

Fragenkatalog der Enquete-Kommission "Ethik und Recht in der modernen Medizin" zum Thema
"Forschung an besonders verletzlichen Patienten- und Probandengruppen" am 18.04.2005

Antworten von Prof. Dr. Michael Obladen, Direktor der Klinik für Neonatologie,
Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Benjamin Franklin; www.charite.de/neonatalogie/

1. In welchen Bereichen wird in Ihrem Tätigkeitsfeld derzeit vor allem geforscht? An welchen Studien waren/ sind Sie beteiligt?

Obladen: Die Neonatologie behandelt anpassungsgestörte, frühgeborene, fehlgebildete oder sonst kranke Neugeborene (bis 28 Tage nach dem errechneten Termin). Ihre Forschung zielt auf Senkung der Säuglingssterblichkeit und der Häufigkeit und Schwere frühkindlicher Behinderung. Die meisten Arzneimittel-Studien an Neugeborenen sind Phase II oder III- Studien. Laborforschung wird einfacher genehmigt und finanziert als klinische Forschung, kann meist auch höherrangig publiziert werden. Ich bin seit 35 Jahren an verschiedenen Universitätskliniken mit in der Behandlung kranker Neugeborener tätig und habe an Medikamentenstudien der Phase II bis IV teilgenommen sowie an Ernährungsstudien und an Studien zur Einführung neuer Diagnosemethoden und Geräte. Schriftenverzeichnis liegt bei.

2. Kommen in Ihrem Bereich Studien mit Arzneimitteln und Medizinprodukten vor? Welche Studien werden durchgeführt, die keine Arzneimittel- und Medizinproduktprüfungen sind?

Obladen: Die von mir geleitete Klinik war in den letzten Jahren an folgenden Arzneimittelstudien beteiligt: Mehrere internationale Multizenterstudien zur Surfactant-Substitution (oberflächenaktive Substanz der Lunge zur Behandlung des Atemnotsyndroms beim Frühgeborenen); mehrere internationale Studien zur Erythropoietin-Prophylaxe (Blutbildungshormon zur Senkung des Transfusionsbedarfes beim Frühgeborenen); bizenrische Studie zur Verhinderung des Zinkmangels durch Anreicherung der Muttermilch; monozentrische Beobachtungsstudie mit Ibuprofen (zum Verschluss der Kurzschlussverbindung zwischen Körper- und Lungenschlagader beim Frühgeborenen); derzeit sind wir beteiligt an einer Unterkühlungsstudie von reifen Neugeborenen (zur Verminderung des Ausmaßes der Gehirnschädigung nach schwerer Geburtsasphyxie). Wichtige Medizinproduktprüfungen galten dem Einsatz neuentwickelter Beatmungsgeräte und Monitore (z.B. amplitudenintegriertes EEG). Studien, die weder Arzneimittel- noch Medizinproduktprüfungen sind, zielen auf bessere Diagnostik (z.B. IL-6 zur Früherkennung einer Infektion) oder sicherere Prognose (z.B. Protein S-100-Bestimmung als Indikator einer Gehirnschädigung nach Geburtsasphyxie). Ein weiterer wichtiger Forschungsbereich ist die Optimierung der Ernährung sehr untergewichtiger Frühgeborener bezüglich Wachstum, Knochen-Mineralisation und der Verhinderung später im Leben auftretender Krankheiten ("perinatale Programmierung"). Wir überlegen derzeit die Teilnahme an einer internationalen Studie zur frühen versus späten operativen Intervention nach blutungsbedingter Erweiterung der Gehirnkammern.

3. Wo sehen Sie für die Zukunft besonderen Forschungsbedarf?

Obladen: Im Bereich der Notfallversorgung (z.B. beste Wiederbelebungstechnik bei der Geburt), der optimalen Sauerstoffversorgung von Frühgeborenen, der Verhinderung von Gehirnschäden bei Frühgeborenen und im Bereich tradierter Pflorgetechniken (Stichwort "sanfte" Pflege). Um Studien zur Verminderung der Gehirnschädigung durchführen zu können, müssen auch Messinstrumente (Untersuchungsverfahren) entwickelt werden, die es erlauben, Gehirnschädigungen frühzeitiger und zuverlässiger zu erkennen als heute möglich. Der Zulassungsforschung für off-label-Medikamente messe ich demgegenüber eine untergeordnete Bedeutung zu.

4. Wie groß ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln bzw. Medizinprodukten in Ihrem Bereich? Welche Konsequenzen hat dies?

Obladen: In der Neonatologie in Deutschland wie in den meisten anderen Ländern erhalten bis zu 93% der kranken Neugeborenen wenigstens ein nicht zugelassenes Medikament (Conroy 1999). Mehr als 70% der bei Neugeborenen verwendeten Medikamente sind für diese nicht zugelassen. Allerdings sind die meisten der bei kranken Neugeborenen verwendeten Arzneimittel für diese Indikation wissenschaftlich untersucht und im Sinne der evidence-based medicine wirksam und sicher. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind publiziert und allgemein zugänglich, z.B. in der Cochrane Collaboration. Es wäre unterlassene Hilfeleistung, dem Kind eine Behandlung vorzuenthalten, die (erwiesen) wirksam ist, nur weil man sie (z.B. in Deutschland oder in der EU) nicht zugelassen hat. Die Eltern sind verunsichert, wenn sie den Unterschied von "nicht geprüft" (= ungewisse Wirkung) und "nicht zugelassen (in Deutschland)" nicht verstehen. Die Gespräche über dieses Thema sind mühevoll. Alle Eltern unterschreiben bei uns nach der Aufnahme eine diesbezügliche Aufklärung.

5. Mit welchen besonders verletzlichen Patienten- und Probandengruppen haben Sie es in ihrem Tätigkeitsfeld zu tun? (Minderjährige und andere nicht einwilligungsfähige Patienten, Patienten in lebensbedrohlichen Notlagen, Patienten in besonderen Belastungssituationen, Patienten in einem besonderen Abhängigkeitsverhältnis [psychiatrische Patienten, Heimbewohner etc.]

Obladen: Die Neonatologie behandelt ausnahmslos Neugeborene, das heißt Kinder vom Moment der Geburt bis zum 28. Tag nach dem errechneten Termin. Neugeborene sind oft sehr schwer krank und benötigen vom Moment der Geburt an Intensivbehandlung. Ihre Behandlung bedarf stets der Einwilligung durch die Eltern (Sorgeberechtigte, proxy consent). Durch die große Angst, die die meisten Eltern bei Erkrankung des Neugeborenen empfinden, benötigt das Aufklärungsgespräch mehr Einfühlungsvermögen und Zeit als beim Erwachsenen. Ein nicht seltenes Problem besteht, wenn die Mutter alleinerziehend ist, sich aber in der psychisch und physisch belasteten Situation einer komplizierten Geburt (z.B. bei Kaiserschnitt, Narkose, mütterlicher Komplikation, Wochenbett-psychose) selbst in einem Zustand eingeschränkter Geschäftsfähigkeit befindet. Das kurz nach der Geburt erzielbare Verständnis der Eltern hat sich als limitiert erwiesen (Mason 2000; Ballard 2004). Auch in Deutschland hat bei neonatologischer Forschung das informed consent-Verfahren für die Eltern einen geringeren Stellenwert als für die Ärzte (Dahl 2002). Das Kriterium des besten Interesses des Neugeborenen - was ein vernünftiger Mensch in einer solchen Situation wollen würde - kann insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen nur schwer angewendet werden, da die Gesellschaft insgesamt diesen Kindern gegenüber ambivalent eingestellt ist und viele Menschen ihnen einen verminderten Anspruch auf Leben zubilligen.

6. Gibt es Konflikte zwischen Forschungsinteressen und dem Schutz besonders verletzlicher Patienten- und Probandengruppen in Ihrem Tätigkeitsfeld? Wenn ja, welche und wie wird damit umgegangen?

Obladen: Das Dilemma ist immanent: Eltern und Ärzte haben eine Beschützerfunktion für das Kind, wollen jede zusätzliche Belastung vermeiden, nicht mehr am Kind machen, als für den Heilungsprozess unbedingt nötig (Prinzip des "minimal handling"). Dies verbietet Forschung mit invasiven Methoden. Viele Fragestellungen (insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen) können nicht untersucht werden, weil die Kinder zu verletzlich, zu unreif oder zu krank sind und weil ein wichtiges Behandlungsprinzip das "minimal handling" ist. Letzteres ist jedoch schlecht definiert. Besonders problematisch und defizitär ist der gesamte Notfallbereich, in dem man beim Neugeborenen (analog zu AMG §41, Abs.1, Satz 4) nur mit einer "aufgeschobenen" Elterneinwilligung ("presumed consent" im Sinne § B26 der Deklaration von Helsinki, Manning 2000) überhaupt Studien durchführen könnte. Dies erlaubt aber §41 (2) nicht. Ein weiterer Problembereich sind Studien, die Blutentnahmen voraussetzen. Normalerweise kann man sie bei fremd- oder gemeinnützigen Studien nur schwer vertreten. Meist werden daher solche Fragestellungen in Deutschland überhaupt nicht bearbeitet. Auch in anderen Ländern ist ihre Bearbeitung schwierig.

7. Wie sehen Forschungsfragen und Studiendesigns mit besonders verletzlichen Patienten- und Probandengruppen in Ihrem Tätigkeitsfeld konkret aus? Welche Vorteile, welche Risiken und Belastungen sind damit für die Versuchspersonen in der Verum- und in der Kontrollgruppe verbunden? Unter welchen Umständen werden Placebos verwendet? Wie bewerten Sie Risiko und Belastungen einer Arzneimittelgabe an Studienteilnehmer, die selbst nicht „direkt“ von dieser profitieren können? (Z. B. ist der direkte Nutzen für einen Teilnehmer nicht gegeben, wenn er das Prüf- oder Standardarzneimittel über einen zu kurzen Zeitraum oder in zu geringer Dosierung verabreicht bekommt.)

Obladen: Ein gesundes Neugeborenes kann meiner Ansicht nach niemals ein Proband sein, denn bei ihm sind keine Interventionen nötig. Ein krankes Neugeborenes kann unter bestimmten Bedingungen in eine gruppennützige Behandlungsstudie eingeschlossen werden, wenn ohnehin Interventionen gemacht werden müssen. Bei randomisierter Studie kann auch beim Neugeborenen eine Placebogabe notwendig werden. In manchen Fällen kann man sie durch eine "sham-procedure" umgehen, ohne jedoch den Doppelblindcharakter der Studie zu gefährden (Maier 1994). Vorteile, Chancen, Nachteile und Risiken für den einzelnen Patienten wechseln von Studie zu Studie stark. Ob Chancen und Risiken in einem akzeptablen Verhältnis zueinander stehen, muss die unabhängige Ethikkommission entscheiden. Beispiel für Untersuchungen, die nicht zu rechtfertigen sind, wenn sie keinen Nutzen für das Kind bringen, ist die Entnahme von Gewebeproben oder die Bildgebung durch Röntgenstrahlen. Warum kapilläre, nicht aber venöse Blutentnahme eine minimale Belastung sein soll, habe ich nicht verstanden. Pharmako-kinetische Studien sind gerade bei Neugeborenen unverzichtbar, da sich die Halbwertszeit und eventuell toxische Spiegel von Medikamenten bei der unreifen und variablen Stoffwechsellistung des Neugeborenen nicht vorhersagen und sich keinesfalls aus Erwachsenenendaten extrapolieren lassen.

8. Welche methodische Alternativen zum Goldstandard der evidenzbasierten Medizin gibt es für Ihren Forschungsbereich und wie schätzen Sie diese ein?

Obladen: Es gibt keine ernstzunehmende Alternative. Gerade bei Neugeborenen wurde viele Jahrhunderte lang unkontrolliert herumprobiert, was den Terminus "Ammenmärchen" generiert hat. Unkontrollierte Beobachtungsstudien, Expertenmeinungen oder Konsensusstatements haben ein beträchtliches Irrtumspotential. Gerade bei Neugeborenen hat unkontrollierter Einsatz neuer Verfahren grosse Katastrophen ausgelöst (Sauerstoff-Retinopathie, Sulfoxazol-Kernikterus, Contergan-Dysmelie usw.). Der Fortschritt in der Neonatologie in den letzten Jahrzehnten wäre ohne den Goldstandard prospektiver, randomisierter, multizentrischer Studien nicht möglich gewesen. Kürzlich wurde eine grössere Katastrophe verhindert, als sich Dexamethason (hocheffektiv zur Entwöhnung vom Beatmungsgerät) als Auslöser schwerer Hirnschädigung erwies (Barrington 2001, Yeh 2004). Wäre die Einführung von Dexamethason unkontrolliert erfolgt, so hätten Tausende von Neugeborenen eine Hirnschädigung erlitten. Auch Metaanalysen (z.B. Cochrane Collaboration) sind nur möglich, weil es randomisierte Studien gibt.

9. Mit welchen besonderen Problemkonstellationen/ Herausforderungen ist die Forschung in Ihrem Tätigkeitsfeld konfrontiert? (Größe der Patientengruppe/ Verletzlichkeit der Patientengruppe/ Finanzierung/ gesetzliche Regelung/Arbeitsbelastung etc.)

Obladen: Die grossen Forschungs-Förderungsorganisationen (DFG, BMBF) konzentrieren sich auf die Grundlagenforschung. Die Industrie investiert, wo sie eine Erlösmöglichkeit vermutet. Für den kleinen Markt der kranken Neugeborenen rentiert sich das meist nicht. Klinische Fragen ohne ökonomische Relevanz für eine Firma werden deshalb kaum bearbeitet. Nicht-firmenfinanzierte Forschungen sind jedoch durch die GCP-Regeln (EU-Richtlinie 5/2004, Abgrenzung von Sponsor, Prüfarzt, Hersteller, Förderer) an Neugeborenen praktisch nicht mehr durchzuführen. Es ist auch nicht mehr möglich, dass etwa eine Firma eine Prüfsubstanz abgibt (z.B. ein bereits zugelassenes Medikament, welches in verblindete Ampullen zu verpacken ist), ohne gleichzeitig die Haftung als Sponsor zu übernehmen. Dies hat im Bereich der Neonatologie mehrere sinnvolle Studien verhindert. Darüber hinaus gibt es seit zwei Jahren eine entmutigende Debatte darüber, ob Klinikärzte sich strafbar machen, wenn sie mit der Industrie kooperieren bzw. Industrie-Drittmittel einwerben (Tag 2003, Rieser 2004). Hinzu kommt, dass die neonatologischen Abteilungen in Deutschland kleiner sind als in anderen Ländern mit entwickeltem

Gesundheitswesen. Dadurch wird der organisatorische (und finanzielle) Aufwand für eine klinische Studie überproportional hoch (viele Prüfzentren, teures Monitoring). Oft werden Studien (aus verschiedenen Gründen) mit einer zu kleinen Fallzahl durchgeführt ("underpowered"); dann kann der gefundene Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant sein, selbst wenn er relevant ist.

10. Welche wichtige Forschungsvorhaben können derzeit aufgrund von Schutzstandards oder aus anderen Gründen nicht verfolgt werden? Gibt es alternative Wege, die gewünschten Erkenntnisse zu erlangen?

Obladen: Der gesamte Bereich der Notfallversorgung (z.B. Reanimation mit Maske und Beutel, mit Sauerstoff oder Luft, kreislaufwirksame Medikamente oder Volumenzufuhr) bleibt seit langem unbearbeitet. Außerdem praktisch alle Fragen, an denen die Industrie kein Interesse hat. Erleichterungswege wären Orphan-Drug status, verlängerter Patentschutz und "putative", nachgeholte Einwilligung analog zu AMG § 41, Satz 1, Absatz 4. Defizite der klinischen Forschung an Neugeborenen müssten analysiert und durch gezielte Forschungsförderung behoben werden. Grosse Multicenterstudien sind durch die GCP-Richtlinien sehr teuer geworden und - jedenfalls in Deutschland - an Neugeborenen nicht mehr durchzuführen.

11. Können Sie Beispiele für eigen- und fremd- bzw. gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten/Probanden in ihrem Tätigkeitsfeld nennen?

Obladen: Einige typische Neugeborenen-Studien sind bei Frage 2 aufgelistet.

12. In welchem Umfang werden in Ihrem Forschungsbereich so genannte Me-Too-Produkte in Studien geprüft?

Obladen: Generika spielen in der Neonatologie keine Rolle, da es ohnehin wenige zugelassene Medikamente gibt und die Industrie kaum an weiteren Zulassungen interessiert ist.

13. Wie werden die Risiken und Belastungen der Studienteilnehmer bewertet? Wie werden der Belastungsgrad und die Risikoschwelle während des Studienverlaufs überprüft? Welche Professionen sind beteiligt? Wird der Minderjährige/ der nichteinwilligungsfähige Erwachsene auch während des Studienverlaufs daraufhin beobachtet/ befragt, wie er die Belastungen selbst erlebt?

Obladen: Siehe Antwort auf Frage 7. Befragung von Neugeborenen entfällt.

14. Wie hoch ist in der Regel der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die die Teilnahme im Verlauf beenden bzw. beenden müssen? Wie werden die Gründe dafür dokumentiert?

Obladen: Studienabbrecher variieren nach Studienprotokoll, sind meist unter 15%. Im Protokoll ist stets ein Formblatt für Gründe des Studienabbruches. Es sind häufiger medizinische Gründe (z.B. Tod des Neugeborenen) als Zurückziehen der Einwilligung durch die Eltern (Sorgeberechtigte).

15. Welche Erfahrungen haben Sie mit Ethikkommissionen gemacht?

Obladen: Sehr unterschiedliche, denn die Ethik-Kommissionen unterscheiden sich in Stil und Methode, Herangehensweise und Atmosphäre sehr stark. Meist ist die Ethik-Kommission hilfreich, oft kann sie eine geplante Studie verbessern. Die Antragstellung ist schwierig und zeitraubend, die Vorgaben ändern sich ständig. Problematisch und für jüngere Wissenschaftler entmutigend ist eine Ethik-Kommission, in der Emotionen, Gruppendynamik oder Abhängigkeiten vorherrschen. Die Ethik-Kommission muss aufpassen, dass ethische Erwägungen gegenüber juristischen und ökonomischen nicht zu kurz kommen. Ich verstehe nicht, warum bei Multizenterstudien die Ethik-Kommissionen jedes Zentrums gesondert zustimmen müssen und finde es peinlich, wenn sie zu unterschiedlichen Voten kommen.

16. Wie sieht die Aufklärung des gesetzlichen Vertreters aus? (Aufklärungsbogen?) Wie viel Zeit vergeht in der Regel bis zur Einwilligung des gesetzlichen Vertreters/ Genehmigung durch das Gericht? Welche Schwierigkeiten sind damit verbunden? Werden die betroffenen nichteinwilligungsfähigen Studienteilnehmer auch - soweit möglich - aufgeklärt und mit in den Entscheidungsprozess einbezogen?

Obladen: Die Aufklärung erfolgt zunächst immer in einem ausführlichen mündlichen Gespräch über Hintergrund, Ziel und Ablauf der Studie, die geplanten Untersuchungen und Interventionen und deren möglicher Nutzen bzw. Risiken. Dann wird eine schriftliche Aufklärung überreicht sowie ein Unterschriftenblatt für beide Eltern. In den letzten Jahren wurden die Aufklärungsbögen immer ausführlicher und ihre Sprache immer juristischer. Derzeit nimmt der Umgang mit den Datenschutzbestimmungen gemäß §40 (2a) 1-4 immer breiteren Raum ein. Ein nicht kleiner Teil der Eltern ist mit solchen Informationsblättern ähnlich überfordert wie mit Versicherungsverträgen. Merkwürdig finde ich auch, dass Antrag an die Ethikkommission und Elternaufklärung ähnlich kompliziert sind, ob die unter 2. genannte Intervention bei Hirnmassenblutung oder die Untersuchung von 1 ml Muttermilch geplant ist. Ich würde mir wünschen, dass die Information mehr auf das Verständnis der Eltern über das Wesen der geplanten Studie als auf die rechtliche Absicherung von Kliniken und Firmen zielen würde. Sie sollte in der Regel eine DIN-A-4 Seite nicht überschreiten. Bei Neugeborenen gibt man den Eltern (aus den unter Frage 11 dargestellten Gründen) meist 24 Stunden Bedenkzeit. Die Eltern sollen sich nicht gedrängt fühlen.

17. Wo sehen Sie Änderungsbedarf seitens des Gesetzgebers?

Obladen: Wenn der Gesetzgeber Neugeborene am wissenschaftlichen Fortschritt teilhaben lassen möchte, muss das AMG nach Geist und Buchstaben grundsätzlich geändert werden. Derzeit sieht es in der Forschung überwiegend eine Gefährdung des Kindes und versucht, das Kind vor den Risiken der Forschung zu bewahren. Wegen der relativ geringen Fallzahl kranken Neugeborener und der Notwendigkeit multizentrischer Studien halte ich eine Europäische Gesetzgebung für wünschenswert, die die unterschiedlichen Regelungen vereinheitlicht (Dalla-Vorgia 2001). Spezifischen und dringenden Änderungsbedarf sehe ich bei:

§ 40 (1): Die Anwendung der GCP-Regeln muss Ausnahmen zulassen für Studien, die nicht Industriegesponsort sind. Hier ist ihre Einhaltung (besonders Monitoring) nicht finanzierbar. Die Apotheke einer Universitätsklinik sollte bei akzeptablem Aufwand in die Lage versetzt werden, Studienmedikation auch für Multicenterstudien herzustellen bzw. verblindet abzufüllen.

§ 40 (2a), 1-4: Die Aufklärung zum Umgang mit den Daten ist umständlich proliferiert, wird von den Eltern in der Regel nicht verstanden und erschwert die Durchführung von Studien überproportional.

§ 40 (4), 1: Warum kann ein Arzneimittel nur untersucht werden, wenn es medizinisch indiziert ist? Oder dürfen die Deutschen nur Substanzen studieren, die in anderen Ländern schon ihre Wirksamkeit gezeigt haben? Die ethische Begründung für eine Studie ist doch geradezu, dass man nicht weiß, welches die bessere Option ist.

§ 41 (2): Hinzufügen einer Notfall-Indikation mit nachgeholter Einwilligung analog §41 (1) Satz 4.

18. Wie würden Sie eine gesetzliche Pflicht, Studien zu Prüfungsbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register zu registrieren bzw. eine Pflicht positive wie negative Studienergebnisse zu publizieren, bewerten? In welcher Weise gilt dies auch bzw. im Besonderen für Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten?

Obladen: Grundsätzlich positiv, wenn die Registrierung die derzeit laufenden Studien besser bekannt macht und ihre Durchführung sowie die Teilnahme daran erleichtert. Register könnten unwissentliche Doppeluntersuchungen und das selektive Publizieren positiver Studienergebnisse vermindern. Nationale Register sind dementsprechend sinnlos. Es stellt sich die Frage welche Register gelten sollen und wer für sie zahlt. Wenn die Registrierung als weiteres Genehmigungsverfahren zusätzliche Erschwernisse für die klinische Forschung aufbaut, halte ich sie für kontraproduktiv. Es gibt bereits mehrere Register (z.B. www.clinicaltrials.gov, www.studien.de) und einen Editoren-Konsens der führenden Fachzeitschriften, ab 13.09.2005 nur noch vorab registrierte Studien zu veröffentlichen (De Angelis 2004).

19. Unterrichten Sie die Studienteilnehmer von den Ergebnissen der Studie?

Obladen: Unsere laufenden und abgeschlossenen Studien können im Internet eingesehen werden (www.charite.de/neonatologie/), auf Wunsch senden wir den Eltern nach Publikation der Studie einen Sonderdruck.

Literatur:

Conroy S, McIntyre J: The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 115-22.

Mason SA, Allmark PJ: Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study. *The Lancet* 2000; 356: 2045-51

Ballard HO, Shook LA, Desaj NS, Anand KJS: Neonatal research and the validity of informed consent obtained in the perinatal period. *J Perinatology* 2004; 24: 409-415

Dahl M, Hoffmann J, Stylos M, Wiesemann C: Ethische Aspekte neonatologischer Forschung: Die Sicht von Eltern, Pflegenden und Ärzten. *Dt Ärzteblatt* 2002; 99: A2554

Manning DJ: Presumed consent in emergency neonatal research. *J Med Ethics* 2000; 26: 249-253

Maier R, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G, Verellen G, Semmerkrot BA, Grauel EL, Holland BM, Wardrop CAJ: The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very low birth weight infants. *New England J Med* 1994; 330: 1173-78

Barrington KJ: The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: A systematic review of RCT's. *BMC Pediatr* 2001;1:1.

Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *New Engl J Med* 2004; 350: 1304-13.

Tag B, Tröger J: Kooperation von Industrie und Medizin: Drittmittelinwerbung - strafbare Dienstpflicht? *Dt Ärzteblatt* 2003; 100: B2315-9.

Rieser S: Klare Dienstanweisungen sind im Interesse der Ärzte: Ob man sich als Arzt bei Forschungsk Kooperationen mit der Industrie strafbar macht, ist immer schwieriger zu erkennen. *Dt Ärzteblatt* 2004; 101: 631-2.

Dalla-Vorgia P, Mason S, Megone C, Allmark P, Bratlid D, Gill AB, Morrrough P, Plomer A, Reither-Theil S: Overview of European Legislation on Informed Consent for Neonatal Research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:F70-3.

De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Van der Meyden MB: Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *New Engl J Med* 2004; 351: 1250-1.