

Antworten auf offene Fragen
 der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Bundestages
 zur „**Forschung an Nichteinwilligungsfähigen**“
 für die öffentliche Anhörung am 22.9.2003
 von H. Helmchen

Vorbemerkungen:

- a) ich spreche von Forschung **mit** Nichteinwilligungsfähigen, um den personalen Charakter der Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Patienten in Forschungsvorhaben zu betonen. Denn unter ihnen gibt es viele, die sehr wohl Interessen und Wünsche äußern können, während der Terminus Forschung **an** Nichteinwilligungsfähigen diese Patienten gleichsam als Objekte instrumentalisiert.
- b) mehrfach ist von fremdnütziger Forschung im Gegensatz zu Heilversuchen die Rede. Man muß sich aber klar machen, dass jedes Forschungsvorhaben, auch eine Therapieprüfung mit potentiell individuellem Nutzen, auf überindividuellen Erkenntnisgewinn zielt und damit über das individuelle Interesse des einbezogenen Menschen hinausgeht, also zumindest **auch** fremdnützig ist. Insofern geht es immer nur um den Grad des Eigennutzens, der bei „Heilversuchen“ mit aktuell potentiell individuellem Nutzen am größten, bei Forschungsvorhaben mit zukünftig potentiell individuellem Nutzen geringer, bei Forschungsvorhaben mit potentiell individuellem Nutzen für (zunächst nur) die Gruppe, zu der der Patient durch Alter oder Krankheit gehört, fraglich und bei Forschungsvorhaben der Fallgruppe 4 (der Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer) nicht gegeben ist. Diese Unterscheidung wird auch durch die Frage 15 nahe gelegt, in der „gruppennützige und fremdnützige Forschung“ unterschieden und damit offenbar nur letztere als ausschließlich fremdnützig angesehen wird.
- c) „Heilversuch“ wird hier als Oberbegriff verstanden, der sowohl den individuellen Heilversuch als auch und vor allem Klinische Prüfungen umfaßt, wie sie in der Europäischen Richtlinie und im AMG genannt werden.

ad 1: Bedarf an Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten besteht

- a) bei Patienten, die infolge ihres altersabhängigen Entwicklungsstandes nicht einwilligungsfähig sind, also bei nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen, insbesondere bei jüngeren Kindern; so sind beispielsweise 50 – 80% der in der Kinderheilkunde eingesetzten Arzneimittel für dieses Alter nicht zugelassen, weil den Zulassungsbehörden keine für die Zulassung erforderlichen, mit moderner Methodik (Placebo-kontrolliert, randomisiert, doppelblind) durchgeführten Prüfunterlagen vorliegen. Siehe Ausführungen von --> Herrn Prof. Lenard.
- b) bei erwachsenen Patienten, die infolge einer Krankheit nicht einwilligungsfähig sind. Solche Krankheiten können primär körperlicher Art sein, so besonders, wenn sie der Intensivpflege oder –überwachung bedürftig sind, wie z.B. die akute Intoxikation, das akute Lungenversagen, oder bestimmte Formen von Schlaganfällen. Solche Krankheiten können ebenso auch vornehmlich psychischer Art sein wie z.B. schizophrene oder dementielle Erkrankungen.

ad 2: Alternativen, wie die Forschung mit Einwilligungsfähigen, reichen nicht aus, weil

- a) kindspezifische Krankheiten und entwicklungsabhängig kindspezifische Modifikationen von auch im Erwachsenenalter auftretenden Erkrankungen bei Erwachsenen nicht vorkommen; z.B. das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen bei unzureichender Lungenreifung oder bestimmte Leukämieformen. --> Prof. Lenard
- b) bestimmte wissenschaftliche Fragen zu Krankheitszuständen, z.B. nach Ursachen oder Behandelbarkeit krankheitsbedingter Nichteinwilligungsfähigkeit, oder zu Ver-

laufsstadien von Krankheiten, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken oder aufheben, nur mit diesen Patienten bearbeitet werden können, nicht aber in anderen Verlaufsabschnitten der Erkrankung, in denen die Patienten noch oder wieder einwilligungsfähig sind. Dies gilt besonders dann, wenn es für diese Erkrankungen keine (ausreichenden) Tiermodelle gibt. Beispiele sind Demenzerkrankungen jenseits der Frühphase oder akute schizophrene oder manische Erkrankungen oder auch manche schweren akuten körperlichen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Polytrauma, Vergiftungen.

- ad 3: Hierbei erforderliche Forschungseingriffe ebenso wie damit verbundene Beeinträchtigungen und Risiken sind hier nicht erschöpfend zu beantworten. Sie reichen von standardisierten Beobachtungen und bildgebenden (CT, MRT usw.) oder elektrographischen (EKG, EEG usw.) Untersuchungen über ein geringes Mehr an Körpermaterialien wie Blut oder Liquor oder Knochenmark, die im Rahmen der Standardversorgung des Patienten sowieso entnommen werden müssen, bis zu spezifisch forschungsbedingten Eingriffen. Sie können zu ausschließlich subjektiven Beeinträchtigungen ohne objektive Risiken führen, wie etwa nichtinvasive bildgebende Untersuchungen, oder auch zu objektiv minimalen oder geringen Risiken, die die bei einer Standardbehandlung möglichen Risiken nicht überschreiten. Sie können aber auch höhere Risiken wie etwa bei invasiven Eingriffen mit Kontrastmittelgabe enthalten. Bereits hier sei darauf hingewiesen, dass mehr als minimale Risiken bei Nichteinwilligungsfähigen nur bei Forschungsvorhaben mit potentiell individuellen Nutzen, in der Regel also im Rahmen von Therapieprüfungen, ethisch vertretbar sind und darüber hinaus das angemessene Verhältnis zwischen Versuchszweck und Versuchsrisiko absolute Grenzen zur Irreversibilität oder Tödlichkeit eines Risikos in keinem Fall überschreiten darf.
- ad 4: eine Gefahr, dass ausschließlich fremdnützige Forschungen als Heilversuche deklariert werden, sehe ich zur Zeit in Deutschland nicht. Wohl aber könnte, da es ein objektives, valides und praktikables Verfahren zur Feststellung der Einwilligungsfähigkeit nicht gibt, die Schwelle für die Annahme einer Nichteinwilligungsfähigkeit verschoben werden: nach oben, so dass die Einwilligung auch von fraglich oder nur eingeschränkt Einwilligungsfähigen als gültig angenommen wird; oder nach unten, so dass eine Nichteinwilligungsfähigkeit zu schnell angenommen wird mit der Folge der Bestellung eines Betreuers. Hier besteht Forschungsbedarf.
- ad 5: Zu allen medizinischen Forschungsvorhaben mit Menschen muss die Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission eingeholt werden. Bei hier so genannten fremdnützigen Forschungsvorhaben sollte die Ethikkommission ein positives Votum begründen (entsprechend den weitgehenden Regelungen des Artikels 6, Absatz (3), der Europäischen Richtlinie, während ich dazu im Referentenentwurf zur Novellierung des AMG nichts gefunden habe). Dabei kann es sich nur um die ethische Vertretbarkeit und rechtliche Zulässigkeit von gruppennütziger Forschung handeln, bei der ein Nutzen für die einbezogenen Patienten selbst zwar nicht zu erwarten ist, wohl aber für die Gruppe von Kranken mit der Krankheit der einbezogenen Patienten. Eine ausschließlich fremdnützige Forschung ohne Bezug zur Krankheit der einbezogenen Patienten ist unzulässig.
- ad 6: Darüber hinaus werden als Schutzmaßnahmen vorgeschlagen:
- a) Die Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer „Zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung“ (1997)(www.zentrale-ethikkommission.de) soll von der Ethikkommission berücksichtigt werden.

- b) Das Forschungsvorhaben soll methodisch so beschaffen sein, dass es eindeutige Antworten auf die gestellten Fragen erwarten läßt
- c) und publiziert werden kann, so dass eine Kontrolle durch die (wissenschaftliche) Öffentlichkeit gewährleistet ist.
- d) Die anstelle des nichteinwilligungsfähigen Patienten in dessen Teilnahme an einem Forschungsvorhaben ersatzweise einwilligende Person (Gesetzlicher Vertreter, Betreuer, Bevollmächtigter) und/oder Angehörige sollen nach Maßgabe der Praktikabilität auch zur Durchführung des Forschungsvorhabens Zugang haben.
- e) Wenn der Versicherungsschutz des Patienten gegen Forschungsrisiken noch nicht im Sinne einer Gefährdungshaftung geregelt ist, sollte dies geschehen (Die Formulierungen des § 40 (1), 8 und (5) im Referentenentwurf zur Novellierung des AMG dazu erscheinen nicht eindeutig). Denn die Verschuldenshaftung wird der Bereitschaft von Patienten, sich für Forschungsvorhaben zur Verfügung zu stellen, nicht gerecht.

ad 7: Die verfassungsrechtliche Beurteilung gruppenspezifischer Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen ist m. E. nicht einhellig. --> Prof. Höfling, Prof. Taupitz

ad 8: Werden die unter 5 und 6 genannten hochschwelligten Kautelen eingehalten, dann ist ein „Dammbruch“ nicht zu befürchten. Denn wenn sich bei diesem Verfahren in Einzelfällen Fehlentwicklungen zeigen sollten, kann die Gesellschaft und/oder der Gesetzgeber frühzeitig gegensteuern.

ad 9 – 15: Fragen zur Forschung mit Minderjährigen sollen primär vom Kinderarzt beantwortet werden --> Prof. Lenard

Stellung nehmen will ich nur zur Frage der Gruppennützigkeit, da sie auch für nicht-einwilligungsfähige Erwachsene von Bedeutung ist, speziell zur Frage 10, ob die gesetzliche Etablierung einer Gruppennützigkeit die Menschenwürde als Grundrecht des Individuums durch die Konstruktion einer kollektiven Identität bedroht. Diese Gefahr halte ich für gering, wenn man zum einen bedenkt, dass nach meiner Kenntnis auch unsere Verfassung bzw. ihre Interpretation durch das Bundesverfassungsgericht eine soziale Bindung des Individuums anerkennt, und es zum anderen möglich sein sollte, die hier gemeinte Gruppennützigkeit im Gesetz ausreichend spezifisch zu fassen, um Missbrauch auszuschließen. --> Prof. Taupitz

ad 16 – 20: Zu den Fragen zur Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen möchte ich vorab bemerken, dass dazu nicht nur Patienten mit den unter 16 - 21 aufgeführten Erkrankungen gehören, sondern auch Patienten, die – wie unter 1b und 2b aufgeführt – wegen schwerer und vornehmlich akuter Erkrankungen überwiegend auf Intensivstationen der Chirurgie, der Anästhesiologie und der Inneren Medizin behandelt werden. Dazu wären als Experten Ärzte aus diesen Disziplinen zu befragen. Ich äußere mich aus Gründen eigener Erfahrung nur zu den Fragen 17 und 19.

ad 17: Auch bei verstärkter und wünschenswerter Werbung für das Instrument der antizipierten Verfügung (Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht) könnte dies bei Demenzerkrankungen nicht ausreichen. In Fällen, in denen eine zureichende antizipierte Verfügung nicht vorliegt, müßte ein für den nichteinwilligungsfähigen Demenzkranken bestellter Betreuer ersatzweise in dessen Teilnahme an einem Forschungsvorhaben einwilligen. Dies ist jedoch vor allem bei Forschungsvorhaben mit nur gruppenspezifischem Nutzen rechtlich fragwürdig. Dafür ist eine rechtlich tragfähige Lösung erforderlich. 1995 schrieben Helmchen, Lauter et al: „Man kann die Lücke, die der Gesetzgeber des Betreuungsgesetzes im Bereich der Forschung mit Einwilligungsunfähigen gelassen

hat, als Anregung auffassen, bei der ohnehin fälligen Anpassung des AMG an das neue Betreuungsrecht über solche Abweichungen von den sonstigen Funktionen des Betreuers nachzudenken.“

Als darüber hinausgehende Schutzmaßnahmen werden die unter 6) genannten vorgeschlagen.

ad 19: Psychische, insbesondere sog. psychotische Krankheiten wie schizophrene, wahnhaft, manische und depressive Krankheiten können zur Nichteinwilligungsfähigkeit führen. Forschungsvorhaben, die auf Ursachen von mit Nichteinwilligungsfähigkeit verbundenen, vor allem schweren und chronifizierten Zuständen dieser Krankheiten zielen, gehören zur Kategorie der Forschung mit nur gruppenspezifischem Nutzen. Insoweit gelten auch hier die Ausführungen zu Punkt 17.

ad 21-27: Die Fragen zur Einwilligung- und Informationsgestaltung entsprechen insofern nicht mehr dem Obertitel der Anhörung zur „Forschung an Nichteinwilligungsfähigen“, als sie zumindest zum Teil auf Nichteinwilligungsfähige nicht zutreffen können.

Deshalb sei vorab nur festgehalten, dass auch nichteinwilligungsfähige Erwachsene ebenso wie Minderjährige nach Massgabe ihrer (noch) vorhandenen Verständnisfähigkeit aufgeklärt und ihre Willensbekundungen nach Massgabe ihrer Entscheidungsfähigkeit berücksichtigt werden sollen (entsprechend Artikel 5b der Europäischen Richtlinie). Denn wenn auch im konkreten Fall jeweils entschieden werden muß, ob ein Patient einwilligungsfähig ist oder nicht, so gibt es doch zwischen eindeutiger Einwilligungsfähigkeit und eindeutiger Nichteinwilligungsfähigkeit einen Bereich, in dem ein Patient zwar nicht über ausreichende, aber doch über partielle Kompetenzen verfügt. Hinzu kommt, dass die Einwilligungsfähigkeit je nach Krankheitszustand fluktuieren und je nach Art des Sachverhaltes vorhanden oder nicht vorhanden sein kann; so kann ein Patient für einen Sachverhalt einwilligungsfähig sein, für einen anderen Sachverhalt hingegen nicht. Um dies feststellen zu können (und den Patienten als Person ernst zu nehmen), muß der Arzt mit ihm sprechen. Die Reaktion auch des Nichteinwilligungsfähigen kann zwischen Zustimmung (assent) und Ablehnung liegen. Letztere soll (etwas über die engere Fassung des Artikels 5c der Europäischen Richtlinie hinausgehend) berücksichtigt und in der Regel zum Ausschluß des Patienten aus dem Forschungsvorhaben führen.

Vor diesem Hintergrund werden die Fragen 21 bis 27 primär für einwilligungsfähige Erwachsene beantwortet.

ad 21: Über Risiken und Belastungen muß in einer Weise und einem Umfang aufgeklärt werden, die dem Patienten eine angemessene Entscheidung ermöglichen. Als praktikabel und ausreichend hat sich eine schriftliche Aufklärung über alle typischen und mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit möglichen Risiken und Belastungen in Kombination mit einem nachfolgenden Aufklärungsgespräch erwiesen. Dabei zusätzlich besprochene Themen werden in der schriftlichen Aufklärung vermerkt. Dieses so gegebenenfalls erweiterte Aufklärungsblatt wird vom Patienten und vom Arzt unterzeichnet.

ad 22: Eine Voraussetzung für die Gültigkeit einer Einwilligung in ein Forschungsvorhaben ist, dass der Patient die Aufklärung verstanden haben muß. Kann er sie nicht verstehen, dann ist dies ein Indikator für eine diesbezüglich fehlende Einwilligungsfähigkeit. Deshalb muß der Arzt auch prüfen, ob der Patient die Informationen verstanden hat.

ad 23: Während der Durchführung eines Forschungsvorhabens auftretende oder bekannt werdende Risiken und Belastungen sollen dem Patienten in der Regel unmittelbar nach ih-

rem Auftreten mitgeteilt werden, zumal dann, wenn die Risiken nicht so gravierend sind, dass der Patient aus der Studie genommen oder die Studie insgesamt abgebrochen werden muß, denn das erfährt der Patient sowieso unmittelbar. Aber wenn der zuständige Arzt den Abbruch der Studie nicht für erforderlich hält, könnte der Patient dies für sich anders bewerten. In der Regel heißt dabei, dass für die Zeitnähe im Einzelfall die aktuelle Belastbarkeit, also das mögliche Risiko einer psychischen Dekompensation des Patienten, berücksichtigt werden muß. Auch über erst nach Abschluß eines Forschungsvorhabens bekanntgewordene oder auftretende Spätkomplikationen soll der Patient informiert werden.

ad 24: Probanden „im Bereich von Blind- und Doppelblind-Studien“, womit wohl hauptsächlich vergleichende Therapiestudien gemeint sind, müssen über die Tatsache der Blindanordnung, gegebenenfalls auch der Zufallszuteilung und der Placeboanwendung aufgeklärt werden. Sie können aber bei vergleichenden Studien nicht darüber informiert werden, welchem Studienarm (z.B. Scheinmedikament, Versuchsmedikament oder Standardmedikament) sie selbst zugeordnet werden, da dies die methodischen Voraussetzungen der Studie zerstören würde. Mit der Information über Doppelblindbedingungen soll der Patient auch über Sicherungs- und Schutzmaßnahmen für den Fall einer Komplikation aufgeklärt werden.

ad 25: siehe Antwort zu 21

ad 26: Die Einwilligung des Probanden erstreckt sich auf alles, über das er aufgeklärt wurde, das er verstanden und in das er eingewilligt hat, also gegebenenfalls auch auf die Weitergabe von Befunden oder Körpermaterialien zum Zwecke der Nutzung für andere Forschungsvorhaben. Zur Verwendung und hier insbesondere der Weitergabe von Körpermaterialien verweise ich auf die umfassende Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zur „(Weiter-)Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke der medizinischen Forschung“ (2003) (www.zentrale-ethikkommission.de). Grundsätzlich soll der Patient zu Nutzung und/oder Weitergabe seines rechtmäßig entnommenen Körpermaterials seine Einwilligung erteilen. Dabei schließt eine „eng gefaßte Einwilligung eine spätere Erweiterung aus, sofern für die Erweiterung nicht ein erneutes Einverständnis eingeholt wurde, während eine weit gefaßte (globale) Einwilligung dem Risiko der Unwirksamkeit ausgesetzt ist.“ Allerdings ist eine globale Einwilligung dann legitim, „wenn die Bitte um die Einwilligung unterschiedlich weit reichende Einwilligungsmöglichkeiten enthält, über die der Betroffene selbst entscheiden kann.“ Eine individuelle Einwilligung ist von Rechts wegen nicht erforderlich, wenn „die Abwägung zwischen Forschungsziel und persönlichen Belangen des Betroffenen oder Dritter ... ausnahmsweise zu dem Ergebnis“ führt, „dass eine Verletzung der Interessen des Betroffenen oder Dritten nicht gegeben ... ist“. Das kommt besonders in Betracht, wenn sämtliche in der Stellungnahme im Einzelnen genannten Voraussetzungen erfüllt sind.

ad 27: --> Prof. Taupitz

ad 28: Zu Veränderungserfordernissen der Arbeit von Ethikkommissionen sollte auch die Arbeitsgemeinschaft deutscher medizinischer Ethikkommissionen über ihren Vorsitzenden befragt werden. Nach meiner Kenntnis haben sich die offiziellen Ethikkommissionen der Ärztekammern und Medizinischen Fakultäten bewährt. Problematisch scheinen vor allem der ständig wachsende Arbeitsanfall und die Gewinnung der ehrenamtlich tätigen Mitglieder zu sein. Dazu im Einzelnen:

- „Zustimmungsbedürftig“ durch medizinische Ethikkommissionen sollte jede Forschung mit Menschen sein. Unter Forschung soll dabei jede nach wissenschaftlichen Kriterien geplante Beantwortung einer klar formulierten Frage verstanden werden.
- Umfang und Qualität der einzubringenden Unterlagen müssen so beschaffen sein, dass sie alle wesentlichen Aspekte des Forschungsvorhabens einschließlich seiner ethischen Bewertung durch den Antragsteller selbst abdecken und der Ethikkommission eine eindeutige Stellungnahme ermöglichen.
- Die Kompetenz der Ethikkommission soll ausreichen, um ein Forschungsvorhaben auf seine ethische Vertretbarkeit und rechtliche Zulässigkeit beurteilen zu können. Zur ethischen Vertretbarkeit gehört auch, dass das Forschungsvorhaben wissenschaftlich qualifiziert ist, d.h. nach Fragestellung, Methodik, Durchführungsplan und Praktikabilität ein eindeutiges Ergebnis erwarten läßt. Gegebenenfalls ist die Kompetenz der Ethikkommission von Fall zu Fall durch externe Experten spezifisch zu erweitern.

Die Voten der Ethikkommission sollten nicht wie in der jetzigen Regelung den Charakter einer „Zustimmung“ haben, da diese als offizielle Genehmigung mißverstanden werden könnte, die den individuellen Forscher von seiner Verpflichtung zu einer eigenen ethischen Beurteilung entlastet. Die frühere Regelung einer nur beratenden Funktion der Ethikkommission erschien mir richtiger, zumal ein negatives Votum der Ethikkommission ausreichende Wirkungen durch Sperrung von Forschungsgeldern erzielte, und Zuwiderhandlungen im Falle einer gerichtlichen Auseinandersetzung einer außerordentlich überzeugenden Begründung bedürft hätten. Voten sollten nicht nur bei Ablehnungen oder Einschränkungen begründet werden, sondern auch bei Zustimmung, zumindest in problematischen Fällen, so bei allen Forschungsvorhaben mit Nichteinwilligungsfähigen (entsprechend den weitgehenden Regelungen des Artikels 6, Absatz (3), der Europäischen Richtlinie).

Im Zusammenhang mit der Verbindlichkeit der Voten sollte die Frage der Haftung der Mitglieder der Ethikkommission eindeutig geregelt werden – wenn dies nicht schon geschehen ist.

- Transparenz ist als vertrauensbildende Maßnahme erwünscht, stößt aber wegen des berechtigten Wunsches von Forschern am Schutz ihres intellektuellen Eigentums oder aus (vor allem patentrechtlichen) Bedenken bei Firmen auf enge Grenzen. Auch dient die Sachlichkeit der bisher vertraulichen Verhandlungen der Ergebnisqualität. Deshalb sollten vor neuen Festlegungen zunächst Erfahrungen mit einer vorsichtigen Öffnung gesammelt und ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Beurteilung einzelner Forschungsvorhaben sollten hingegen öffentlich zugänglich sein, z.B. in zentralen Registern, in denen alle klinischen Studien registriert werden sollten.
- Das Berufungsverfahren der Mitglieder von Ethikkommissionen hängt von ihrer Zusammensetzung und ihrer Ansiedlung in der Struktur des Gesundheitswesens ab. Zur Zusammensetzung ist festzustellen, dass neben der medizinisch-wissenschaftlichen Kompetenz durch erfahrene Kliniker, klinische Pharmakologen und Biostatistiker juristische Kompetenz durch einen Juristen und ethische Kompetenz durch einen Philosophen oder Theologen vertreten sein müssen. Auch sollte patientennahe pflegerische Kompetenz durch ein Mitglied der Pflegeberufe vertreten sein. Die Kompetenz des medizinischen Laien, etwa im Hinblick auf die Verständlichkeit von Aufklärungstexten, könnte durch einen Vertreter der jeweiligen Gesundheitsverwaltung, erweitert werden. Letzterer könnte überdies ein Moment der öffentlichen Kontrolle darstellen. Die Mitglieder der Ethikkommissionen

sollten von den jeweiligen Gremien, deren Organ sie sind, gewählt werden, d.h. den Landesärztekammern oder den medizinischen Fakultäten.

ad 29: Grundsätzlich sollte die Arbeit der Ethikkommissionen vergleichbar und praktikabel sein. In welcher Gesetzesform dies am besten zu realisieren ist, können wohl am besten Juristen beantworten.

Prof. Dr. H. Helmchen
1. 9. 2003