei einer Intervention keine klare Tendenz ermittelt werden. Die Intervention „Entnahme eines 10ml-Blutröhrchens durch venöse Punktion zur genetischen Analyse“ wurde von etwa gleich vielen Teilnehmern als „eindeutig/eher minimales Risiko“ wie als „eher mehr/eindeutig mehr als minimales Risiko“ bewertet.

Als eher risikobehaftet wurden die Interventionen „Liquorpunktion“ (95 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko), „Behandlung mit einem Medikament mit 3,5% Blutungsrisiko“ (94 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko), „Phase-II-Studie mit einem neuen Medikament“ (93 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko) und „Durchführung einer Computertomografie des Thorax“ (75 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko) beurteilt.

Weniger risikobehaftet wurden die Interventionen „Ausfüllen eines Fragebogens zum Thema Suizidalität“ (63 Prozent eher/eindeutig minimales Risiko) und „Abnahme eines Blutröhrchens zur Proteinanalyse“ (65 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko) bewertet.

Kaum risikobehaftet wurden die Interventionen „Nutzung von bereits entnommenen Proben/Biopsie-Materials“ (90 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko) und „Nutzung von bereits gewonnenen Untersuchungsergebnissen“ (96 Prozent eher/eindeutig mehr als minimales Risiko) bewertet.

## Ergebnisse

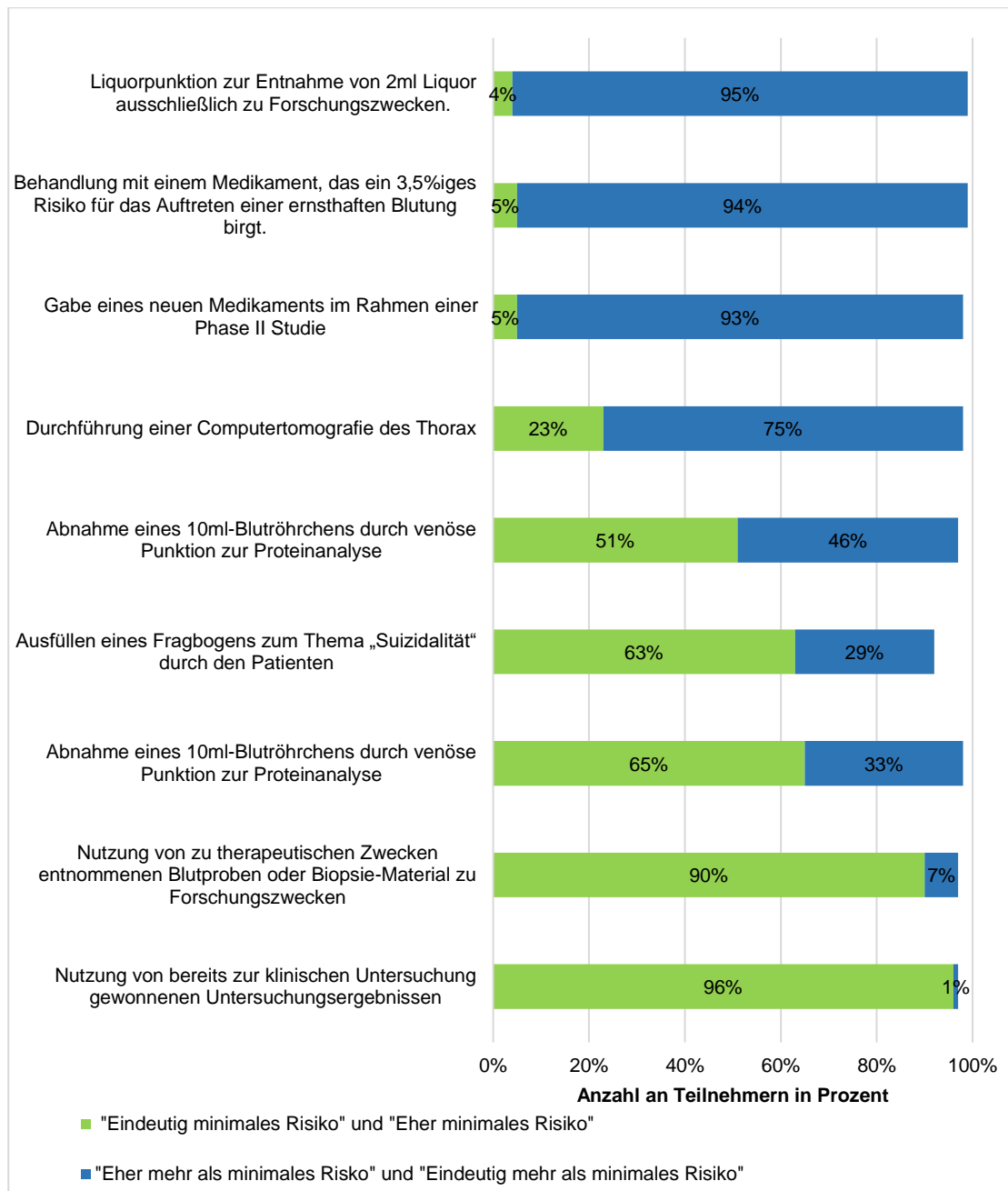


Abbildung 10: Definition von minimalem Risiko

## Ergebnisse

Intervention		Eindeutig minimales Risiko	Eher minimales Risiko	Eher mehr als minimales Risiko	Eindeutig mehr als minimales Risiko	Weiß nicht und fehlend
Nutzung von Ergeb- nissen aus Unter- suchungen	Absolute Häufigkeit	67	14	1	0	2
	Gültige Prozent (%)	79,8	16,7	1,2	0,0	2,4
Nutzung von Biopsie- Material und Blutproben	Absolute Häufigkeit	63	13	5	1	2
	Gültige Prozent (%)	75,9	15,7	6,0	1,2	2,4
10ml Blut- entnahme zur Protein- analyse	Absolute Häufigkeit	16	39	18	10	1
	Gültige Prozent (%)	19,0	46,4	21,4	11,9	1,2
Frage- bogen zum Thema Suizidalität	Absolute Häufigkeit	16	37	21	3	6
	Gültige Prozent (%)	19,3	44,6	25,3	3,6	7,2
10ml Blut- entnahme zur gene- tischen Analyse	Absolute Häufigkeit	10	33	21	18	1
	Gültige Prozent (%)	12,0	39,8	25,3	21,7	1,2
CT-Thorax	Absolute Häufigkeit	4	15	25	38	2
	Gültige Prozent (%)	4,8	17,9	29,8	45,2	2,4
Phase-II- Studie	Absolute Häufigkeit	0	4	13	65	2
	Gültige Prozent (%)	0,0	4,8	15,5	77,4	2,4
Medika- ment mit 3,5% Blutungs- risiko	Absolute Häufigkeit	1	3	18	61	1
	Gültige Prozent (%)	1,2	3,6	21,4	72,6	1,2
Liquor- punktion	Absolute Häufigkeit	0	3	21	59	1
	Gültige Prozent (%)	0,0	3,6	25,0	70,2	1,2
<b>Gesamt</b>	<b>84</b>					

Tabelle 14: Definition von minimalem Risiko

## Ergebnisse

### 4.3.3.2 Vergleich mit Ergebnissen der US-amerikanischen Studie

In der 2010 von *Gong et al.* veröffentlichten Studie mit dem Titel ‚Surrogate consent for research involving adults with impaired decision making: Survey of Institutional Review Board practices‘ [85] wurden U.S.-amerikanische IRB zum Umgang mit Forschungsanträgen, die nicht einwilligungsfähige Personen einschließen, befragt. Unter anderem sollten die Teilnehmer vier verschiedene Interventionen einem Risikolevel zuordnen. Diese vier Beispielinterventionen wurden in unsere Befragung der deutschen EK übernommen. Es handelte sich hierbei um:

- (1) 10ml Blutentnahme zur Proteinanalyse
- (2) 10ml Blutentnahme zur genetischen Analyse, bei der vor allem nach Prädispositionen für häufige Krankheiten (Diabetes mellitus etc.) gesucht wird
- (3) Computertomografie des Thorax
- (4) Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung birgt

Das Antwortverhalten der deutschen EK gestaltete sich verglichen mit dem der U.S.-amerikanischen IRB sehr ähnlich. Die Proteinanalyse wurde von beiden Gruppen als minimales Risiko eingeschätzt. Die genetische Analyse wurde unter den Befragten der U.S.-amerikanischen Studie von 39 Prozent als „minimal risk“ eingeschätzt und von 58 Prozent als „minor increase over minimal risk“ und „more than minor increase over minimal risk“, also als eher risikobehaftet. Die Befragten der deutschen Studie waren sich hier hingegen uneinig und schätzten die genetische Analyse zu 51 Prozent als „minimales und eher minimales Risiko“ und zu 46 Prozent als „eher mehr als und mehr als minimales Risiko“ ein. Die Computertomografie des Thorax wurde von beiden Gruppen eher risikobehaftet bewertet. Die Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Blutungsrisiko birgt, wurde von 85 Prozent der U.S.-amerikanischen Befragten als „more than minor increase over minimale risk“ bewertet, wohingegen nur 69 Prozent der deutschen Befragten diese Intervention als mehr als minimales Risiko bewerteten.

Zu diskutieren bleibt, ob durch die unterschiedlichen Antwortoptionen in der deutschen Studie („eindeutig minimales Risiko“, „eher minimales Risiko“, „eher mehr als minimales Risiko“, „mehr als minimales Risiko“) und der US-

## Ergebnisse

Amerikanischen Studie („Minimal risk“, „minor increase over minimal risk“, „more than minor increase over minimal risk“) Ergebnisse vergleichbar sind.

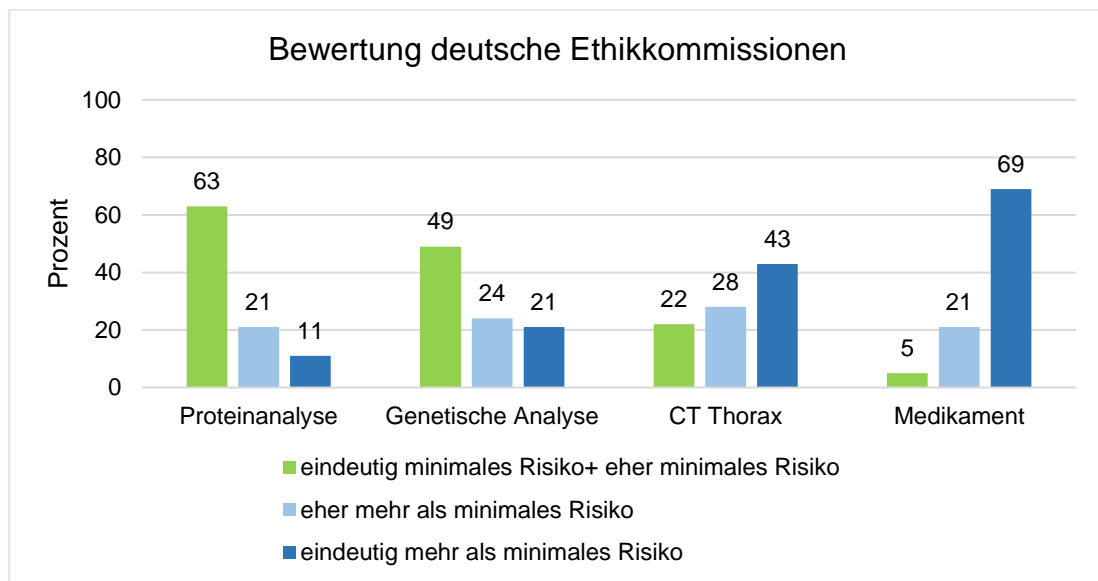


Abbildung 11: Bewertung von minimalem Risiko und Belastung durch deutsche EK

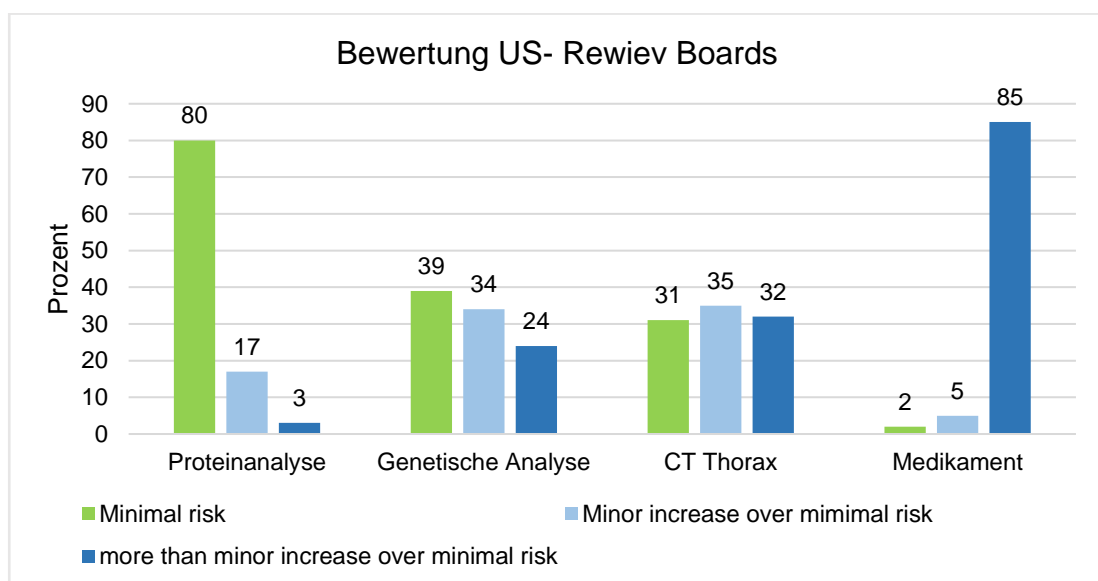


Abbildung 12: Bewertung von minimalem Risiko und minimaler Belastung durch us-amerikanische IRB

### 4.3.3.3 Minimale Belastung

Da die Belastung einer Intervention immer von der Konstitution des Patienten abhängt, an dem sie durchgeführt wird, wurde zur Bewertung von Interventionen hinsichtlich ihrer Belastung ein 72-jähriger nicht einwilligungsfähiger Beispielpatient im Zustand nach Schlaganfall mit globaler Aphasie gewählt.

Bei der Auswertung konnten auch hier durch Addition der Antwortoptionen „eindeutig minimale Belastung“ und „eher minimale Belastung“, sowie „eher mehr

## Ergebnisse

als „minimale Belastung“ und „eindeutig mehr als minimale Belastung“ Tendenzen ermittelt werden.

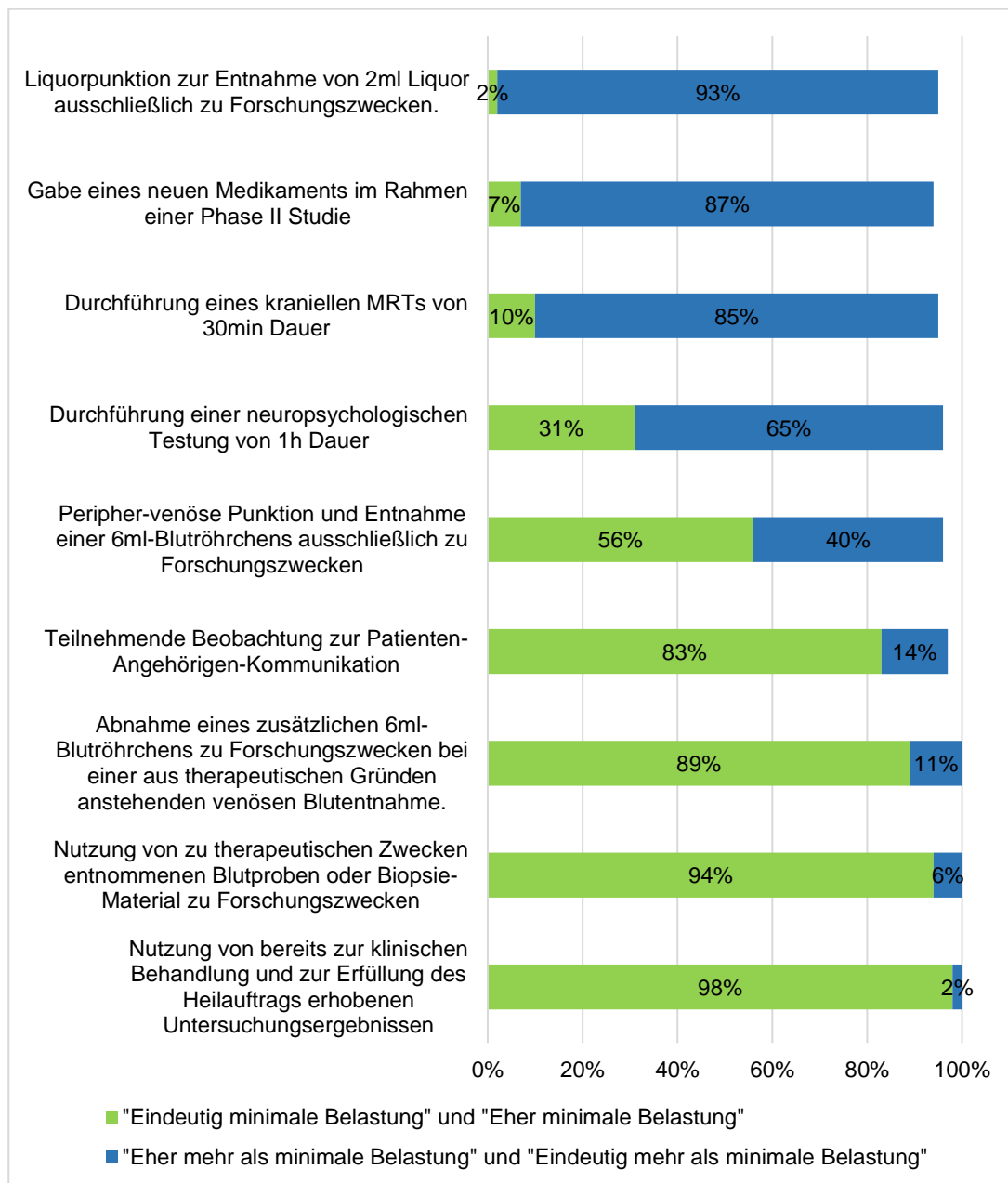


Abbildung 13: Definition von minimaler Belastung

## Ergebnisse

Intervention		Eindeutig minimale Belastung	Eher minimale Belastung	Eher mehr als minimale Belastung	Eindeutig mehr als minimale Belastung	Weiß nicht und fehlend
Nutzung Ergebnissen aus Untersuchungen	Absolute Häufigkeit	73	9	1	1	0
	Gültige Prozent (%)	86,9	10,7	1,2	1,2	0,0
Nutzung von Biopsie-Material und Blutproben	Absolute Häufigkeit	63	16	4	1	0
	Gültige Prozent (%)	75,0	19,0	4,8	1,2	0,0
6ml Blut-röhrchen bei anstehender Blut-entnahme	Absolute Häufigkeit	36	39	7	2	0
	Gültige Prozent (%)	13,6	44,4	27,2	14,8	0,0
Beobach-tung zur Patient-Angehörigen Kommuni-kation	Absolute Häufigkeit	38	32	9	3	2
	Gültige Prozent (%)	45,8	38,6	10,8	3,6	2,4
6ml Blut-entnahme zu Forschungs-zwecken	Absolute Häufigkeit	11	36	22	12	3
	Gültige Prozent (%)	13,6	44,4	27,2	14,8	3,6
Neuro-psycho-logische Testung 1h Dauer	Absolute Häufigkeit	7	19	27	28	3
	Gültige Prozent (%)	8,5	23,2	32,9	34,1	3,6
30 min MRT	Absolute Häufigkeit	2	6	28	43	5
	Gültige Prozent (%)	2,4	7,3	34,1	52,4	6,0
Phase-II-Studie	Absolute Häufigkeit	2	4	15	58	5
	Gültige Prozent (%)	2,4	4,8	18,1	69,9	6,0
Liquor-punktion	Absolute Häufigkeit	1	1	16	62	4
	Gültige Prozent (%)	1,2	1,2	19,5	75,6	4,8
<b>Gesamt</b>						<b>84</b>

Tabelle 15: Definition von minimaler Belastung

## Ergebnisse

### 4.3.3.4 Vergleich von Risiko und Belastung

Ein Vergleich der Interventionen, die den Teilnehmern sowohl hinsichtlich des Risikos als auch hinsichtlich der Belastung zur Bewertung vorlagen, kam zu dem Ergebnis, dass die Interventionen sehr ähnlich bewertet wurden. Interventionen, die sehr risikobehaftet bewertet wurden, wurden auch sehr belastend für den Patienten eingeschätzt. Lediglich die Blutentnahme zum reinen Forschungszweck wurde belastender eingeschätzt (40 Prozent „mehr als minimale Belastung“) als risikobehaftet (33 Prozent „mehr als minimales Risiko“).

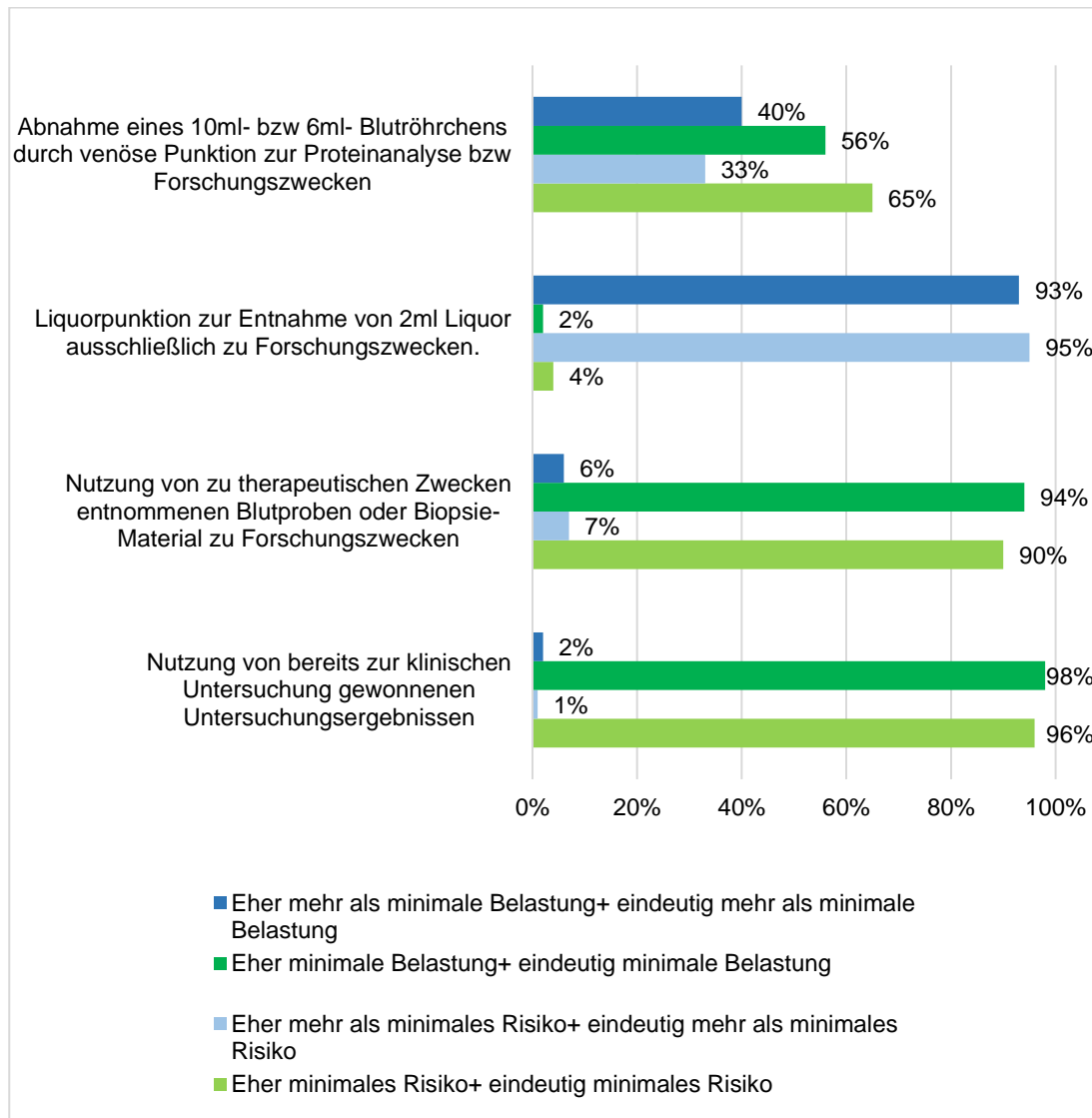


Abbildung 14: Vergleich von Interventionen hinsichtlich ihrer Belastung



## Ergebnisse

### 4.4 Bewertung des 4. AMG-ÄndG

#### 4.4.1 Bekanntheit der AMG Novelle

Eine deutliche Mehrheit von 69 Prozent (58 Teilnehmer) gab an, das Gesetz entweder genau gelesen zu haben und sich eingehend informiert zu haben (37 Teilnehmern, 44 Prozent) oder es zumindest oberflächlich gelesen zu haben (21 Teilnehmer, 25 Prozent). Ein kleiner Teil hatte die Berichterstattung zur Gesetzesnovelle verfolgt, das Gesetz selbst allerdings nicht (9 Teilnehmer, 11 Prozent). Immerhin 17 Prozent (14 Teilnehmer) gaben an, sich noch nicht näher mit der Neufassung auseinandergesetzt oder noch gar nichts von der Neufassung gehört zu haben (2 Teilnehmer, 2 Prozent).

	Absolute Häufigkeit	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)
Ich habe das neue Gesetz genau gelesen bzw mich eingehend informiert	37	44,0	44,6
Ich habe das neue Gesetz oberflächlich gelesen	21	25,0	25,3
Ich habe die Berichterstattung verfolgt, aber das neue Gesetz selbst nicht.	9	10,7	10,8
Ich habe von der Nneufassung gehört, mich aber noch nicht näher damit auseinander gesetzt	14	16,7	16,9
Ich habe noch nichts von der Neufassung gehört	2	2,4	2,4
Fehlend	1	1,2	1,2
Gesamt			84

Tabelle 16: Bekanntheit der AMG-Novelle

#### 4.4.2 Inhalt der AMG-Novelle

Da es in Fachkreisen und am Rande auch in der breiten Öffentlichkeit Diskussionen zur Bewertung der AMG-Novelle und ihres Inhaltes gab, sollten die Teilnehmer Aussagen, die sich auf verschiedene Inhaltspunkte der Gesetzesnovelle bezogen, bewerten.

## Ergebnisse

Da bereits die Konzepte „Einwilligung durch gesetzlichen Vertreter“, „Nutzenpotenzial von Forschungsvorhaben“, „minimales Risiko und minimale Belastung“ in vorangegangenen Fragen bewertet worden waren, zielte dieser Fragenkomplex hauptsächlich auf die Bewertung der Probandenverfügung ab.

Es wurden sechs Aussagen auf Zustimmung oder Ablehnung hin untersucht. Um eine Tendenz zur Mitte zu vermeiden, wurden hier eine Likert-Skala mit vier Antwortkategorien gewählt, von „Ich stimme voll zu“, „Ich stimme eher zu“, „Ich stimme eher nicht zu“ bis „Ich stimme überhaupt nicht zu“. Auch hier wurden zur Ermittlung von Tendenzen in der Bewertung der Aussagen die Antwortkategorien „Ich stimme voll zu“ und „Ich stimme eher zu“, sowie „Ich stimme eher nicht zu“ und „Ich stimme überhaupt nicht zu“ addiert.

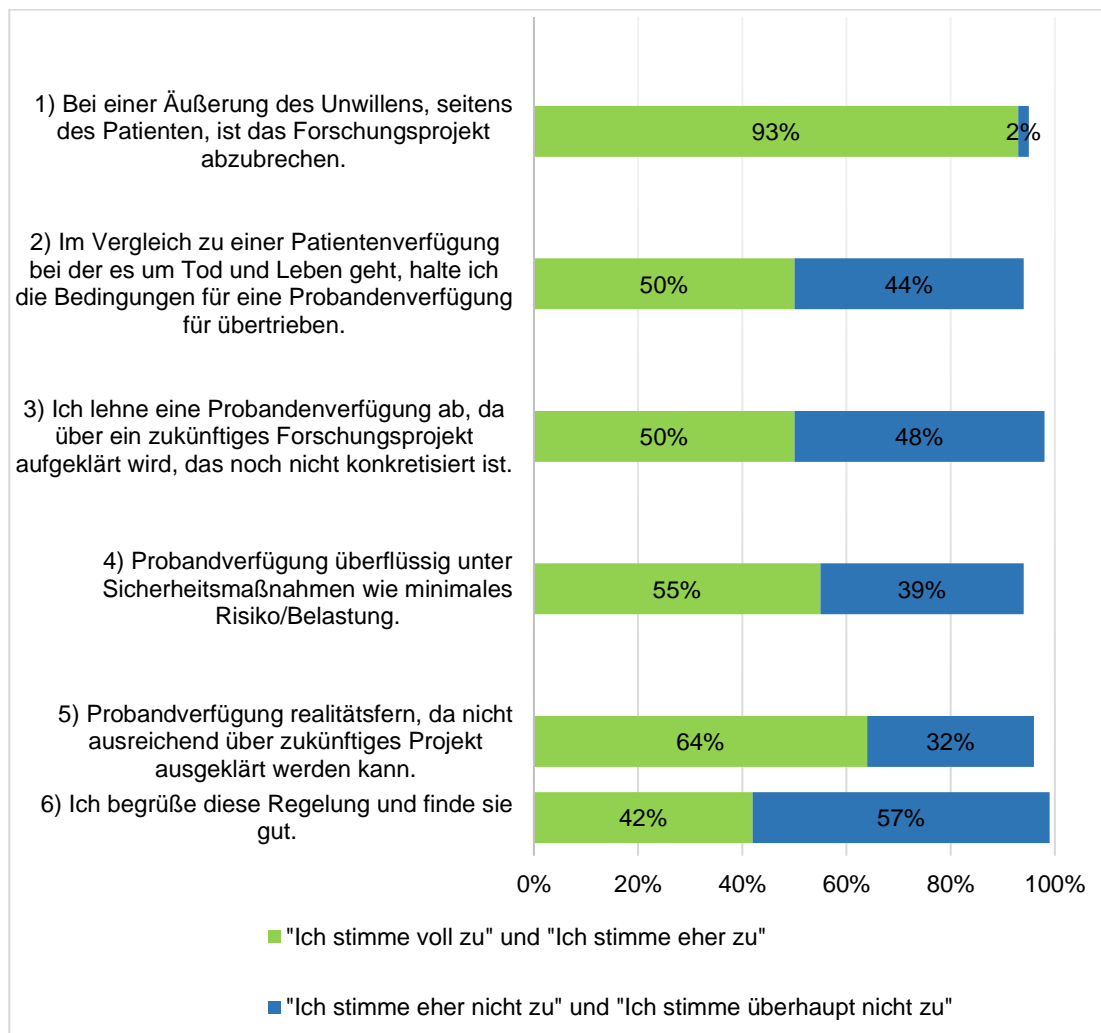


Abbildung 15: Bewertung der AMG-Novelle und der Probandenverfügung

## Ergebnisse

Aussage		Ich stimme voll zu	Ich stimme eher zu	Ich stimme eher nicht zu	Ich stimme überhaupt nicht zu	Fehlend
1)	Absolute Häufigkeit	68	10	2	0	4
	Gültige Prozent (%)	85,0	12,5	2,5	0,0	
2)	Absolute Häufigkeit	19	23	20	17	5
	Gültige Prozent (%)	24,1	29,1	25,3	21,5	
3)	Absolute Häufigkeit	26	16	23	17	2
	Gültige Prozent (%)	31,7	19,5	28,0	20,7	
4)	Absolute Häufigkeit	13	33	20	13	5
	Gültige Prozent (%)	16,5	41,8	25,3	16,5	
5)	Absolute Häufigkeit	29	25	19	8	3
	Gültige Prozent (%)	35,8	30,9	23,5	9,9	
6)	Absolute Häufigkeit	13	22	37	11	1
	Gültige Prozent (%)	15,7	26,5	44,6	13,3	
<b>Gesamt</b>		84				

Tabelle 17: Bewertung der AMG-Novelle und der Probandenverfügung

In einem Freitextfeld wurden die Teilnehmer gebeten weitere Forschungsgebiete zu nennen, bei denen weiterhin Regelungsbedarf besteht.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Antworten der Teilnehmer.

## Ergebnisse

Anzahl an Teilnehmern	Aussage
2	Die Regelung ist zu eng, man müsste sich an der Oviedokonvention orientieren oder mehr Augenmerk auf Minimal burden, mutmaßlichen Patientenwillen und der nicht erkenntnisbringenden Durchführbarkeit bei Einwilligungsfähigen legen.
1	Eigennutzen und Gruppennutzen sollten nie über dem mutmaßlichen Patientenwillen stehen. Recht auf Forschung grundsätzlich abzulehnen.
3	Forschungsvorhaben abseits von AMG, MPG, RöV, StrSchV, TFG.
4	Forschung an speziellen Bevölkerungsgruppen: Schwangere, schwere psychische Erkrankungen, Drogenabhängigkeit, Geflüchtete, Minderjährige, vorübergehend nicht-Einwilligungsfähige, Palliativmedizin
2	„whole genome sequencing“, ethische Fragestellungen: Was passiert mit den Daten? Was ist mit indirekt von den Ergebnissen Betroffenen (Aszendenten/Deszendenten) und deren Einwilligung?
1	Schulung der ärztlichen Kommunikations- und Beratungskompetenz bei Erstellung der Probandenverfügung.
1	Körperspenden/Teilkörperspenden zur unbefristeten Aufbewahrung: Konflikt zwischen dem Biobank- und Bestattungsgesetz.
1	Besteuerung von Probandenhonoraren.
2	IITs (Investigator Initiated Trial): mit Medizinprodukten, zur Arzneimittelsicherheit in der Sepsisforschung auf Intensivstationen
1	Digitalisierung (Anamnese ohne Arztkontakt), Robotereingriffe

Tabelle 18: Weiterer Regelungsbedarf abseits des AMG

### 4.5 Auswertung der Signifikanzen

Im Folgenden sind nur Fragen aufgeführt, bei denen sich das Antwortverhalten zwischen Gruppen statistisch signifikant unterschied, sowie lediglich diejenigen Untergruppen genannt, die sich signifikant unterschieden.

## Ergebnisse

Aufgrund der kleinen Personenzahl in den Untergruppen lassen sich bei statistisch signifikanten Unterschieden lediglich Tendenzen im Antwortverhalten formulieren.

Gruppenunterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test detektiert, während darauffolgend zum paarweisen Vergleich der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde, um anschließend die Mittelwerte, der sich im Antwortverhalten signifikant unterscheidenden Gruppen miteinander zu vergleichen. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  angenommen. In den folgenden Tabellen finden sich somit zunächst die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mittels Kruskal-Wallis-Test (asymptotische Signifikanz), anschließend die paarweisen Vergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig oder exakte Signifikanz) und anschließend die Mittelwerte der verglichenen Teilnehmergruppen.

### 4.5.1 Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund

Hierzu wurden die Teilnehmer in die Untergruppen „Ärzte“ (37 Personen), „Juristen“ (20 Personen) und „Ethiker/Theologe“ (15 Personen) eingeteilt und miteinander verglichen.

Signifikante Unterschiede fanden sich bei folgenden Fragen:

#### 4.5.1.1 Frage 1.2 Welchen Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?

Hier gaben Ärzte im Vergleich zu Ethikern und Theologen tendenziell häufiger Patienten auf Intensivstation und Patienten in notfallmedizinischer Behandlung an.

			Patienten auf Intensivstation	Patienten in notfallmedizinischer Behandlung
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,001	0,009
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Ethiker/Theologe	0,013	0,005
Mittelwert	0=nicht gewählt 1=als häufige Patientenpopulation gewählt	Arzt	0,65	0,57
		Ethiker/Theologe	0,27	0,13

Tabelle 19: : Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Häufig von AMG-Forschung betroffene einwilligungsunfähige Patientenpopulationen

## Ergebnisse

### 4.5.1.2 Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko

Ethiker und Theologen beurteilten die Nutzung von bereits gewonnenen Untersuchungsergebnissen tendenziell risikobehafteter als Ärzte. Hingegen beurteilten Ärzte das Risiko für den Patienten bei Gabe eines Medikaments mit 3,5%igem Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung höher als Ethiker und Theologen dies taten.

Nutzung von bereits zur klinischen Behandlung und zur Erfüllung des Heilauftrags gewonnenen Untersuchungsergebnissen			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,005
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Ethiker/Theologe	0,038
Mittelwert	Arzt	1,22	1= minimales Risiko, 2= eher minimales Risiko, 3= eher mehr als minimales Risiko, 4= eindeutig mehr als minimales Risiko
	Ethiker/Theologe	1,60	
Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung birgt			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,001
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Jurist	0,006
		Arzt vs Ethiker/Theologe	0,000
Mittelwert	Arzt	3,92	1= minimales Risiko, 2= eher minimales Risiko, 3= eher mehr als minimales Risiko, 4= eindeutig mehr als minimales Risiko
	Jurist	3,55	
	Ethiker und Theologe	3,20	

Tabelle 20 Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Definition von minimalem Risiko

### 4.5.1.3 Frage 4.2 Definition von minimaler Belastung:

Die Intervention „Liquorpunktion zur Entnahme von 2ml Liquor ausschließlich zu Forschungszwecken“ wurde von Ärzten tendenziell belastender für den Patienten gesehen als von Ethikern und Theologen.

## Ergebnisse

Liquorpunktion zur Entnahme von 2ml Liquor ausschließlich zu Forschungszwecken			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,036
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Ethiker/Theologe	0,010
Mittelwert	Arzt	3,86	1= minimale Belastung, 2= eher minimale Belastung, 3= eher mehr als minimale Belastung, 4= eindeutig mehr als minimale Belastung
	Ethiker/Theologe	3,33	

Tabelle 21: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Definition von minimaler Belastung

### 4.5.1.4 Frage 5.1 „Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?“

Hierbei war das Gesetz Ethikern und Theologen tendenziell weniger bekannt als Ethikkommissionsmitgliedern mit ärztlichem oder juristischem Berufshintergrund, während sich zwischen diesen kein signifikanter Unterschied in der Bekanntheit des 4.AMG-ÄndG feststellen ließ.

Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,032
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Ethiker/Theologe	0,036
	Exakte Signifikanz	Jurist vs Ethiker/Theologe	0,030
Mittelwert	Arzt	4,03	1= Gar nicht, 2= Ich habe von der Neufassung gehört, mich aber noch nicht näher damit auseinander gesetzt, 3= Ich habe die Berichterstattung verfolgt, das neue Gesetz allerdings nicht gelesen, 4= Ich habe das neue Gesetz oberflächlich gelesen, 5= Ich habe das neue Gesetz genau gelesen bzw mich eingehend informiert
	Ethiker/Theologe	3,20	
	Jurist	4,30	

Tabelle 22: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Bekanntheit der AMG-Novelle

## Ergebnisse

### 4.5.1.5 Frage 5.2 Aussagen zum 4. AMG-ÄndG

Der Aussage „Bei einer Äußerung des Unwillens seitens des Patienten, das Forschungsprojekt weiterzuführen, ist das Forschungsprojekt abubrechen. Egal auf welche Art und Weise der Patient seinen Unwillen äußert.“ stimmten Ethiker und Theologen tendenziell weniger zu als Ärzte.

Bei einer Äußerung des Unwillens, seitens des Patienten, das Forschungsprojekt weiterzuführen, ist das Forschungsprojekt abubrechen. Egal auf welche Art und Weise der Patient sein Unwillen äußert.			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,006
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Arzt vs Ethiker/Theologe	0,049
Mittelwert	Arzt	1,17	1= Ich stimme ganz zu, 2= Ich stimme eher zu, 3= Ich stimme eher nicht zu, 4= Ich stimme überhaupt nicht zu
	Ethiker und Theologe	1,47	

Tabelle 23: Signifikanzen nach beruflichem Hintergrund: Bewertung der Probandenverfügung

### 4.5.2 Signifikanzen nach Funktion innerhalb der Ethikkommission

Hierzu wurden die Teilnehmer in die Untergruppen „Vorsitzender“ (16 Personen), „Stellvertretender Vorsitzender“ (14 Personen), „Geschäftsführer“ (15 Personen), „Jurist“ (18 Personen) und „Ethiker/Theologe“ (15 Personen) eingeteilt und miteinander verglichen.

Signifikante Unterschiede im Antwortverhalten dieser Gruppen fanden sich in folgenden Fragen:

#### 4.5.2.1 Frage 1.2 Welche Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?

Hier wurden Schlaganfallpatienten von Geschäftsführern tendenziell häufig als betroffene Patientenpopulation in Forschungsanträgen genannt als von stellvertretenden Vorsitzenden, Juristen, Ethikern und Theologen.

Patienten auf Intensivstation wurden von Vorsitzenden tendenziell häufiger als betroffene Patientenpopulation angegeben als von stellvertretenden Vorsitzenden, Juristen und Ethikern, sowie häufiger von Geschäftsführern als von Juristen.

Patienten in notfallmedizinischer Behandlung wurden von Vorsitzenden als häufiger betroffen genannt als von Ethikern und Theologen. Geschäftsführer



## Ergebnisse

nannten sie häufiger als stellvertretende Vorsitzende, Juristen, Ethiker und Theologen.

			Schlag-anfall-patien-ten	Patienten auf Intensiv-station	Patienten in notfall-medizi-nischer Behand-lung
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,008	0,000	0,000
Mann-Whitney-U Test	Exakte Signifikanz	Vorsitzender vs Stellvertretender Vorsitzender	/	0,038	/
		Vorsitzender vs Jurist	/	0,000	/
		Vorsitzender vs Ethiker/ Theologe	/	/	0,019
		Stellvertreter vs Geschäftsführer	0,041	0,013	0,018
		Geschäftsführer vs Jurist	0,025	/	0,009
		Geschäftsführer vs Ethiker/ Theologe	0,004	/	0,001
Mittelwert	0= nicht gewählt, 1= als häufige Patienten-population gewählt	Vorsitzender	/	0,87	0,63
		Stellvertretender Vorsitzender	0,29	0,43	0,29
		Geschäftsführer	0,73	/	0,80
		Jurist	0,28	0,17	0,28
		Ethiker/ Theologe	0,13	/	0,13

Tabelle 24: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: : Häufig von AMG-Forschung betroffene einwilligungsunfähige Patientenpopulationen

### 4.5.2.2 Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko

Die Intervention „Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung birgt“ wurde von Vorsitzenden tendenziell mit mehr Risiko behaftet bewertet als von Ethikern und Theologen.

## Ergebnisse

Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung birgt			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,024
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Vorsitzender vs Ethiker/Theologe	0,027
Mittelwert	Vorsitzender	4,00	1= minimales Risiko, 2= eher minimales Risiko, 3= eher mehr als minimales Risiko, 4= eindeutig mehr als minimales Risiko
	Ethiker/Theologe	3,27	

Tabelle 25: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: Definition von minimalem Risiko

### 4.5.2.3 Frage 5.1 „Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?“

Hier war den Vorsitzenden das Gesetz tendenziell besser bekannt als stellvertretenden Vorsitzenden. Geschäftsführer kannten das Gesetz besser als Vorsitzende, Ethiker und Theologen. Juristen kannten es besser als stellvertretende Vorsitzende.

## Ergebnisse

Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittel-rechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,002
Mann-Whitney-U Test	Exakte Signifikanz	Vorsitzender vs Stellvertretender Vorsitzender	0,019
		Stellvertretender Vorsitzender vs Geschäftsführer	0,001
		Stellvertretender Vorsitzender vs Jurist	0,005
		Geschäftsführer vs Ethiker/Theologe	0,019
Mittelwert	Vorsitzender	4,19	1= Gar nicht, 2= Ich habe von der Neufassung gehört, mich aber noch nicht näher damit auseinandergesetzt, 3= Ich habe die Berichterstattung verfolgt, das neue Gesetz allerdings nicht gelesen, 4= Ich habe das neue Gesetz oberflächlich gelesen, 5= Ich habe das neue Gesetz genau gelesen bzw. mich eingehend informiert
	Stellvertretender Vorsitzender	3,14	
	Geschäftsführer	4,60	
	Jurist	4,33	
	Ethiker und Theologe	3,47	

Tabelle 26: Signifikanzen nach Funktion innerhalb einer Ethikkommission: Bekanntheit der AMG-Novelle

### 4.5.3 Signifikanzen nach Berufserfahrung in einer Ethikkommission

Hierzu wurden die Teilnehmer nach ihren Berufsjahren in einer EK in die Gruppen 0-4 Jahre (21 Personen), 5-10 Jahre (28 Personen) und >10 Jahre (26 Personen) Mitgliedschaft in einer EK eingeteilt und miteinander verglichen.

Signifikante Unterschiede im Antwortverhalten dieser Gruppen fanden sich in folgenden Fragen:

#### 4.5.3.1 Frage 4.2 Definition minimale Belastung

Die Intervention „Teilnehmende Beobachtung zur Patienten-Angehörigen-Kommunikation“ wurde von Mitgliedern, die 0-10 Jahre Mitglied in einer EK waren belastender bewertet als von Mitgliedern, die >10 Jahre in einer EK waren.

## Ergebnisse

Teilnehmende Beobachtung zur Patient-Angehörigen-Kommunikation.			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,036
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Mittel vs Alt	0,003
		Jung vs Alt	0,000
Mittelwert	Jung (0-4 Jahre)	2,05	1= minimale Belastung, 2= eher minimale Belastung, 3= eher mehr als minimale Belastung, 4= eindeutig mehr als minimale Belastung
	Mittel (5-10 Jahre)	1,93	
	Alt (>10 Jahre)	1,27	

Tabelle 27: Signifikanzen nach Mitgliedjahre in einer EK: Definition minimaler Belastung

### 4.5.3.2 Frage 5.2 Aussagen zum neuen AMG

Die Aussage „Ich halte eine Probandenverfügung für überflüssig, sofern alle anderen Sicherheitsmaßnahmen wie minimales Risiko und minimale Belastung eingehalten werden“ wurde von Mitgliedern, die 0-4 Jahre in einer EK waren ablehnender bewertet als von Mitgliedern, die >10 Jahre in einer EK waren.

Ich halte eine Probandenverfügung für überflüssig, sofern alle anderen Sicherheitsmaßnahmen wie minimales Risiko und minimale Belastung eingehalten werden			
Kruskal-Wallis Test	Asymptotische Signifikanz		0,049
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Jung vs Alt	0,011
Mittelwert	Jung (0-4 Jahre)	2,81	1= Ich stimme ganz zu, 2= Ich stimme eher zu, 3= Ich stimme eher nicht zu, 4= Ich stimme überhaupt nicht zu
	Alt (>10 Jahre)	2,12	

Tabelle 28: Signifikanzen nach Mitgliedsjahre in einer EK: Bewertung der Probandenverfügung

### 4.5.4 Signifikanzen nach Anteil an AMG-Anträgen

Hierzu wurden die Teilnehmer nach der angegebenen Häufigkeit von AMG Anträgen in ihrer EK zwei Gruppen zugewiesen.

Gruppe 1: weniger AMG-Forschungsanträge pro Jahr (<25%)

Gruppe 2: mehr AMG-Forschungsanträge pro Jahr (>25%)

Teilnehmer, die die Häufigkeit von AMG Forschungsanträgen mit genau 25% angaben, wurden nicht gewertet.

Signifikanten Unterschiede fanden sich bei:

## Ergebnisse

### 4.5.4.1 Frage 1.2 Welche Patientenpopulationen sind am häufigsten betroffen?

Hier gaben Kommissionsmitglieder, deren EK mehr AMG-Forschungsanträge bearbeitet, Schlaganfallpatienten tendenziell häufiger als „häufig“ in Anträgen genannte Patientenpopulation an.

Schlaganfallpatienten			
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Wenig vs Viel AMG	0,017
Mittelwert	Wenig AMG (<25%)	0,46	1= gewählt; 0= nicht gewählt
	Viel AMG (>25%)	0,81	

Tabelle 29: Signifikanzen nach Häufigkeit an AMG-Studien: häufig betroffene Patientenpopulationen

### 4.5.4.2 Frage 4.1 Definition von minimalem Risiko

Die Gabe eines neuen Arzneimittels im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde von Kommissionsmitgliedern, deren EK mehr AMG Anträge bearbeitet, tendenziell als etwas weniger risikobehaftet bewertet. Wenn man allerdings die Mittelwerte miteinander vergleicht, liegen beide im Bereich „eindeutig mehr als minimales Risiko“. Hier ist die statistische Signifikanz somit wenig aussagekräftig.

Gabe eines neuen Arzneimittels im Rahmen einer Phase-II-Studie			
Mann-Whitney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Wenig vs Viel AMG	0,036
Mittelwert	Wenig AMG (<25%)	4,00	1= minimales Risiko, 2= eher minimales Risiko, 3= eher mehr als minimales Risiko, 4= eindeutig mehr als minimales Risiko
	Viel AMG (>25%)	3,67	

Tabelle 30: Signifikanzen nach Anteil an AMG-Studien: Definition minimales Risiko

### 4.5.4.3 Frage 5.2 Aussagen zum neuen AMG

Der Aussage, dass eine Probandenverfügung unter Einhaltung anderer Sicherheitsmaßnahmen wie minimalem Risiko und minimaler Belastung überflüssig ist, stimmten tendenziell mehr Teilnehmer zu, deren EK eher weniger AMG Anträge pro Jahr bearbeitet.

## Diskussion

Ich halte eine Probandenverfügung für überflüssig, sofern alle anderen Sicherheitsmaßnahmen wie minimales Risiko und minimale Belastung eingehalten werden.			
Mann- Withney-U Test	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Wenig vs Viel AMG	0,034
Mittelwert	Wenig AMG (<25%)	2,09	1= Ich stimme ganz zu, 2= Ich stimme eher zu, 3= Ich stimme eher nicht zu, 4= Ich stimme überhaupt nicht zu
	Viel AMG (>25%)	2,60	

Tabelle 31: Signifikanzen nach Anteil AMG-Studien: Bewertung der Probandenverfügung

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Anträge, die nicht einwilligungsfähige Volljährige als Studienteilnehmer vorsehen, sind selten, vgl. hierzu Kapitel 4.2.1. Zu den häufigsten in diesen Anträgen genannten nicht einwilligungsfähigen Patientengruppen gehören in absteigender Häufigkeit Patienten auf Intensivstation, Patienten in notfallmedizinischer Behandlung, Schlaganfallpatienten und Demenzkranke, vgl. Kapitel 4.2.2.

Im Mittel fallen etwa ein Drittel aller bei den EK eingehenden Anträge unter den Regelungsrahmen des AMG. Den Anteil an Forschungsvorhaben, die weder unter das AMG noch unter das MPG fallen, gaben unsere Teilnehmer im Mittel mit 60 Prozent an. Forschungsvorhaben mit Einwilligungsunfähigen als Teilnehmer wurden von der Mehrheit mit <10 Prozent als sehr selten angegeben, bei speziell arzneimittelgesetzlicher Forschung gaben die Teilnehmer sogar nur einen Anteil von 7 Prozent an, vgl. Kapitel 4.2.3.

Die Bewertung des Nutzenpotenzials in die Kategorien „rein eigennützig“, „ausschließlich gruppennützig“ und „fremdnützig“ fiel nicht bei allen genannten Beispielen einheitlich aus, vgl. Kapitel 4.3.2. Auch die Einordnung verschiedener Beispielinterventionen hinsichtlich ihres Risikos und ihrer Belastung ergab divergierende Auffassungen, die teilweise nicht mit offiziellen Auffassungen, wie etwa der des Risikobegriff im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG Novelle (vgl. Bundestagdrucksache 15/2849, 2004), übereinstimmten, vgl. Kapitel 4.3.3. Da die Teilnehmer Risiko und Belastung einzelner Interventionen getrennt voneinander beurteilen sollten, war ein Vergleich von Risiko und Belastung der

## **Diskussion**

einzelnen Interventionen möglich. Hier zeigte sich, dass Risiko und Belastung bis auf eine Ausnahme kongruent zueinander beurteilt wurde, d.h. das besonders risikobehaftete Interventionen zugleich auch als besonders belastend bewertet wurden. Ausnahme war hier die Blutentnahme zu rein wissenschaftlichen Zwecken, die hinsichtlich ihrer Belastung höher eingestuft wurde als hinsichtlich ihres Risikos, vgl. Kapitel 4.3.3.4.

Zur gesetzlichen Neuregelung (4. AMG-ÄndG) gab eine große Mehrheit der Teilnehmer an, dass sie ihnen gut bekannt sei. Sie gaben an die Neuregelung entweder genau gelesen oder sich zumindest eingehend darüber informiert zu haben, vgl. Kapitel 4.4.1. Insgesamt stand eine Mehrheit der Teilnehmer der gesetzlichen Neuregelung eher ablehnend gegenüber. Auch bezüglich des Konzepts der Probandenverfügung wurden Probleme identifiziert. So hielt eine Mehrheit der Teilnehmer eine Probandenverfügung für ethisch nicht erforderlich unter Berücksichtigung der ohnehin strengen Sicherheitskriterien, die an eine solche Forschung gestellt werden. Der Diskrepanz, dass für eine Patientenverfügung, die Präferenzen zu weitreichenden Dingen wie lebensverlängernden Maßnahmen enthält, kein ärztliches Aufklärungsgespräch notwendig ist, wurde von einer Mehrheit der Teilnehmer zugestimmt. Auch wurde die Praktikabilität der Probandenverfügung in Frage gestellt, da sie zum einen hohe Anforderungen an ein ärztliches Aufklärungsgespräch stellt und sich dieses zum anderen auf ein zukünftiges, kaum konkretisiertes Forschungsprojekt bezieht, vgl. Kapitel 4.4.2.

## **5.2 Diskussion der Methoden**

### **5.2.1 Fragebogeninstrument**

Der zur Befragung der Ethikkommissionsmitglieder genutzte Fragebogen wurde nach umfassender Literaturrecherche, Expertenbefragungen und in Anlehnung an eine 2010 von *Gong et al.* veröffentlichten U.S.-amerikanischen Studie erstellt [85]. Aufgrund der Aktualität der Thematik konnte somit auf kein etabliertes Fragebogeninstrument zurückgegriffen werden. Anschließend erfolgte eine Pilottestung des Fragebogeninstruments auf Konsistenz und Verständlichkeit mit ausgewählten Mitgliedern der medizinischen EK der LMU München.

Der Fragebogen umfasste insgesamt 47 Items. Die Teilnehmer benötigten im Mittel 22 Minuten zur Bearbeitung des Fragebogens, was unter Berücksichtigung

## Diskussion

der ohnehin knappen zeitlichen Ressourcen der Befragten sicherlich ein häufiger Grund des Abbruchs gewesen sein dürfte und so den mäßigen Rücklauf von 34 Prozent erklären könnte.

Trotz größter Sorgfalt bei der Konzeption des Fragebogens erwiesen sich einige Fragestellungen als problematisch. In einer Fallvignette wurde der Fall eines nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz beschrieben, der in eine AMG-Studie eingeschlossen werden sollte, vgl. Kapitel 4.3.1. Der AMG-Studie war ein zusätzlicher Studienteil beigelegt, der eine Biomarker-Bestimmung darstellte, die unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung und mit Gruppennutzen durchgeführt werden sollte. Hierzu sollte bewertet werden, ob für die zusätzliche Biomarkerbestimmung eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter notwendig ist (Aussage 1) und ob nach dem neuen AMG eine Vorabereinwilligung durch eine Probandenverfügung nötig ist (Aussage 2).

Die Bewertung dieser Fallvignette, insbesondere von Aussage 2, war nicht eindeutig möglich. Zum einen ist der Begriff „nicht einwilligungsfähiger Proband mit Alzheimer-Demenz“ zu kritisieren, da ein Proband laut Definition eine gesunde Person ist, die an einer klinischen Studie teilnimmt. Treffender wäre hier „nicht einwilligungsfähiger Studienteilnehmer“ oder „Patient“ gewesen.

Zum anderen ist zu diskutieren, wie die Biomarkerbestimmung im beschriebenen Fall zu werten ist. Diese Fallvignette verweist auf die Problemstellung, wie Studien mit hybrider Nutzenallokation oder auch einzelne Studieninterventionen zu bewerten sind und ob hier eine Einzel- oder Gesamtbetrachtung von Ethikkommissionsmitgliedern bevorzugt wird. Nach dem Gesamtbetrachtungsmodell wäre die der AMG-Studie beigeordnete Biomarkerbestimmung auch nach geltendem AMG ohne Probandenverfügung nur durch die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters zulässig, sofern die Anwendung des Studienpräparates einen Eigennutzen für die Testperson birgt und die Studie unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung durchgeführt wird. Nach dem Einzelbetrachtungsmodell wäre eine begleitende gruppennützige Biomarkerbestimmung nach dem aktuell geltendem AMG nicht zulässig, erst nach der AMG n.F. wäre eine gruppennützige Studie unter den Bedingungen der Vorabereinwilligung in Form der Probandenverfügung, einer Vertretereinwilligung und den Bedingungen des minimalen Risikos und der



## **Diskussion**

minimalen Belastung zulässig. Auch fällt die Biomarkerbestimmung als eigenständige Studie nicht unter das AMG. EK könnten zur Beurteilung ihrer Zulässigkeit somit auf andere berufsrechtliche Regelungswerke wie die DvH oder die MBO-Ä zurückgreifen. Nach der DvH ist eine gruppennützige Prüfung unter bestimmten Sicherheitsvorkehrungen durchaus zulässig.

### **5.2.2 Durchführung der Befragung**

Zur Durchführung der Befragung wurde den ausgewählten Teilnehmern ein Link zur kommerziellen Befragungssoftware „Unipark“ der Questback GmbH mit einem persönlichen Anschreiben per E-Mail zugeschickt. Über den Link war es möglich, die Umfrage anonym auszufüllen. Die Onlinebefragung hat im Vergleich zu telefonischen oder postalischen Befragungen verschiedene Vor- und Nachteile. Als Vorteile sind eine vereinfachte Rekrutierung und der Direktexport der Ergebnisse in die Software SPSS zur statistischen Auswertung zu nennen, wodurch Übertragungsfehler weitgehend ausgeschlossen sind. Als Nachteil der Befragung per Internet ist ein Selektionsbias hin zu jüngeren und internetaffineren Teilnehmern zu berücksichtigen, wobei das Alter der Teilnehmer in unserer Befragung nicht erfasst wurde. Es wurde lediglich die Mitgliedschaftsdauer innerhalb einer EK erfasst, die nicht zwingend mit dem Alter korreliert. Auch konnte durch den Versand der Teilnahmeeinladungen per E-Mail ohne Empfangsbestätigung nicht sichergestellt werden, dass die E-Mail die potenziellen Teilnehmer auch tatsächlich erreichte und nicht etwa im Spam-Ordner landete. Die Teilnehmer erhielten neben dem Erstanschreiben mit der Einladung zur Teilnahme an der Umfrage noch zwei Erinnerungsschreiben. Auf weitere Erinnerungen, an der Umfrage teilzunehmen, wurde bewusst verzichtet, um keinen unangemessenen Druck auf die Befragten auszuüben. Auch war es uns aufgrund fehlender finanzieller Mittel nicht möglich, die Umfrage beispielsweise mit der Auslosung eines Preises zu verknüpfen, was den Rücklauf sicherlich weiter erhöht hätte.

### **5.2.3 Selektion der Teilnehmer**

Der Fragebogen wurde lediglich an Vorsitzende, stellvertretende Vorsitzende, Geschäftsführer, Juristen und Mitglieder aus dem Bereich Ethik, Philosophie und Theologie versendet. Dies war bewusst so gewählt, um diejenigen Mitglieder zu erreichen, die am engsten in die Bearbeitung der eingehenden Anträge involviert sind (Geschäftsführer, (stellvertretender) Vorsitzender, Juristen) und zum

## **Diskussion**

anderen diejenigen Mitglieder, die über Expertenwissen auf dem Gebiet des Medizinrechts (Juristen) und dem Bereich Ethik in der Medizin verfügen und somit eine Schlüsselrolle in der ethischen und juristischen Bewertung von Fragen bezüglich gruppennütziger Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen einnehmen. Es bleibt zu berücksichtigen, dass EK ihre Multiprofessionalität, die auch in den Satzungen der einzelnen Kommissionen verankert ist, bewusst gewählt haben, da diese Einbindung verschiedener beruflicher Erfahrungshintergründe und ethischer Positionen gerade eine ihrer großen Stärken darstellt. Dadurch entsteht die Möglichkeit einer breiten Abwägung verschiedenster Aspekte im Rahmen der Entscheidungsfindung, die letztlich zu einem tragbaren, sozial verantwortbaren Konsens beiträgt. Dieser Tatsache trägt unser Studiendesign nur unzureichend Rechnung und die Studienergebnisse stellen somit lediglich einen Meinungsausschnitt der innerhalb einer multidisziplinären EK vorherrschenden Meinungen dar. Sie sind keineswegs übertragbar auf die Gesamtheit aller EK und die heterogene Beantwortung bestimmter Fragen wird durch diese Tatsache verständlich.

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1 Verteilung der Anträge und Häufigkeit der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen**

Die Teilnehmer unserer Studie gaben an, dass 40 Prozent der bei ihrer EK eingehenden Anträge unter den Regelungsrahmen des AMG und MPG fallen. In aktueller Literatur findet sich eine Häufigkeit von MPG-Forschungsanträgen in Deutschland von 13 Prozent [92]. Ältere Quellen benennen die Häufigkeit von AMG-Forschung mit 53 Prozent [76, 93]. Die Häufigkeit von Anträgen, die weder unter das AMG noch unter das MPG fielen, wurde von unseren Befragten im Mittel mit 60 Prozent angegeben, was einen verhältnismäßig hohen Anteil solcher Forschung darstellt. Dies könnte darauf hindeuten, dass unsere Umfrage vermehrt von Ethikkommissionsmitgliedern universitärer EK bearbeitet wurde. Diese beraten, im Gegensatz zu den EK der Landesärztekammern und Länder, vermehrt auch im Bereich der Grundlagenforschung und epidemiologischen Forschung, die weder unter AMG noch MPG fällt, während die EK der Landesärztekammern bevorzugt arzneimittel- oder medizintechnische Vorhaben begutachten. Letztlich ist dies allerdings nur eine Vermutung, da

## **Diskussion**

unsere Umfrage anonym erfolgte und die Befragten nicht hinsichtlich ihrer Ethikkommissionszugehörigkeit befragt wurden.

In aktueller Literatur finden sich kaum Angaben zur Häufigkeit von Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen. Insgesamt dürfte eine solche Forschung, auch vor dem Hintergrund geltender strenger Schutzkriterien, selten sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen ebenfalls in diese Richtung. Die Mehrheit der Befragten gab die Häufigkeit von Anträgen mit nicht einwilligungsfähigen volljährigen Teilnehmern mit unter 10 Prozent als gering an. Bei Anträgen, die unter den Regelungsrahmen des AMG fallen, gaben die Teilnehmer im Mittel sogar nur 7 Prozent Anträge mit Einwilligungsunfähigen an. Entsprechend dürfte es für die gesetzliche Neuregelung durch das 4. AMG-ÄndG nur wenige Anwendungsfälle geben. Berücksichtigt man darüber hinaus, dass die meisten arzneimittelgesetzlichen Studien einen potenziellen Eigennutzen besitzen, dürfte dieser Anwendungsbereich weiter schrumpfen. In der Diskussion um die gesetzliche Neuregelung konnten darüber hinaus nur wenige Anwendungsfälle wie beispielsweise Absetzversuche oder Dosisfindungsstudien identifiziert werden, die dann wiederum mit den Kriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung in Konflikt gerieten [22]. Ein Hauptanwendungsbereich wurde in Begleituntersuchungen, wie beispielsweise Biomarkerbestimmungen gesehen, deren Bewertung und Zulässigkeit aber maßgeblich davon abhängt, ob man in der Bewertung der Studie das Gesamt- oder Einzelbetrachtungsmodell vertritt, vgl. Kapitel 1.3.5.

### **5.3.2 Häufig betroffenen Patientenpopulationen**

Als häufig im Rahmen von arzneimittelgesetzlicher Forschung betroffene Patientenpopulationen nannten unsere Teilnehmer Patienten auf Intensivstation (24 Prozent), Patienten in notfallmedizinischer Behandlung (23 Prozent), Schlaganfallpatienten (21 Prozent) und Demenzkranke (18 Prozent). Im öffentlichen Diskurs wurden vor allem Demenzpatienten als wichtige einwilligungsunfähige Patientenpopulation identifiziert, was unsere Ergebnisse durchaus widerspiegeln. Patienten mit anderen schweren psychischen Erkrankungen, worunter insbesondere schizophrene Störungen fallen, wurden von unseren Befragten mit einer Häufigkeit von 6 Prozent als selten betroffen genannt. Auch im öffentlichen Diskurs kamen einwilligungsunfähige Patientengruppen, abseits der von unseren Teilnehmern genannten, häufig zu

## **Diskussion**

kurz. Es bleibt festzuhalten, dass die Häufigkeit, mit der eine nicht einwilligungsfähige Patientengruppe in Forschungsanträgen als Studienteilnehmer genannt wird, nicht mit der Prävalenz oder Inzidenz seiner Erkrankung in der Bevölkerung korreliert.

### **5.3.3 Stellvertreterereinwilligung**

Der Fragebogen enthielt zwei Fallvignetten zur Stellvertreterereinwilligung, die unklar gestellt und nur fraglich beantwortbar waren, vgl. Kapitel 4.3.1. Es handelt sich zum einen um eine einer AMG-Studie beigefügte gruppennützige Biomarkerbestimmung unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung (Fallvignette 1) und zum anderen um eine gruppennützige Biomarkerbestimmung unter den Bedingungen des minimalen Risikos und des minimalen Risikos, die nicht unter das AMG fällt (Fallvignette). In beiden Fällen war der Studienteilnehmer nicht einwilligungsfähig. Letztlich schwierig ist, dass auch eine einer AMG-Studie beigefügte Biomarkerbestimmung im eigentlichen Sinne nicht zwingend unter das AMG fällt, sondern unter den Regelungsrahmen berufsrechtlicher und berufsethischer Regelungswerke wie der MBO-Ä oder der DvH. Diese erlauben gruppennützige Forschung an Nichteinwilligungsfähigen unter den in Kapitel 1.2 erläuterten Sicherheitsvorkehrungen.

Einig war sich eine Mehrheit der Teilnehmer darin, dass sowohl Patient und Vertreter in die Teilnahme an einer gruppennützigen Biomarkerbestimmung eingewilligt haben müssen, dass auf nonverbale Äußerungen des Probanden zu achten ist und dass die Durchführung der Studie unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters nicht überflüssig macht. Dies entspricht auch den Vorgaben der DvH und anderer Regelungswerke.

Immerhin 25 Teilnehmer (30 Prozent) stimmten zu, dass eine Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter eine Möglichkeit darstellt, die Teilnahme an einer Studie mit mehr als minimaler Belastung und mehr als minimalem Risiko zu legitimieren. Eine Mehrheit von 40 Teilnehmern (48 Prozent) lehnte diese Möglichkeit einer Legitimation ab. Die Zulässigkeit einer solchen Forschung, die die Schwelle des minimalen Risikos und der minimalen Belastung geringfügig übersteigt, sieht, unter den Bedingungen, dass es übergeordnete medizinische oder wissenschaftliche Gründe gibt, die eine solche Überschreitung rechtfertigen und eine EK dem zugestimmt hat, nur die Richtlinie des CIOMS in Guideline 9

## **Diskussion**

vor. Nach der DvH, der EU-VO 536/2014 und der AMG n.F. ist eine solche Forschung nicht zulässig.

Die Aussage, dass eine Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter unter Bedingungen des minimalen Risikos unter der minimalen Belastung überflüssig sei, lehnte eine Mehrheit von 74 Prozent der Teilnehmer ab, nur 4 Prozent stimmten der Aussage zu. Jedes Regelungswerk fordert die stellvertretende Einwilligung, was dieses Ergebnis erklärt.

### **5.3.4 Nutzenallokation von Forschungsvorhaben**

Die Bewertung der von uns genannten Studienbeispiele hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials fiel uneinheitlich aus. Dabei wurden eindeutig eigennützige Studienvorhaben von 20 bis 40 Prozent der Teilnehmer nicht als solche bewertet und auch Beispiele ausschließlich gruppennütziger Studienvorhaben wurden von 40 Prozent der Teilnehmer nicht als solche erkannt. Auch in der öffentlichen Debatte war ein zentraler Diskussionspunkt, dass die Bewertung der Nutzenallokation von Studienvorhaben mit sowohl eigennützigen, gruppennützigen oder fremdnützigen Studienbestandteilen, also Studienvorhaben mit hybrider Nutzenallokation, weiterhin unklar ist. Weder das aktuell geltende AMG noch das 4. AMG-ÄndG machen eine explizite Aussage dazu, wie solche Studienvorhaben zu bewerten sind. Es existieren hierzu zwei verschiedene Betrachtungsmodelle: das Modell der Einzelbetrachtung und das der Gesamtbetrachtung [61]. Eine Beschreibung dieser Modelle findet sich auch in Kapitel 1.3.5. Zusammengefasst wird eine Studie nach dem Gesamtbetrachtungsmodell schon dann als eigen-, gruppen- oder fremdnützig beurteilt, sobald einer ihrer überwiegenden Anteile eine entsprechende Nutzenallokation besitzt. Somit könnten im Rahmen eines Forschungsvorhabens mit eigennützigem Kern auch Interventionen mit gruppen- oder fremdnützigem Charakter problemlos durchgeführt werden. Ein Regelungsbedarf könnte vorschnell verworfen werden, da somit auch nach der aktuellen Gesetzeslage bereits begleitende Studienmaßnahmen ohne Eigennutzen zulässig wären, solange der Kern des Vorhabens eigennützig ist. Nach dem Einzelbetrachtungsmodell bedarf jede einzelne studienbedingte Intervention einer gesonderten Prüfung ihrer Nutzenallokation. Damit wären nach aktuell geltendem Recht nur solche Maßnahmen zulässig, die einen eigennützigen Charakter besitzen. Die gesetzliche Neuregelung würde nach dem

## Diskussion

Einzelbetrachtungsmodell zur Erweiterung zulässiger Forschungsmaßnahmen führen. In der öffentlichen Diskussion wurde eingewandt, dass das Einzelbetrachtungsmodell in der Praxis kaum vorstellbar sei. Die wenigsten arzneimittelgesetzlichen Forschungsvorhaben dürften ohne fremd- oder gruppennützige Begleituntersuchungen wie etwa zur Pharmakokinetik oder prädiktiven Biomarkerbestimmung auskommen [41]. Zugleich erhöhten diese Begleituntersuchungen die Sicherheit und Evidenz einer späteren therapeutischen Anwendung des Arzneimittels. Somit wäre ein vollständiger Verzicht auf solche Begleitforschung schlichtweg unethisch und nicht vertretbar. Auch entspreche das Einzelbetrachtungsmodell nach Meinung der ZEKO nicht der konkreten Entscheidungssituation eines Studienteilnehmers, der sich auch kategorial für eine Teilnahme oder Nichtteilnahme zu entscheiden habe. Die ZEKO plädiert daher für eine Gesamtbetrachtung [41].

*Gieselmann* und *Vollmann* plädieren hingegen für eine Einzelbetrachtung. Es sei schlichtweg „nicht überzeugend, dass eine an sich problematische Maßnahme aus ethischer Sicht dadurch zulässig werden soll, dass sie formal Teil einer Studie ist, die dem Probanden einen Nutzen bringt“ [23]. Auch einige Juristen sind der Meinung, dass die gültige Rechtslage vor Inkrafttreten des 4. AMG-ÄndG dahingehend auszulegen ist, dass jede im Studienvorhaben vorgesehene Maßnahme das Kriterium des Eigennutzens zu erfüllen hat [61, 62]. Es gibt also durchaus Gründe für eine Einzelbetrachtung wie auch für eine Gesamtbetrachtung.

Wie nun das 4. AMG-ÄndG in der Praxis auszulegen ist und ob der Gesetzgeber diesbezüglich eine Einzel- oder Gesamtbetrachtung impliziert hat, muss letztlich die Rechtsprechung entscheiden.

Unserer Studie zeigte, dass selbst erfahrene Mitglieder medizinischer EK nicht immer in der Lage sind, eine einheitliche Zuordnung der Nutzenallokation von Studienvorhaben vorzunehmen. Auch andere Befragungen kommen zu dem Ergebnis, dass Experten die Abgrenzung von Eigennutzen zu Gruppennutzen als nicht immer eindeutig erleben [65]. Dadurch ist zwar die Sinnhaftigkeit der im Gesetz vorgesehenen Unterscheidung von Gruppen- und Eigennutzen nicht widerlegt, jedoch bleibt ihre Praktikabilität fraglich.

## Diskussion

### 5.3.5 Minimales Risiko und minimale Belastung

Zwei weit implementierte Schutzkriterien der Forschung an Einwilligungsunfähigen, die sowohl das AMG, das 4. AMG-ÄndG und die DvH vorsehen, sind die Kriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung. Eine einheitliche Vorstellung oder gar rechtsverbindliche Definition dieser Kriterien existiert jedoch nicht. Risiken lassen sich noch recht leicht als Komplikationen und unerwünschte Wirkungen von studienbedingten Maßnahmen erfassen, während Belastungen aufgrund ihrer subjektiven Komponente schwer zu definieren und zu messen sind. Sie können von der Zahl der studienbedingten Interventionen wie auch von der Lebensrealität des Betroffenen abhängen und sich sogar auf Auswirkungen auf die Situation Angehöriger ausweiten. Ein weiteres Problem ist, dass bei der Einschätzung des maßnahmenbezogenen Risikos immer die Auftretenswahrscheinlichkeit, Schweregrad und Reversibilität einer unerwünschten Wirkung oder Komplikation eine entscheidende Rolle spielt. Hier fehlt es oft an empirisch belastbaren Angaben.

Einen Maßnahmenkatalog, der die Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung erfüllt, nennt der Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG Novelle von 2004. Hierzu zählen „Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahme“ [94]. Somit stellt nach dieser Definition bereits eine venöse Blutentnahme die Überschreitung der Schwelle des minimalen Risikos und der minimalen Belastung dar.

Eine neuere Definition, zu finden im Leitfaden des Europarats für Mitglieder medizinischer EK von 2010, zählt jedoch eine venöse Blutentnahme sowie die geringfügige Erweiterung nichtinvasiver diagnostischer Maßnahmen (z.B. Ultraschall, Ruhe-EKG, Röntgenaufnahmen) ebenfalls zu Interventionen mit minimalem Risiko und minimaler Belastung, verweist jedoch einschränkend auf eine Einzelfallentscheidung [95].

Eine weitere gängige Definition minimalen Risikos und minimaler Belastung ist die Orientierung an den Risiken und Belastungen des alltäglichen Lebens und

## **Diskussion**

denen der Standardbehandlung einer entsprechenden Erkrankung. Auf diese Definition verweist auch Art. 31 der EU-VO 536/2014.

Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht, dass die Teilnehmer unserer Umfrage Risiken und Belastungen verschiedener Beispielinterventionen divergierend bewerteten. Im Konkreten wurden insbesondere die Interventionen der venösen Blutentnahme, der Computertomografie und der Befragung zur Suizidalität heterogen beurteilt.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer 2010 von Gong et al. veröffentlichten Studie, die US-amerikanische Review Boards zur Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen befragt hatte [85].

Hier bedarf es daher dringend einer Klarstellung seitens des Gesetzgebers, um Risiko- und Belastungsgrenzen schärfer zu trennen und so eine einheitliche Bewertungspraxis der EK zu sichern.

### **5.3.6 4. AMG-ÄndG und Probandenverfügung**

Eine Mehrheit von 57 Prozent unserer Befragten stand der Neuregelung durch das 4. AMG-ÄndG eher ablehnend gegenüber. Abweichend von der EU-VO 536/2014 sieht die AMG n.F. in §40b Abs. 4 Satz 3 eine vorhandene Probandenverfügung als Voraussetzung gruppennütziger Arzneimittelforschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen vor. Diese Probandenverfügung stellt ein Novum in Deutschland dar und wurde in Anlehnung an das Instrument der Patientenverfügung konzipiert.

Die Patientenverfügung ist in §1901a des BGB verankert und dort so definiert, dass „ein einwilligungsfähiger Volljähriger für den Fall seiner Einwilligungsunfähigkeit schriftlich festgelegt [hat], ob er in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende Untersuchungen seines Gesundheitszustands, Heilbehandlungen oder ärztliche Eingriffe einwilligt oder sie untersagt“. Der Bundesgerichtshof hat im Jahr 2016 entschieden, dass sich die Patientenverfügung auf ganz konkrete Maßnahmen und Krankheitssituationen beziehen muss (BGH, AZ: XII ZB 61/16). Bei gegebener Indikation reicht eine pauschale Ablehnung „lebensverlängernder Maßnahmen“ demnach nicht mehr aus, um einen Verzicht dieser zu erwirken.

Die Probandenverfügung wird gesetzlich nicht näher definiert und ist zu verstehen als schriftliche, im einwilligungsfähigen Zustand erteilte



## Diskussion

Vorabewilligung des Betroffenen in ein zukünftiges, nicht unmittelbar bevorstehendes Forschungsvorhaben. Im Gegensatz zur Patientenverfügung ist die Probandenverfügung nur nach ärztlichem Aufklärungsgespräch gültig. An das Aufklärungsgespräch werden die Bedingungen gestellt, dass über sämtliche für die Einwilligung relevanten Umstände, insbesondere „über das Wesen, die Ziele, den Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile“ der klinischen Prüfung aufgeklärt wird (§ 40b Abs. 4 AMG n.F.). Zwar ist die Probandenverfügung aus medizinischer Sicht mit den Prinzipien des Respekts vor der Autonomie, der Gerechtigkeit und der Bedeutung von Forschung für eine evidenzbasierte Medizin zu Gunsten des Patientenwohls zu begründen [96-99], dennoch kann in ihr eine Inkohärenz gegenüber der Patientenverfügung gesehen werden.

Im Vergleich zu einer Patientenverfügung, bei der es um weitreichende Entscheidungen über Tod und Leben geht und für deren Erstellung kein ärztliches Aufklärungsgespräch nötig ist, hielt eine Mehrheit unserer Befragten die Bedingungen, die an eine Probandenverfügung gestellt werden, für übertrieben. Dies deckt sich durchaus mit den Ansichten einiger Autoren [24, 65, 68]. Einen Verzicht auf eine Aufklärungspflicht auf Basis der Argumentation, dass dies eine Diskrepanz zur Patientenverfügung darstellt, ist nicht ohne Gegenmeinung. Mehrere Autoren betonen, dass man die Probandenverfügung nicht ohne Weiteres mit der Patientenverfügung vergleichen könne und an einer Aufklärungspflicht festhalten sollte [23, 65, 84]. Beide seien zwar Instrumente der Selbstbestimmung, jedoch sei die Probandenverfügung primär ein Einwilligungsinstrument, während es sich bei der Patientenverfügung um ein Abwehrinstrument handele. Auch stehe bei der Patientenverfügung das Wohl des Patienten im Mittelpunkt, während es bei der Probandenverfügung um die Teilnahme an Forschung und somit um einen Erkenntnisgewinn gehe. Es bestehe ein ethisch gut begründeter Anspruch medizinische Maßnahmen abzulehnen, wohingegen kein ethisch begründeter Anspruch auf Forschungsteilnahme bestehe. Somit beschneide eine Aufklärungspflicht vor Verfassen einer Probandenverfügung den Studienteilnehmer keineswegs in seinen Rechten.

## Diskussion

Gegen die Praktikabilität der Probandenverfügung spricht auch, dass es Hinweise gibt, dass Patienten weniger stabil hinsichtlich ihrer Präferenzen an Forschung teilzunehmen sind als im Bezug auf klinische Entscheidungen [100].

Auch hielt eine Mehrheit der Befragten eine Probandenverfügung unter den ohnehin geltenden strengen Schutzkriterien für nicht erforderlich, worauf auch *Marckmann* und *Pollmächer* verweisen [68]. Die nach der AMG n.F. zulässige gruppennützige Forschung sei weiterhin nur unter Berücksichtigung der Kriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung zulässig. Für Interventionen mit solch niedriger Risiko- und Belastungsschwelle sei eine Vertretererwilligung ethisch ausreichend und entspreche auch internationalen forschungsethischen Standards. Außerdem seien in Deutschland auch abseits des AMG bereits gruppennützige Studien an Einwilligungsunfähigen unter bestimmten Voraussetzungen nach berufsrechtlichen und -ethischen Vorgaben erlaubt, sowie seit 2004 sogar arzneimittelgesetzliche Forschung an Minderjährigen [68].

Auch stellten die Teilnehmer unserer Befragung die Praktikabilität der Probandenverfügung in Frage, da hohe Anforderungen an die ärztliche Aufklärung gestellt werden und diese sich auf ein zukünftiges unzureichend konkretisiertes Forschungsvorhaben bezieht. Diese Problemstellung greift die ZEKO auf und äußert sich hierzu dahingehend, „dass die Anforderungen an die Detailliertheit einer Probandenverfügung nicht zu hoch zu setzen sind“ und dass geeignetes Material zur Unterstützung der aufklärenden Ärzte erarbeitet werden sollte [41]. Der Gesetzgeber macht in seiner Formulierung nicht eindeutig klar, welche Anforderungen im Genauen an die Detailliertheit der Aufklärung gestellt werden. Dennoch wurde im Öffentlichen Diskurs häufig die Auffassung vertreten, dass hier explizite Details eines bestimmten Studienvorhabens gefordert seien. Einige Autoren plädieren hier für eine Aufklärung über allgemeine Forschungstypen und darin enthaltene Maßnahme, die unter die geforderten Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung fallen, anstelle der Aufklärung über ein spezielles Forschungsprojekt [69]. Damit falle es auch leichter entsprechendes Material zur Aufklärung zur Verfügung zu stellen und die Entwicklung von sogenannten ‚*Enhanced Consent Procedures*‘, die den Aufklärungsprozess übersichtlicher gestalten, zu ermöglichen. Letztlich könnte damit ein Prozess analog zum ‚*Advanced Care Planning*‘ entstehen, bei dem der zukünftige Forschungsteilnehmer mit Hilfe von standardisiertem

## Diskussion

Aufklärungsmaterial über einen Zeitraum der Entscheidungsfindung bis zum Abschluss einer Forschungsvorausverfügung begleitet wird [22, 84]. Auch werde damit die Rolle des gesetzlichen Vertreters klarer, der die Aufgabe habe, die in der Forschungsvorausverfügung abgelehnten und erlaubten Interventionen in Bezug auf das aktuelle Studienvorhaben zu interpretieren [84]. Außerdem hat sich auch im Rahmen der Patientenverfügung gezeigt, dass die Abschlussraten solcher Vorausverfügungen nicht dem aktuellen Bedarf entsprechen und ein deutlicher Aufklärungsbedarf besteht [101-103]. In diesem Zug stellt sich auch die Frage, welche Ärzte die Aufklärungspflicht der Probandenverfügung im Alltag übernehmen könnten. Hausärzte sind zwar meist die ersten und engsten Ansprechpartner eines Patienten, dürften jedoch „nur selten in der Lage (sein), den künftigen Forschungsbedarf an nicht einwilligungsfähigen Patienten vorherzusehen“ [68]. Auch der richtige Zeitpunkt des Verfassens einer Probandenverfügung spielt eine entscheidende Rolle. Eine Expertenbefragung kam hier zu dem Ergebnis, dass im Fall einer Demenzerkrankung die Stadien einer prodromalen oder frühen Demenz ein guter Zeitpunkt sein dürften [65].

Der im AMG vorgesehene Klausel, dass die Studienteilnahme bei jedweder Art der Äußerung des Unwillens des Teilnehmers abubrechen ist, stimmten 93 Prozent unserer Befragten zu. Das AMG verweist hier auf den Respekt vor dem natürlichen Willen des Teilnehmers. Der Begriff ‚*natürlicher Wille*‘ ist ein juristischer und bezeichnet jede Willensäußerung einer zum Äußerungszeitpunkt nicht mehr einwilligungsfähigen Person. Diese Möglichkeit die Studienteilnahme zu beenden ist zweifelsohne wichtig und wird auch im Expertenkreis so gewertet [65]. Dennoch bleibt fraglich, ob der natürliche Wille immer der richtige Maßstab eines Studienabbruch ist und wie ein Monitoring der Zustimmung des Studienteilnehmers implementiert werden kann [65]. Diesbezüglich wurde eingewendet, dass ein zum Ausdruckbringen des natürlichen Willens Einwilligungsunfähigen nicht immer zur Verfügung stehe. Bei einwilligungsunfähigen Demenzpatienten gehöre eine eingeschränkte Äußerungs- und Kommunikationsmöglichkeit, sowie Apathie und emotionale Verflachung gerade zum Erkrankungsbild [22, 104, 105].

Weiterführend ist anzumerken, dass Studien in Ländern, in denen Probandenverfügungen schon länger erlaubt sind, ergeben haben, dass sie wenig in Anspruch genommen werden [106-108]. Dennoch kommt der in einer

## **Diskussion**

Forschungsvorausverfügung geäußerte Wille dem aktuellen Willen des Betroffenen meist näher als eine Stellvertreterentscheidung [66, 67]. Andererseits haben Studien ebenfalls gezeigt, dass Demenzkranke mehrheitlich ihren Angehörigen zutrauen, die Entscheidung über eine Forschungsteilnahme zu treffen [108] und dass die stellvertretende Entscheidung von Angehörigen in Bezug auf eine Forschungsteilnahme ebenso treffend ist wie deren Probandenverfügung [109]. Zu bedenken ist darüber hinaus, dass durch die Bedingung der Probandenverfügung, die im einwilligungsfähigen Zustand erteilt werden muss, die Gruppe von Patienten weiterhin von gruppennütziger Forschung ausgeschlossen bleibt, die nie einwilligungsfähig war [24]. Alles in Allem ist die Probandenverfügung in Deutschland nach aktuellem Stand noch ein eher theoretisches Konzept als ein etabliertes Instrument der Selbstbestimmung [84].

### **5.4 Diskussion zusätzlicher Analysen**

Grundsätzlich ergab sich ein recht homogenes Antwortbild unter den Teilnehmern unserer Studie. Bei wenigen Fragen unterschied sich das Antwortverhalten signifikant zwischen Berufsgruppen (Ärzte, Juristen, Ethiker/Theologen), Funktionen (Vorsitzende, stellvertretende Vorsitzende, Geschäftsführer, Juristen, Ethiker/Theologen) Mitgliedschaftsjahren innerhalb einer EK (0-4 Jahre, 5-10 Jahre, >10 Jahre) und Häufigkeit von AMG-Forschungsanträgen der EKN (<25 Prozent, >25 Prozent).

Aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl unserer Studie lässt sich hier auch nur von Antworttendenzen verschiedener Gruppen sprechen.

Beim Vergleich der Gruppen nach beruflichem Hintergrund und ihrer Funktion bleibt hervorzuheben, dass die AMG n.F. Ethikern und Theologen tendenziell weniger bekannt war als anderen Ethikkommissionsmitgliedern mit medizinischem oder juristischem Hintergrund sowie Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführern und Juristen, was möglicherweise mit ihrem Ausbildungshintergrund und ihrem beruflichen Alltag zusammenhängen könnte.

Auch schätzten Ethiker und Theologen die Gabe eines Medikamentes mit 3,5-prozentigem Blutungsrisiko als weniger risikobehaftet und eine Liquorpunktion zu Forschungszwecken als weniger belastend für den Patienten ein als Ärzte und

## **Ausblick**

Vorsitzende von EK. Auch dies könnte an mangelnder konkreter Praxiserfahrung dieser Berufsgruppe liegen. Hingegen sahen Ethiker und Theologen die Nutzung von bereits erhobenen Daten zu Forschungszwecken risikobehafteter an als Ärzte, was durchaus auf eine andere Sensibilisierung und einen anderen Umgang personenbezogener Daten im Bereich Ethik hindeutet.

Der Aussage „Ich halte eine Probandenverfügung für überflüssig, sofern alle anderen Sicherheitsmaßnahmen wie minimales Risiko und minimale Belastung eingehalten werden“ stimmten signifikant weniger Teilnehmer mit 0-4 Jahren Berufserfahrung innerhalb einer EK zu als erfahrene Teilnehmer mit >10 Jahren Berufserfahrung. Dies mag ein Generationseffekt sein, könnte aber auch Ausdruck einer größeren Erfahrung sein. Auch wurde diese Aussage von Mitgliedern, deren EK eher weniger AMG Anträge pro Jahr bearbeitet, tendenziell häufiger zugestimmt.

## **6 Ausblick**

Trotz aller Limitationen unserer Studie konnte erstmalig ein Einblick in die Erfahrungen und Sichtweisen von Ethikkommissionsmitgliedern bezüglich der zukünftig durch die AMG n.F. erlaubten gruppennützigen Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen gewonnen werden.

In erster Linie hatte die Studie das Ziel, die im Zuge der Neuregelung entstandenen Kontroversen und Problemstellungen zu identifizieren und so die ohnehin rege Diskussion über derartige Forschung und ihre gesetzlichen Vorgaben weiter anzuregen.

Es zeigte sich, dass angesichts der vielen offenen Fragen, insbesondere bezüglich der Probandenverfügung und heterogene Einschätzungen bezüglich der Nutzenallokationen und der Schutzkriterien seitens unserer Teilnehmer, die Herausforderung bestehen bleibt, wie im Falle des Inkrafttretens des 4. AMG-ÄndG, eine einheitliche, rechtskonforme und praktikable Forschungspraxis und Bewertung durch die EK sicherzustellen.

# 7 Zusammenfassung

2016 wurde in Deutschland das 4. AMG-ÄndG verabschiedet, das auch Neuerungen der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen vorsieht. Nach seinem Inkrafttreten sollen erstmals auch ausschließlich gruppennützige Arzneimittelprüfungen, also Studienvorhaben ohne unmittelbares Nutzenpotenzial für den Versuchsteilnehmer selbst, unter Einhaltung strenger Sicherheitsvorkehrungen, wie etwa den Bedingungen des minimalen Risiko und der minimalen Belastung, zulässig sein. Die durch die in der gesetzlichen Neuregelung vorgesehenen Änderungen aufgeworfenen ethischen wie praktischen Herausforderungen werden in Öffentlichkeit und Fachwelt kontrovers diskutiert.

Ziele unserer Studie waren (1) den Ist-Stand gruppennütziger Forschung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen aus Sicht medizinischer EK in Deutschland zu erheben und (2) Schwierigkeiten, aber auch Möglichkeiten der praktischen Umsetzung der gesetzlichen Neuregelung zu ermitteln und somit den öffentlichen Diskurs weiter anzuregen.

Wir führten hierzu eine semiquantitative anonyme Online-Fragebogenstudie unter 249 ausgewählten Mitglieder aller 52 medizinischen EK in Deutschland durch. Es handelte sich hierbei um Geschäftsführer, Vorsitzende, stellvertretende Vorsitzende, Juristen und Mitglieder aus dem Bereich Ethik, Philosophie und Theologie. Es konnten 84 Fragebögen ausgewertet werden, was einem Rücklauf von 34% entspricht.

Es zeigte sich, dass die Differenzierung von beispielhaft genannten Studienvorhaben hinsichtlich ihrer Eigen-, Gruppen- und Fremdnutzenchance nicht einheitlich ausfiel. Ebenfalls heterogen interpretiert wurden Risiko und Belastung bestimmter Beispielinterventionen, weshalb von keinem einheitlichen Verständnis der Sicherheitskriterien des minimalen Risikos und der minimalen Belastung ausgegangen werden kann. Die in der Neuregelung vorgesehene Probandenverfügung, welche eine im einwilligungsfähigen Zustand nach ärztlicher Aufklärung erteilte Vorabereinwilligung in ein noch nicht konkretisiertes Studienvorhaben darstellt, wurde von einer Mehrheit der Teilnehmer angesichts der anderen bereits geltenden Schutzkriterien für nicht erforderlich gehalten. Außerdem wurde ihre Praktikabilität in Frage gestellt, da

## **Zusammenfassung**

hohe Anforderungen an das obligate ärztliche Aufklärungsgespräch gestellt werden.

Es bestehen also trotz der neuen gesetzlichen Regelung nach wie vor wesentliche ethischen Unsicherheiten bezüglich gruppennütziger klinischer Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen. Ob, um diese Unsicherheiten auszuräumen, eine rechtliche Klarstellung, ergänzende Regulierungen, eine Evaluation der Neuregelung oder gar eine Revision des AMG erforderlich ist, bleibt zu diskutieren.

(Sinngemäß übernommen aus [82])

## 8 Abstract (English)

In 2016 a revision of the German drug law, called the 4. AMG-ÄndG, has been passed, which among other things, includes regulatory changes regarding clinical drug trials on adults lacking decision-making capacity. After adoption, for the first time it will be possible to conduct trials with a merely indirect benefit on patients, if strict safety measures such as minimal risk, minimal burden, and consent of a legal guardian or representative are ensured. These changes have been discussed controversially by both the public and experts due to the introduced ethical and practical challenges.

The primary objectives of our study were to determine (1) the current state of group beneficial research on adults without decision making capacity from the perspective of medical ethics committees, and (2) the challenges, but also opportunities, in the practical implementation of the new legal regulations to further stimulate the public discourse.

For this purpose, we conducted a semiquantitative, anonymous online questionnaire among 249 members of all 52 human research ethics committees in Germany, among those directors, chairpersons, vice chairpersons, lawyers and other scientific members from the fields of ethics, philosophy and theology. In total 84 questionnaires could be evaluated, equaling a response rate of 34%.

It is shown that the differentiation between exemplary research projects regarding their self-, group-, or third-party beneficial effect was not uniform among participants. Likewise, risk and burden of exemplary interventions was interpreted heterogeneously, therefore it is not reasonable to assume a common baseline in the understanding of safety criteria like minimal risk and minimal burden. Most participants judged the research advance directive introduced in the new regulation to be unnecessary considering the safety measures already in place. Practicability of the directive was questioned as well due to the strict requirements for anticipatory informed consent.

In conclusion and despite the new legal regulations there still remain significant ethical uncertainties regarding group-beneficial research on adults without decision-making capacity. Whether a legal clarification, additional regulation, practical evaluation, or a complete revision of the law is needed to resolve these concerns remains to be discussed.



**Abstract** (English)

Taken from [82]

## Literaturverzeichnis

1. Kandler, H.-C., *Rechtliche Rahmenbedingungen biomedizinischer Forschung am Menschen*. MedR Schriftenreihe Medizinrecht, A. Spickhoff, Hrsg. 2008, Heidelberg Berlin: Springer Verlag.
2. Emanuel, E.J., D. Wendler und C. Grady, *What makes clinical research ethical?* JAMA, 2000. **283**(20): S. 2701-11.
3. Knöpffler, N., *Forschung: Ethische Normen angesichts medizinischer Forschung am Menschen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2008. **51**(8): S. 880-6.
4. Hart, D., *Heilversuch*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 47-55.
5. Marckmann, G., *Welche Rolle spielen ethische Theorien bei der ethischen Bewertung von Forschungsvorhaben?*, in *Gute Begutachtung?* 2019. S. 87-99.
6. Maio, G., *Mittelpunkt Mensch: Ethik in der Medizin*. 2012, Stuttgart: Schattauer GmbH. S.120 (405).
7. Jonas, H., *Philosophical reflections on experimenting with human subjects*. 1969: Daedalus 98. S. 219-247.
8. Toellner, R., *Problemgeschichte: Entstehung der Ethikkommissionen*, in *Die Ethik-Kommission in der Medizin: Problemgeschichte, Aufgabenstellung, Arbeitsweise, Rechtsstellung und Organisationsformen medizinischer Ethik-Kommissionen.*, R. Toellner, Hrsg. 1990, Fischer, Gustav: Stuttgart, New York.
9. Wiesing, U. und G. Marckmann, *Ethische Konflikte in der onkologischen Forschung am Menschen*. Der Onkologe, 2003. **9**(12): S. 1343-1348.
10. Heinrichs, B., *Heilbehandlung, Heilversuch und Humanexperiment*, in *Forschungsethik- Eine Einführung*, M. Fuchs, Hrsg. 2010, J.B. Metzler: Stuttgart, Weimar. S. 60-64.

11. Gierschik, P., *Die Phaseneinteilung klinischer Studien*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 71-82.
12. Muche, R. und D. Rothenbacher, *Arzneimittelstudie*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 7-15.
13. Harnischmacher, U., *Prüfplan*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 631-632.
14. Gundert-Remy, U., *Arzneimittelrecht und Arzneimittelprüfung*, in *Pharmakotherapie- Klinische Pharmakologie*, Lemmer, B. und Brune, K., Hrsg. 2010, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. S. 1-12.
15. Skarke, C. und G. Geisslinger, *Grundlagen der klinischen Arzneimittelprüfung*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2005. **48**(4): S. 401-407.
16. ZEIT online. *Bundestag erlaubt Forschung an Demenzkranken*. ZEIT online 2016 [aufgerufen am 11.11.2016]; verfügbar unter: <https://www.zeit.de/politik/deutschland/2016-11/arzneimittelrecht-bundestag-verabschiedet-medikamententest-demenzkranken>.
17. Deutsche-Alzheimer-Gesellschaft. *Informationsblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen*. 2018 [aufgerufen am 29.05.2019]; verfügbar unter: [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1\\_haeufigkeit\\_demenzerkrankungen\\_dalzg.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf).
18. Alzheimer's Disease International, *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*, Alzheimer's Disease International, Hrsg. 2019: London.
19. Reimer, F., *Die Forschungsverfügung- Eine Untersuchung zu antziptierten Verfügungen in der Humanforschung unter besonderer Berücksichtigung der Arzneimittelforschung mit Demenz- und*

- Notfallpatienten*. 2016, Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
20. Spickhoff, A., *Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten*. *Medizinrecht*, 2006. **24**(12): S. 707-715.
  21. Pantel, J. *Stellungnahme anlässlich der öffentlichen Anhörung im Ausschuss für Gesundheit zum Thema: „Gruppennützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Menschen“*. 2016 [aufgerufen am 05.08.2020]; verfügbar unter: [https://www.bundestag.de/resource/blob/475764/91965f1167fd60f3358495090e604dea/18\\_14\\_0210-5-AMG\\_ESV-Pantel-data.pdf](https://www.bundestag.de/resource/blob/475764/91965f1167fd60f3358495090e604dea/18_14_0210-5-AMG_ESV-Pantel-data.pdf).
  22. Haupt, M., F. Jessen und H. Fangerau, *Probandenverfügung in der Arzneimittelforschung. Eine medizinethische Diskussion*. *Nervenarzt*, 2018. **89**(3): S. 335-341.
  23. Gieselmann, A. und J. Vollmann, *Ist gruppennützige Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen gerechtfertigt? Ethische Bewertung der neuen Regelung im Arzneimittelgesetz*. *Ethik in der Medizin*, 2020. **32**(2): S. 155-169.
  24. Jox, R.J., A. Spickhoff und G. Marckmann, *Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen: Nach dem Gesetz ist vor dem Gesetz*. *Dtsch Ärztebl*, 2017. Volume **114**(11): S. A-520 / B-451 / C-441.
  25. Rütscbe, B., *Das Recht der biomedizinischen Forschung am Menschen: Nationales Recht im Spiegel internationaler Prinzipien*. *Medizinrecht*, 2014. **32**(10): S. 725-732.
  26. Mitscherlich, A. und F. Mielke, *Medizin ohne Menschlichkeit. Dokumente des Nürnberger Ärzteprozesses*. 1978, Frankfurt a.M.: Fischer.
  27. World Medical Association, *Deklaration von Helsinki, deutsche Fassung 2013*. 2013.
  28. Taupitz, J., *Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung*. *Dtsch Ärztebl*, 2001. Volume **98**.

29. Taupitz, J. *Stellungnahme zur Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur gruppennützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Menschen am 19. Oktober 2016*. 2016 [aufgerufen am 11.08.2020]; verfügbar unter:  
[https://www.bundestag.de/resource/blob/475766/ab92dca9fdfa279eae68298ce6d244f2/18\\_14\\_0210-4-\\_amg\\_esv-taupitz-data.pdf](https://www.bundestag.de/resource/blob/475766/ab92dca9fdfa279eae68298ce6d244f2/18_14_0210-4-_amg_esv-taupitz-data.pdf).
30. Department of Health Education and Welfare, *Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. 1979, Federal register.
31. Europarat, *Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte, Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997*, . 1997.
32. Council for International Organizations of Medical Sciences, *International guidelines for healthrelated research involving humans*. 2016.
33. Europäisches Parlament und Rat, *Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlament und Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln*. 2001.
34. Europäisches Parlament, *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance*. 2014, Amtsblatt der Europäischen Union.
35. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), *ICH Topic E6 Guidelines for Good Clinical Practice*. 1996.

36. UNESCO, *Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechten*. 2005.
37. Deutscher Bundestag, *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist*. 2005.
38. Deutscher Bundestag, *Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016*, in *BGBl Teil I Nr. 63.*, S 3048. 2016.
39. Deutscher Bundestag, *Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist*". 2002.
40. Bundesärztekammer, *(Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä 1997)- in der Fassung des Beschlusses des Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt am Main*. 2015, Deutsches Ärzteblatt.
41. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, *Stellungnahme „Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen“*. Dtsch Ärztebl, 2019. **116**(10): S. A-496.
42. Beauchamp, T.L. und J.F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*. 2019: Oxford University Press.
43. Becker, P., *Patientenautonomie und informierte Einwilligung- Schlüssel und Barriere medizinischer Behandlungen*. 2019, Berlin: J.B.Metzler.
44. Rothärmel, S., *Einwilligung, Veto, Mitbestimmung: die Geltung der Patientenrechte für Minderjährige*. 2004, Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft. S. 117(286).
45. Katzenmeier, C., *Aufklärungspflicht und Einwilligung*, in *Arztrecht*, A.K. Laufs, Christian; Lipp, Volker, Editor. 2015, C.H.Beck: München. Kapitel 5 Rndnr. 50ff.

46. Spickhoff, A., *Autonomie und Heteronomie im Alter*. Archiv für die civilistische Praxis, 2008. **208**: S. 345-415.
47. Nedopil, N., *Einwilligungsfähigkeit*, in *Angewandte Ethik in der Neuromedizin*, Erbguth, F., Jox, R., Hrsg. 2017, Springer: Berlin, Heidelberg. S. 39-53.
48. Damm, R., *Einwilligungs- und Entscheidungsfähigkeit in der Entwicklung von Medizin und Medizinrecht*. Medizinrecht, 2015. **33**(11): S. 775-785.
49. Taupitz, J., *Medizinische Forschung an jungen und alten Patienten*. Medizinrecht, 2012. **30**(9): S. 583-588.
50. Haberstroh, J. und T. Müller, *Einwilligungsfähigkeit bei Demenz: Interdisziplinäre Perspektiven*. Z Gerontol Geriatr, 2017. **50**(4): S. 298-303.
51. Damm, R., *Einwilligungsunfähige Personen - Rechtskonzept der Einwilligungsfähigkeit und Teilhaberecht*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2016. **59**(9): S. 1075-84.
52. Klie, T., *Autonomie und Einwilligungsfähigkeit bei Demenz als interdisziplinäre Herausforderung für Forschung*, in *Informationsdienst Altersfragen*, T. Klie, J. Vollmann und J. Pantel, Hrsg. 2014, Deutsches Zentrum für Altersfragen: Berlin. S. 5-16.
53. Saks, E.R. und D.V. Jeste, *Capacity to consent to or refuse treatment and/or research: theoretical considerations*. Behav Sci Law, 2006. **24**(4): S. 411-29.
54. Grisso, T. und P. Appelbaum, *Assessing competence to consent to treatment: A guide for physicians and other health professionals*. 1998, New York: Oxford University Press.
55. Berg, J.W., Appelbaum, P.S, Grisso, T., *Constructing competence: formulating standards of legal competence to make medical decisions*. Rutgers Law Rev., 1996. **Winter; 48**(2): S. 26.
56. Jox, R.J., *Entscheidungen bei einwilligungsunfähigen Patienten*, in *Praxisbuch Ethik in der Medizin*, G. Marckmann, Hrsg. 2015, Medizinisch

- Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Berlin. S. 125-132.
57. Marson, D.C., et al., *Consistency of physician judgments of capacity to consent in mild Alzheimer's disease*. J Am Geriatr Soc, 1997. **45(4)**: S. 453-457.
  58. Vollmann, J. und T.M. Breden, *The cognitive based approach of capacity assessment in psychiatry: a philosophical critique of the MacCAT-T*. Health Care Anal, 2004. **12(4)**: S. 273-283.
  59. Helmchen, H., *Forschung mit Menschen, die an Demenz erkrankt sind?* Nervenarzt, 2015. **86(9)**: S. 1140-1147.
  60. Maio, G., *Zur Begründung einer Ethik der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten*. Zeitschrift für Evangelische Ethik 2001. **45(1)**: S. 134-148.
  61. Kielmansegg, S.G.v., *Viel Lärm um fast nichts? Gruppennützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten*. Zeitschrift für Lebensrecht, 2017. **03/2017**, S.78-94.
  62. Kielmansegg, S.G.v. *Stellungnahme zur öffentlichen Anhörung des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages zur gruppennützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Menschen am 19.10.2016*. 2016 [aufgerufen am 04.09.2020]; verfügbar unter:  
[https://www.bundestag.de/resource/blob/475768/b7d6d0fb5de7e3d7a74d450de46039c1/18\\_14\\_0210-3-AMG\\_ESV-Kielmansegg-data.pdf](https://www.bundestag.de/resource/blob/475768/b7d6d0fb5de7e3d7a74d450de46039c1/18_14_0210-3-AMG_ESV-Kielmansegg-data.pdf).
  63. Deutscher Bundestag, *Drucksache 15/2849*. 2004.
  64. Maio, G., *Ethik und Theorie des „minimalen Risikos“ in der medizinischen Forschung*. Zentrum für Medizinische Ethik, Bochum, 2000. **Heft 127**.
  65. Jongasma, K., J. Perry und S. Schicktanz, *Forschungsvorausverfügung-Noch viele offene Fragen*. Deutsches Ärzteblatt, 2018. **Jg. 115, Heft 39, 28.09.2018**.
  66. Ciroidi, M., et al., *Ability of family members to predict patient's consent to critical care research*. Intensive Care Med, 2007. **33(5)**: S. 807-813.



67. Newman, J.T., et al., *Surrogate and patient discrepancy regarding consent for critical care research*. Crit Care Med, 2012. **40**(9): S. 2590-2594.
68. Marckmann, G. und T. Pollmächer, *Ausschließlich gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Menschen. Ein Kommentar zur Änderung des Arzneimittelgesetzes*. Nervenarzt, 2017. **88**(5): S. 486-488.
69. Scholten, M., et al., *Advance Research Directives in Germany*. GeroPsych, 2018. **31**(2): S. 77-86.
70. Doppelfeld, E., *Ethikkommission*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen.*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 141-144.
71. Beecher, H.K., *Ethics and clinical research*. N Engl J Med, 1966. **274**: S. 1354-60.
72. Kielmansegg, S.G.v., et al., *Die Rolle von Ethikkommissionen bei der Bewertung klinischer Arzneimittelprüfungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2019. **62**(6): S. 706-712.
73. Delhey, M. und D. Hoffmann, *Die Struktur der öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland*. Informationspapiere der Max-Planck-Forschungsgruppe „Demokratische Legitimation ethischer Entscheidungen“, Hrsg. Vöneky, Silja, 2009. **09/2009**.
74. Deutscher Bundestag, *Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes*. 2003.
75. Wölk, F., *Zwischen ethischer Beratung und rechtlicher Kontrolle - Aufgaben-und Funktionswandel der Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung am Menschen*. Ethik in der Medizin, 2002. **14**: S. 252-269.
76. Doppelfeld, E., *Aufgaben und Arbeitsweise Medizinischer Ethik-Kommissionen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2009. **52**(4): S. 387-93.

77. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bekanntmachung der Liste der gemäß § 41a AMG registrierten Ethik-Kommissionen*. 2019 [aufgerufen am 30.07.2020]; verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/ethikKomm/Liste%20der%20registrierten%20Ethik-Kommissionen.html>.
78. World Medical Association. *Declaration of Helsinki, revision 2013*. 2013; [aufgerufen am 31.05.2021] verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
79. Westra, A.E. und I. de Beaufort, *Improving the Helsinki Declaration's guidance on research in incompetent subjects*. J Med Ethics, 2015. **41**(3): S. 278-80.
80. Magnus, D., *Nicht einwilligungsfähige, volljährige Patienten*, in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, C. Lenk, G. Duttge und H. Fangerau, Hrsg. 2014, Springer: Heidelberg. S. 353-358.
81. Lepping, P., T. Stanly und J. Turner, *Systematic review on the prevalence of lack of capacity in medical and psychiatric settings*. Clin Med (Lond), 2015. **15**(4): S. 337-343.
82. Götz, S.C., et al., *Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen: Kritische Bewertung der neuen gesetzlichen Regelung durch medizinische Ethikkommissionen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2020. **63**(4): S. 465-474.
83. Reimer, F., *6. Einwilligung durch eine Forschungsverfügung*. In: *Die Forschungsverfügung*. MedR Schriftenreihe Medizinrecht. 2017, Berlin, Heidelberg: Springer.
84. Gieselmann, A., et al., *Forschungsvorausverfügungen bei Demenz: Medizinethische Überlegungen zur Aufklärungspflicht*. Fortschr Neurol Psychiatr 2019.

85. Gong, M.N., et al., *Surrogate consent for research involving adults with impaired decision making: survey of Institutional Review Board practices*. Crit Care Med, 2010. **38**(11): S. 2146-2154.
86. Questback GmbH. *Online Befragungssoftware für Studenten und Hochschulen*. 2018 [aufgerufen am 06.11.2018]; Verfügbar unter: <https://www.unipark.com>.
87. Medizinische Fakultät der Universität zu Köln. *Mitglieder der Ethikkommission*. 2016 [aufgerufen am 12.10.2018]; Verfügbar unter: <https://medfak.uni-koeln.de/19689.html>.
88. Universität zu Lübeck. *Forschung-Kommissionen-Ethikkommission*. 2018 [aufgerufen am 06.11.2018]; verfügbar unter: <https://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission.html>.
89. Deutscher Bundestag, *Röntgenverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. April 2003 (BGBl. I S. 604), die zuletzt durch Artikel 6 der Verordnung vom 11. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2010) geändert worden ist*. 2003.
90. Deutscher Bundestag, *Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), die zuletzt durch nach Maßgabe des Artikel 10 durch Artikel 6 des Gesetzes vom 27. Januar 2017 (BGBl. I S. 114, 1222) geändert worden ist*. 2001.
91. Deutscher Bundestag, *Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S. 2169), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist*. 2007, Bundesgesetzblatt.
92. Doppelfeld, E. und J. Hasford, *Medizinische Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland: Entstehung und Einbindung in die medizinische Forschung*,. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2019.
93. Ärztekammer-Nordrhein, *Aktueller Jahresbericht der Ethikkommission – Ärztekammer Nordrhein*. 2015.

94. Deutscher Bundestag, *Drucksache 15/2849*,. 2004.
95. Lenkungsausschuss für Bioethik (CDBI), *Leitfaden für Mitglieder Medizinischer Ethikkommissionen*. 2010, Europarat.
96. Jongsma, K.R. und S. van de Vathorst, *Beyond competence: advance directives in dementia research*. *Monash Bioeth Rev*, 2015. **33**(2-3): S. 167-80.
97. Buller, T., *Advance consent, critical interests and dementia research*. *J Med Ethics*, 2015. **41**(8): S. 701-707.
98. Pierce, R., *A changing landscape for advance directives in dementia research*. *Soc Sci Med*, 2010. **70**(4): S. 623-630.
99. Andorno, R., et al., *Integrating Advance Research Directives into the European Legal Framework*. *Eur J Health Law*, 2016. **23**(2): S. 158-173.
100. Lingler, J.H., D. Rubin und J.A. Saxton, *Temporal stability of receptiveness to clinical research on Alzheimer disease*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010. **24 Suppl**: S. 30-34.
101. Marckmann, G. und S. Petri, *Beratung zur Patientenverfügung - Eine Studie zur Beratungspraxis ausgewählter Anbieter in der Region München*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**: S. 80-86.
102. Deutscher Hospiz- und PalliativVerband. *Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage zum Thema ‚Sterben in Deutschland-Wissen und Einstellungen zum Sterben‘*. 2012 [aufgerufen am 28.09.2020]; verfügbar unter:  
[https://www.dhpv.de/service\\_forschung\\_detail/items/bvoelkerungsbefragung-zum-thema-sterben-in-deutschland-wissen-und-einstellungen-zum-sterben-2012.html](https://www.dhpv.de/service_forschung_detail/items/bvoelkerungsbefragung-zum-thema-sterben-in-deutschland-wissen-und-einstellungen-zum-sterben-2012.html).
103. Schöffner, M., et al., *Patientenverfügung auf dem Prüfstand: Ärztliche Beratung ist unerlässlich*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. **137**(10): S. 487-490.
104. Helmchen, H., et al., *Dürfen Ärzte mit Demenzkranken forschen? Analyse des Problemfeldes*

- Forschungsbedarf und Einwilligungproblematik.* .  
1995, Stuttgart: Thieme Verlag.
105. Wojnar, J., *Die Welt der Demenzkranken. leben im Augenblick.* . 2007, Hannover: Vincentz Network.
  106. Bravo, G., et al., *Are Canadians providing advance directives about health care and research participation in the event of decisional incapacity?* Can J Psychiatry 2011. **56**.
  107. Bravo, G., et al., *Does promoting research advance planning in a general elderly population enhance completion of a research directive and proxies' predictive ability? a randomized controlled trial;* AJOB Empir Bioeth, 2016. **7**: S. 183-192.
  108. Stocking, C.B., et al., *Speaking of research advance directives: planning for future research participation.* Neurology, 2006. **66**(9): S. 1361-1366.
  109. Herault, E., G. Bravo und L. Trottier, *Advance Directive for Research: How Do They Compare with Surrogates' Predictions of Older Adults' Preferences?* IRB, 2018. **40**(5): S. 11-19.

# Anhang

## Originalfragebogen

### Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsene

### Eine Befragung der Deutschen Ethikkommissionen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zum Jahreswechsel 2016/17 wurde das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften verabschiedet, welches eine EU-Verordnung (Nr. 536/2014) in deutsches Recht umsetzt. Das neue Gesetz enthält auch Neuregelungen zur klinischen Arzneimittelforschung an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen (Art. 2 § 40b), welche für Forschungs-Ethikkommissionen von großer Bedeutung sind.

Durch die demographische Entwicklung steigt die Zahl erwachsener Bürger an, die als nicht mehr einwilligungsfähig gelten, was in Zukunft noch weiter zunehmen wird. Da gerade diese Menschen oftmals unter behandlungsbedürftigen Erkrankungen leiden, bedürfen sie einer effektiven, evidenzbasierten medizinischen Versorgung. Dafür ist es mitunter unerlässlich, direkt an dieser Patientengruppe Forschung zu betreiben. Zugleich bedürfen diese Menschen auch eines besonderen Schutzes, da sie ihre Selbstbestimmung nicht im selben Maß ausüben können wie Einwilligungsfähige.

Es gibt bisher kaum gesichertes Wissen darüber, wie oft welche Studien an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen durchgeführt werden und wie deutsche Ethikkommissionen damit umgehen, insbesondere mit Blick auf die ausschließlich gruppennützige Forschung. Ethische Kriterien wie "minimales Risiko" und "minimale Belastung" werden kontrovers betrachtet. Ebenfalls ist unklar, wie die neuen gesetzlichen Vorgaben (u.a. die Probandenverfügung/Forschungsverfügung) von Ethikkommissionen eingeschätzt werden.

Diese Fragen möchten wir mittels einer Befragung aller medizinischen Ethikkommissionen in Deutschland beantworten. Die Befragung richtet sich an

die Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführer und Juristen der Ethikkommissionen.

Die Erhebung erfolgt komplett anonym, so dass weder die teilnehmende Person noch die Ethikkommission, in der sie Mitglied ist, identifizierbar ist. Der Fragebogen ist kurz gehalten, so dass Sie ihn in ca. 20 Minuten gut ausfüllen können.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie sich die Zeit nehmen und dazu beitragen würden, das Wissen über die Forschung an dieser Bevölkerungsgruppe zu erweitern. Das Projekt ist Teil der medizinischen Promotion von Frau Götz an der LMU München.

Mit freundlichen Grüßen, die Studienleiter

Prof. Dr. Dr. Ralf Jox

Prof. Dr. Georg Marckmann

LMU München

LMU München

*Aus technischen Gründen ist es leider nur möglich die Umfrage ein einziges Mal auszufüllen. Bitte beachten Sie dies, bevor Sie die Umfrage am Ende des Fragebogens abschicken.*

*Um die Umfrage zu starten, klicken sie bitte auf den "Weiter" Button.*

## **1. Verteilung der Anträge**

*Der erste Teil der Befragung richtet sich an den/die Geschäftsführer/in der Ethikkommission und ist nur von diesem/dieser auszufüllen.*

Bitte geben Sie die Häufigkeiten datengestützt oder hilfsweise geschätzt an.

**1.1 Wie groß ist gegenwärtig der Anteil an Anträgen, der sich auf eine Forschung an (vorübergehend oder dauerhaft) nicht-einwilligungsfähigen Volljährigen bezieht?**

- <10%
- 10-19%
- 20-29%
- 30-39%

40-49%

>50%

Nennen Sie, falls möglich, die Anzahl der pro Jahr eingehenden Anträge, die Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Volljährigen beinhaltet.

Freitext: \_\_\_\_\_ %

### **1.2 Welche Patientengruppen sind am Häufigsten betroffen?**

Wählen Sie die drei häufigsten in Anträgen erwähnten Patientengruppen aus.

- Patienten mit chronischen Bewusstseinsstörungen
- Demenzkranke
- Patienten mit anderen schweren psychischen Erkrankungen
- Schlaganfallpatienten
- Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen
- Patienten auf Intensivstation
- Patienten in notfallmedizinischer Behandlung

#### **1.3.1 Wie viel Prozent aller bei Ihrer Ethikkommission eingehenden Anträge betreffen AMG-Forschung (gem. Statistik oder Schätzung)?**

Freitext: \_\_\_\_\_ %

#### **1.3.2 Wie viel Prozent aller bei Ihrer Ethikkommission eingehenden Anträge betreffen MPG-Forschung (gem. Statistik oder Schätzung)?**

Freitext: \_\_\_\_\_ %

#### **1.3.3 Wie viel Prozent aller bei Ihrer Ethikkommission eingehenden Anträge betreffen nicht-AMG-nicht-MPG-Forschung (gem. Statistik oder Schätzung)?**

Freitext: \_\_\_\_\_ %



## 1.4 Innerhalb der Gruppe von AMG-Studien betreffen wie viel Prozent Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen? (gem. Statistik oder Schätzung)

Freitext: \_\_\_\_\_%

## 2. Fragen an die Ethikkommission zum Umgang mit Anträgen

*Diese Fragen richten sich an die Vorsitzenden und deren Stellvertreter, sowie die Geschäftsführung, den/die Jurist/in, den/die Ethiker/in und den/die Theologen/in.*

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen auf Grundlage Ihrer persönlichen ethischen Vorstellungen.

### 2.1 Beurteilung von Biomarker-Untersuchungen in klinischen Arzneimittelprüfungen

*Fallvignette:*

Bei einer klinischen Phase II-Prüfung eines neuen Arzneimittels zur Behandlung der Alzheimer-Demenz an nicht- einwilligungsfähigen Probanden ist ein zusätzlicher Studienteil vorgesehen, bei dem Biomarker zu dem Zweck bestimmt, werden mehr über den allgemeinen Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz heraus zu finden. Dem Studienteilnehmer ergibt sich aus der Biomarkerbestimmung kein direkter Nutzen. Zur Durchführung der Biomarkerbestimmung werden Blutproben benutzt, die ohnehin im Rahmen der therapeutischen Behandlung abgenommen werden.

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.

	Ja	Nein	Weiß nicht
<b>Für die zusätzliche Biomarkerbestimmung halte ich die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters für notwendig.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Da die Biomarkerbestimmung rein gruppennützig ist, halte ich nach Inkrafttreten des neuen Gesetzes eine Vorabereinwilligung durch eine Probandenverfügung für notwendig.




## 2.2 Umgang und Einschätzung der EK bezüglich der Einwilligung durch gesetzliche Vertreter:

### *Fallvignette:*

An einem nicht-einwilligungsfähigen Patienten mit Alzheimerdemenz soll eine gruppennützige Biomarkerbestimmung unter den Bedingungen von minimalem Risiko und minimaler Belastung stattfinden.

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.

	Ja	Nein	Weiß nicht
Eine Einwilligung des Vertreters ist ausreichend, um die Teilnahme des Patienten zu bewilligen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient und Vertreter müssen in die Teilnahme eingewilligt haben. Es ist im Besonderen auf nonverbale Äußerungen des Patienten zu achten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eine Einwilligung des Vertreters ist nicht notwendig unter den Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn eine Studie mehr als minimales Risiko und mehr als minimale Belastung für den Patienten darstellt, ist die Einwilligung eines Vertreters eine Möglichkeit eine Teilnahme des Patienten an einer Studie zu legitimieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 3. Unterscheidung der Forschungsvorhaben hinsichtlich ihres Nutzenpotentials.

*Diese Fragen richten sich an den Vorsitzenden/die Vorsitzende und deren StellvertreterInnen, sowie die GeschäftsführerInnen, JuristInnen, EthikerInnen und TheologInnen.*

Bei den folgenden Fragen soll es darum gehen die Forschungskategorien „eigennützig“, „ausschließlich gruppennützig\*“ und „rein fremdnützig“ (ohne Gruppennutzen) voneinander abzugrenzen.

Ordnen Sie folgende Beispiele den nebenstehenden Kategorien zu.

\* Unter gruppennütziger Forschung verstehen wir eine Forschung, die nur der Patientengruppe, zu der der Studienteilnehmer gehört einen Nutzen verspricht, nicht dem Studienteilnehmer selbst.

	Eigennützig	Ausschließlich gruppennützig	Rein fremdnützig	Weiß nicht
Entnahme von Proben bei schizophrenen Patienten zur Beforschung eines Biomarkers, der neue Erkenntnisse zum allgemeinen Krankheitsgeschehen der Schizophrenie verspricht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabe eines neuen herzunterstützenden Medikaments bei einem geriatrischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und Herzschwäche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilnahme an einer Beobachtungsstudie zur Untersuchung der ärztlichen Kommunikation bei Gesprächen mit Demenzkranken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bildgebungsstudie zur Kontrolle eines neuen OP-Verfahrens bei Prostatektomie, das Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren verspricht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluationsstudie eines Mobilisierungsplans bei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

geriatrischen Patienten nach Hüft-TEP mit dem Ziel einer schnelleren Rehabilitation.

#### **4. Zur Definition von minimalem Risiko und minimaler Belastung**

*Diese Fragen richten sich an den Vorsitzenden/die Vorsitzende und deren StellvertreterInnen, sowie die GeschäftsführerInnen, JuristInnen, EthikerInnen und TheologInnen.*

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit der näheren Definition dieser Begrifflichkeiten.

Minimales Risiko und minimale Belastung geben die Schwelle an, bis zu der laut der Deklaration von Helsinki und dem neuen Gesetz (4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften: Art.2, § 40b) an einem nicht-einwilligungsfähigen Volljährigen gruppennützige Forschung durchgeführt werden darf.

*Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen nach Ihrer persönlichen ethischen Grundeinstellung.*

##### **4.1 Zur Definition von minimalem Risiko**

Ordnen Sie die unterschiedlich risikobehafteten\* studienbedingten Maßnahmen den nebenstehenden Kategorien zu.

\*Risikoreich in Hinblick auf medizinische Risiken (sowohl physischer als auch psychischer Natur).

	<b>Eindeutig minimales Risiko</b>	<b>Eher minimales Risiko</b>	<b>Eher mehr als minimales Risiko</b>	<b>Eindeutig mehr als minimales Risiko</b>	<b>Weiß nicht</b>
<b>Nutzung von bereits zur klinischen Behandlung</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

und zur Erfüllung des Heilauftrags gewonnenen Untersuchungsergebnissen.

Nutzung von zu therapeutischen Zwecken entnommenen Blutproben und Biopsie-Material zu Forschungszwecken.

Ausfüllen eines Fragebogens zum Thema „Suizidalität“ durch den Patienten.

Abnahme eines 10ml-Blutröhrchens durch venöse Punktion zur Proteinanalyse.

Liquorpunktion zur Entnahme vom 2ml Liquor ausschließlich zu Forschungszwecken.

Durchführung einer Computertomografie des Thorax.

Gabe eines neuen Arzneimittels im Rahmen einer Phase-II-Studie.

Abnahme eines 10ml-Blutröhrchens durch venöse Punktion zur genetischen Analyse im Rahmen einer epidemiologischen Studie, bei der nach Prädispositionen für häufige Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus) gesucht wird.

Behandlung mit einem Medikament, das ein 3,5%iges Risiko für das Auftreten einer ernsthaften Blutung birgt.

## 4.2 Zur Definition von minimaler Belastung

### Fallvignette:

Es handelt sich bei dem Patienten um einen 72jährigen Patienten mit einem Zustand nach Schlaganfall und mit globaler Aphasie. Der Patient befindet sich durch seine Erkrankung im nicht-einwilligungsfähigen Zustand.

Ordnen Sie die nachfolgenden studienbedingten Maßnahmen mit unterschiedlichen Belastungsintensitäten am Patienten aus der Fallvignette den nebenstehenden Kategorien zu.

	Eindeutig minimale Belastung	Eher minimale Belastung	Eher mehr als minimale Belastung	Eindeutig mehr als minimale Belastung	Weiß nicht
Nutzung von bereits in der klinischen Behandlung und zur Erfüllung des Heilauftrags erhobenen Untersuchungsergebnissen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nutzung von aus therapeutischen Gründen entnommen Blutproben oder Biopsie-Material zur Forschung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abnahme eines 6ml-Blutröhrchens zu Forschungszwecken bei einer aus therapeutischen Gründen anstehenden venösen Blutentnahme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peripher-venöse Punktion und Entnahme eines 6ml-Blutröhrchens ausschließlich zu Forschungszwecken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilnehmende Beobachtung zur Patient-Angehörigen-Kommunikation.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durchführung einer neuropsychologischen Testung von 1h Dauer.

Durchführung eines kraniellen MRTs von 30min Dauer.

Liquorpunktion zur Entnahme von 2ml Liquor ausschließlich zu Forschungszwecken.

Gabe eines neuen Arzneimittels im Rahmen einer Phase-II-Studie.

## **5. Beurteilung der AMG Neufassung**

Hierbei geht es um das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, insbesondere um Art. 2 § 40b, das die EU-Verordnung (Nr. 536/2014) in deutsches Recht umsetzt.

Das Gesetz trat, mit Ausnahme einiger Artikel (unter anderem Art. 2) zum Jahreswechsel 2016/17 in Kraft.

Artikel 2 wird erst nach Funktionsfähigkeit des EU-Portals in Kraft treten.

*Diese Fragen richten sich an den Vorsitzenden/die Vorsitzende und deren StellvertreterInnen, sowie die GeschäftsführerInnen, JuristInnen, EthikerInnen und TheologInnen.*

### **5.1 Wie gut ist Ihnen das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften bekannt?**

Kreuzen Sie zutreffendes an:

- Gar nicht
- Ich habe von der Neufassung gehört, mich aber noch nicht näher damit auseinandergesetzt
- Ich habe die Berichterstattung darüber gelesen/gehört, aber das Gesetz selbst nicht

- Ich habe die Neufassung oberflächlich gelesen
- Ich habe die Neufassung genau gelesen bzw. mich eingehend informiert

## 5.2 Wie bewerten Sie die Neuregelung der AMG-Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen?

Hintergrund:

Die Neufassung des AMG bezüglich Art. 2 § 40b Absatz 4 enthält folgende Vorschrift zur klinischen Prüfung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen: Eine Klinische Prüfung an dieser Person, die ausschließlich einen Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe hat, zu der die betroffene Person gehört (gruppennützige klinische Prüfung), darf nur unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- Wenn eine schriftliche Vorabereinwilligung („Probandenverfügung“) die gruppennützige klinische Prüfung gestattet

und

- Wenn eine Einwilligung durch den Vertreter eingeholt wurde

und

- Wenn sich für den Probanden nur minimale Risiken und Belastungen ergeben.

Bewerten Sie die folgenden Aussagen zum Gesetz und der Probandenverfügung anhand der Nebenstehenden Kategorien

	<b>Ich stimme voll zu</b>	<b>Ich stimme eher zu</b>	<b>Ich stimme eher nicht zu</b>	<b>Ich stimme überhaupt nicht zu</b>
<b>Ich begrüße diese Regelung und finde sie gut.</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ich halte eine Probandenverfügung für realitätsfern, da keine aussagekräftige und ausreichende Aufklärung über ein zukünftiges Forschungsprojekt an</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



nicht-einwilligungsfähigen  
Erwachsenen möglich ist.

**Ich halte eine Probandenverfügung für  
überflüssig, sofern alle anderen  
Vorsichtsmaßnahmen wie minimales  
Risiko und minimale Belastung  
getroffen wurden.**

**Ich lehne eine Probandenverfügung  
ab, da ein Arzt in einem  
Aufklärungsgespräch zu einer  
Probandenverfügung nicht die  
erforderliche Detailliertheit leisten  
kann, da über ein zukünftiges  
Forschungsvorhaben aufgeklärt wird,  
das noch nicht konkretisiert ist.**

**Im Vergleich zu eine  
Patientenverfügung, bei der es auch  
um „end-of-life Fragen“ geht und für  
die kein ärztliches  
Aufklärungsgespräch nötig ist, halte  
ich die Bedingungen für eine  
Probandenverfügung übertrieben.**

**Bei einer Äußerung des Unwillens,  
seitens des Patienten, das  
Forschungsprojekt weiterzuführen  
ist das Forschungsprojekt  
abzubrechen. Dabei spielt es keine  
Rolle auf welche Art und Weise der  
Patient seinen Unwillen zum Ausdruck  
bringt. (verbal/nonverbal etc.).**

### 5.3 Besteht weiterer Regelungsbedarf?

Geben sie in nachfolgendem Feld Forschungsgebiete an, bei denen es weiterhin gesetzlichen Regelungsbedarf gibt bzw. die bisher nur durch Abkommen wie die Deklaration von Helsinki und Berufsrecht geregelt werden.

## **6. Angaben zur Person**

### **6.1 Welche Funktion haben Sie in Ihrer Ethikkommission?**

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an.

- Vorsitzender/Vorsitzende
- Stellvertretende/r Vorsitzende/r
- Geschäftsführer/in
- Jurist/in
- Ethiker/in, Theologe/Theologin
- Andere

### **6.2 Welchen beruflichen Hintergrund haben Sie?**

Bitte kreuzen Sie zutreffendes an.

Auch Mehrfachnennungen sind möglich.

- Arzt/Ärztin
- Jurist/in
- Ethiker/in
- Theologe/Theologin
- Andere

**6.3 Wie viele Jahre sind Sie schon Mitglied einer Ethikkommission?**

Freitext: \_\_\_\_\_Jahre

# Anschreiben des Arbeitskreises zum Fragebogen

## ARBEITSKREIS MEDIZINISCHER ETHIK-KOMMISSIONEN

IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND e. V.

- DER VORSTAND -

AK Med. Ethik-Kommissionen ° Scharnitzer Str. 7 ° 82166 Gräfelfing

An die Mitglieder des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

9. 2. 2018

Sehr geehrte Damen und Herren,  
liebe Mitglieder,

die Professoren Ralf Jox und Georg Marckmann des Instituts für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin der LMU haben vor einiger Zeit den Arbeitskreis gebeten ein Forschungsprojekt zur ‚ethischen Bewertung von Studien mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen durch Ethik-Kommissionen‘ zu unterstützen, u.a. indem wir den Versand des Fragebogen über unsere Geschäftsstelle vornehmen. Der Vorstand hat beschlossen, diesem Wunsch nachzukommen und einige Mitglieder des Vorstands haben auch detaillierte Vorschläge für den Fragebogen eingebracht. Dabei verbleibt die inhaltliche Verantwortung selbstverständlich bei den Initiatoren des Projekts. Sie finden den Fragebogen anbei.

Es ist mit den Verantwortlichen vereinbart worden, dass die Ergebnisse dieser Erhebung vor einer allfälligen Veröffentlichung auf der Mitgliederversammlung des Arbeitskreises vorgestellt und diskutiert werden. Da aussagekräftige Ergebnisse dieser Erhebung auch für die Mitglieder des Arbeitskreises von erheblichem Interesse sein dürften, bitten wir alle Geschäftsstellen, den beiliegenden Fragebogen zügig an den im Anschreiben genannten Personenkreis weiterzuleiten und um baldige Beantwortung zu bitten.

Die Befragung wird von der Doktorandin Frau cand. med. Sophie Götz organisiert. Etwaige Rückfragen zur Erhebung bitte ich direkt an Frau Götz zu richten (E-Mail: [sophie.charlotte.goetz@googlemail.com](mailto:sophie.charlotte.goetz@googlemail.com)).

Mit Dank im Voraus und besten Grüßen

gez. Prof.Dr. Joerg Hasford

**VORSITZENDER:**

Prof. Dr. med. Joerg Hasford  
Ethik-Kommission der  
Bayerischen Landesärztekammer  
Tel.: +49(0)89 / 4400 77480  
Fax: +49(0)89 / 4400 77482  
E-Mail: has@fbc.med.uni-muenchen.de

**STELLV. VORSITZENDER:**

Prof. Dr. med. Kurt Racké  
Ethik-Kommission der  
Universität Bonn  
Tel.: +49(0)228 / 287 51930 / 51281  
Fax: +49(0)228 / 287 51932  
E-Mail: racke.kurt@uni-bonn.de

**SCHRIFTFÜHRER:**

Prof. Dr. iur. Sebastian Graf von Kielmansegg

**SCHATZMEISTER:**

Dr. med. Guido Grass

**BEISITZER:**

Dr. phil. Angelika Hüppe  
Prof. Dr. med. Georg Schmidt  
Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz  
Prof. Dr. med. Ignaz Wessler  
Prof. Dr. med. Michael Zenz

**POSTANSCHRIFT:**

Scharnitzer Straße 7  
82166 Gräfelfing

**E-MAIL:**

med.ethik.komm@netcologne.de

**HOME PAGE:**

www.akek.de

**BANKKONTO:**

Postbank Frankfurt am Main  
IBAN DE73 5001 0060 0499 5316 01  
BIC PBNKDEFF

Eingetragen in das Vereinsregister beim  
Amtsgericht Berlin-Charlottenburg  
unter VR 31275B

## Liste aller Befragten Ethikkommissionen

<i>Bezeichnung</i>	<i>Ort</i>	<i>Bundesland</i>
<i>Ethikkommissionen der Landesärztekammern</i>		
EK bei der Landesärztekammer (LÄK) Baden-Württemberg	Stuttgart	Baden-Württemberg
EK der Bayrischen LÄK	München	Bayern
EK der LÄK Brandenburg	Cottbus	Brandenburg
EK der Ärztekammer (ÄK) Hamburg	Hamburg	Hamburg
EK der LÄK Hessen	Frankfurt am Main	Hessen
EK bei der ÄK Niedersachsen	Hannover	Niedersachsen
EK bei der ÄK Nordrhein	Düsseldorf	Nordrhein-Westfalen
EK bei der ÄK Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster *	Münster	Nordrhein-Westfalen
EK des LÄK Rheinland-Pfalz	Mainz	Rheinland-Pfalz
EK bei der ÄK des Saarlandes	Saarbrücken	Saarland
EK bei der Sächsischen LÄK	Dresden	Sachsen
EK bei der ÄK Sachsen-Anhalt	Halle (Saale)	Sachsen-Anhalt
EK bei der ÄK Schleswig-Holstein	Bad Segeberg	Schleswig-Holstein
EK bei der LÄK Thüringen	Jena-Maua	Thüringen
<i>Ethikkommissionen an Universitäten</i>		

EK der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Freiburg	Baden-Württemberg
EK der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	Baden-Württemberg
EK der Universität Ulm	Ulm	Baden-Württemberg
EK der Medizinischen Fakultät Heidelberg	Heidelberg	Baden-Württemberg
Medizinischen EK II	Mannheim	Baden-Württemberg
EK der Universität Regensburg	Regensburg	Bayern
EK der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München	München	Bayern
EK der Medizinischen Fakultät Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Erlangen	Bayern
EK der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München	München	Bayern
EK der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg	Würzburg	Bayern
EK der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Theodor Fontane	Neuruppin	Brandenburg
EK des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen	Gießen	Hessen
EK des Fachbereichs Medizin der Johann	Frankfurt am Main	Hessen

Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt		
Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg	Marburg	Hessen
EK der Medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin	Berlin	Land Berlin
EK an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock	Rostock	Mecklenburg-Vorpommern
EK an der Universitätsmedizin Greifswald	Greifswald	Mecklenburg-Vorpommern
EK an der Universitätsmedizin Göttingen	Göttingen	Niedersachsen
EK an der Medizinischen Hochschule Hannover	Hannover	Niedersachsen
Medizinische EK der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg	Oldenburg	Niedersachsen
EK an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrichs-Wilhelms-Universität Bonn	Bonn	Nordrhein-Westfalen
EK an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen	Aachen	Nordrhein-Westfalen
EK bei der ÄK Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster *	Münster	Nordrhein-Westfalen

EK an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Düsseldorf	Nordrhein-Westfalen
EK der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum – Sitz Bad Oeynhausen	Bad Oeynhausen	Nordrhein-Westfalen
EK der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen	Essen	Nordrhein-Westfalen
EK der Universität Witten-Herdecke	Witten	Nordrhein-Westfalen
EK der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum	Bochum	Nordrhein-Westfalen
EK der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln	Köln	Nordrhein-Westfalen
EK an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig	Leipzig	Sachsen
EK an der TU Dresden	Dresden	Sachsen
EK der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Halle (Saale)	Sachsen-Anhalt
EK der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.	Magdeburg	Sachsen-Anhalt
EK der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Kiel	Schleswig-Holstein



EK der Universität zu Lübeck	Lübeck	Schleswig-Holstein
EK der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der Medizinischen Fakultät	Jena	Thüringen
<i>EK der Länder</i>		
EK des Landes Berlin	Berlin	Berlin
EK des Landes Bremen	Bremen	Bremen
EK des Landes Sachsen-Anhalt	Dessau-Rosslau	Sachsen-Anhalt
*Die EK bei der ÄK Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster befindet sich sowohl unter Trägerschaft der ÄK als auch einer Universität und wird daher zweimal aufgeführt		
<p><i>Quelle: Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V.; <a href="https://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&amp;view=category&amp;layout=blog&amp;id=13&amp;Itemid=103&amp;lang=de">https://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&amp;view=category&amp;layout=blog&amp;id=13&amp;Itemid=103&amp;lang=de</a>; zuletzt aufgerufen am 14.10.2020</i></p>		

## Danksagungen

Ich danke allen, mit deren Unterstützung, Geduld und Hilfe ich diese Arbeit verwirklichen konnte.

Allen voran gilt mein Dank meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Ralf Jox für die geduldige, zuverlässige, freundliche, immer anregende und konstruktive Betreuung meiner Arbeit.

Herr Prof. Dr. Georg Marckmann hat als Co-Betreuer mit seinen Anregungen und seiner Mitwirkung maßgeblich dazu beigetragen, dass meine Arbeit in dieser Art realisierbar war. Auch ihm gilt mein herzlicher Dank.

Weiterhin gilt mein Dank dem Co-Autor unserer Veröffentlichung und Vorsitzenden des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., Herrn Prof. Dr. Joerg Hasford, der über den gesamten Zeitraum hinweg mit Rat und Tat unterstützenden zur Seite stand.

Ebenfalls dankend zu erwähnen sind der Vorstand des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. und dessen Geschäftsstelle für die Unterstützung der Befragung und Hilfestellung bei der Teilnehmerrekrutierung. Im Besonderen gilt hier mein Dank Frau Dr. Angelika Hüppe, welche bei Erstellung der Befragung beratend tätig war.

Auch gilt ein besonderer Dank den Ethikkommissionsmitgliedern der medizinischen Ethikkommission der LMU München, die unseren Fragebogen in einem Pilottest beantwortet und wichtige Anregungen zur Verbesserung gaben.

Mein spezieller Dank gilt allen Ethikkommissionsmitgliedern, welche an unserer Studie teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich mich noch bei allen Freunden, Bekannten, Familienmitgliedern und Kollegen, insbesondere Alexander Haap und Armin Pribbernow, für ihre Geduld, aufmunternden und motivierenden Worte sowie Korrekturen und Anmerkungen bedanken.

# Eidesstattliche Erklärung

## Eidesstattliche Versicherung

Götz, Sophie-Charlotte Caroline

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*„Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen: Ethische Aspekte und kritische Bewertung der neuen gesetzlichen Regelung durch medizinische Ethikkommissionen in Deutschland“*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Karlsruhe, 30.05.2022

Sophie-Charlotte Caroline Götz

## Publikationen

### **Vorträge**

- Vorstellung der Studienergebnisse auf der Mitgliederversammlung des Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. am 09.11.2018
- Vortrag im Rahmen der Verleihung des jährlichen Forschungspreises des Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. am 12.11.2020

### **Preise**

- Forschungspreis des Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. 2020

### **Publikation**

- Sophie-Charlotte Götz, Georg Marckmann, Joerg Hasford & Ralf J. Jox, *„Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen: Kritische Bewertung der neuen gesetzlichen Regelung durch medizinische Ethikkommissionen in Deutschland“*, veröffentlicht am 26.11.2019, in Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz, Springer Verlag