



Forschung an Nichteinwilligungsfähigen

Prof. W. Eisenmenger



1891: Anordnung des Preuß. Innenminister:

Koch'sches Mittel gegen Tbc bei
Gefängnisinsassen nicht gegen deren Willen.
(Erstmals Patientenwillen beachtet + Schutz
einer vulnerablen Gruppe)



1900: Anweisung des Preuß. Kultusministeriums an Klinik - Vorsteher:

Versuche an Menschen nur unter Kontrolle
Klinikdirektor mit Zustimmung der
Versuchsperson nach sachgemäßer Aufklärung.
Ausschluss von Minderjährigen und nicht
vollkommen Geschäftsfähigen.

(Fall Neisser)



1931: Reichsrichtlinie des Reichsgesundheitsrates

- a) Definition neuartiger Heilbehandlung und wissenschaftlicher Versuch
- b) Abwägung von Nutzen und Risiko
- c) vorherige Prüfung im Tierversuch
- d) Einholung der Einwilligung nach zweckentsprechender Belehrung



1947: Nürnberger Kodex der US-Richter des Ärzteprozesses

10 Gebote für Versuche am Menschen, u. a.

Freiwillige Zustimmung nach umfangreicher
Aufklärung

Lieferung von Ergebnissen, die anderweitig nicht
zu erlangen sind

Nutzen - Risiko – Abwägung

Freiwilliger Rücktritt jederzeit



1964: Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki
9 x revidiert, zuletzt 2013 in Fortaleza
„Ethische Grundsätze für die medizinische
Forschung am Menschen,,

Wichtig:

Artikel 13: Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollten einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten.

Artikel 19: Alle vulnerablen Gruppen und Einzelpersonen sollten besonders bedachten Schutz erhalten.



Artikel 20:

Medizinische Forschung mit einer vulnerablen Gruppe ist nur gerechtfertigt, 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.



Artikel 28:

Bei einer potentiellen Versuchsperson, die nicht einwilligungsfähig ist, muss der Arzt die informierte Einwilligung des rechtlichen Vertreters einholen. Diese Personen dürfen nicht in eine wissenschaftliche Studie einbezogen werden, die ihnen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nützen wird, sofern nicht beabsichtigt wird, mit der Studie die Gesundheit der Gruppe zu fördern, der die potentielle Versuchsperson angehört, die Forschung nicht mit Personen durchgeführt werden kann, die eine Informierte Einwilligung geben können, und die Forschung nur minimale Risiken und minimale Belastungen birgt.



Artikel 29:

Ist eine potentielle Versuchsperson, die als nicht einwilligungsfähig eingestuft wird, fähig, Entscheidungen über die Teilnahme an der Forschung zuzustimmen, muss der Arzt neben der Einwilligung des rechtlichen Vertreters auch die Zustimmung der potentiellen Versuchsperson einholen. Eine Ablehnung der potentiellen Versuchsperson soll respektiert werden.



Artikel 30:

Forschung mit Personen, die körperlich oder geistig zu einer Einwilligung nicht fähig sind, beispielsweise mit bewusstlosen Patienten, darf nur dann erfolgen, wenn der körperliche oder geistige Zustand, der das Einholen der Informierten Einwilligung verhindert, ein erforderliches Merkmal für die beforschte Gruppe ist. Unter solchen Umständen muss der Arzt die Informierte Einwilligung des rechtlichen Vertreters einholen. Ist ein solcher Vertreter nicht verfügbar und kann die Forschung nicht aufgeschoben werden, kann die Studie ohne Informierte Einwilligung und unter der Voraussetzung durchgeführt werden, dass die besonderen Gründe für den Einschluss von Versuchspersonen, die aufgrund ihres Zustands nicht zu einer Informierten Einwilligung fähig sind, im Studienprotokoll festgehalten worden sind und die Studie von einer Forschungs-Ethikkommission zustimmend bewertet worden ist. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Forschung muss sobald wie möglich bei der Versuchsperson oder einem rechtlichen Vertreter eingeholt werden.



Deklaration von Helsinki

Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen möglich, wenn:

- 1) Zustimmung des gesetzlichen Vertreters
- 2) Gruppennützige Forschung
- 3) Minimale Risiken und Belastungen
- 4) Unmöglichkeit, Forschung an Einwilligungsfähigen durchzuführen



Gruppeneinteilung Nichteinwilligungsfähiger

- 1) Noch nicht einwilligungsfähig aufgrund des Lebensalters (Kinder und Jugendliche), egal ob gesund oder krank
- 2) Nie einwilligungsfähig gewesen und auch nicht werden (schwere geistige Behinderung)
- 3) Vorübergehend nicht einwilligungsfähig (Bewusstlos bzw. Intensivbehandlungspflichtig)
- 4) Einsichtsfähigkeit gehabt, aber verloren. (z. b. Demenz)



Forschungsziele

- 1) Mit aktuellem Nutzen für einen Kranken.
(eigennützig)
- 2) Mit potentielltem Nutzen für Versuchspersonen in der Zukunft.
- 3) Ohne aktuellen potentiellen Nutzen für Patienten, aber mit potentielltem Nutzen für Patienten mit gleicher Krankheit. (gruppennützig)
- 4) Ohne Nutzen für einzelnen Kranken oder Krankheitsgruppe. (fremdnützig)



Regelung im AMG

1. Gesunde Minderjährige
2. Kranke Kinder
3. Erwachsene Notfallpatienten
4. Erwachsene

Geschäftsfähigkeit ≠ Einwilligungsfähigkeit

< 7. Lebensjahr **➔** nicht geschäftsfähig
 nicht einwilligungsfähig

>14. Lebensjahr **➔** eingeschränkt geschäftsfähig
 meist einwilligungsfähig

>18. Lebensjahr **➔** voll geschäftsfähig
 voll einwilligungsfähig



Gesunde Minderjährige § 40, Abs 4 AMG

Gruppennützige Studien sind erlaubt unter folgenden Bedingungen:

- 1) Das Arzneimittel muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt und die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.
„Angezeigt“ = medizinisch indiziert.
- 2) Die klinische Prüfung an Erwachsenen oder andere Forschungsmethoden dürfen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen.



- 3) Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben. Sie muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen - soweit feststellbar. Der Minderjährige ist vor Beginn der klinischen Prüfung von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Arzt (Zahnarzt) über Prüfung, Risiken und Nutzen aufzuklären (soweit möglich).
Ablehnung der Teilnahme durch Minderjährige ist zu beachten. Falls einwilligungsfähig, so ist seine Einwilligung erforderlich. Beratungsgespräch ist ihm zu eröffnen.
- 4) Durchführung nur, wenn mit möglichst wenig Belastungen und Risiko verbunden. Belastungsgrad und Risikoschwelle sind zu definieren und ständig zu überprüfen.
- 5) Keine Vorteile außer angemessener Entschädigung



Kranke Minderjährige

Der § 41 Abs. 2 AMG erlaubt gruppennützige Studien an kranken Kindern, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind.

1. Die Anwendungen des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wieder herzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, oder
2. die klinische Prüfung muss für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein.
3. Die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein.
4. Die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der Betroffene leidet und
5. die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.



Minimales Risiko:

sehr geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigung der Gesundheit.

Minimale Belastung:

zu erwarten, dass die Unannehmlichkeiten allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sind.



AMG - Erwachsene

- 1) Forschung grundsätzlich nur an Einwilligungsfähigen

- 2) Ausnahme: Notfallsituation § 41,1, S.2
 ➔ Behandlung ohne Aufschub erforderlich
 ➔ Einwilligung baldmöglichst nachholen



Situation Deutschland für Arzneimittelstudien

Bundestag 2013:

Bei Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen und an Personen in Notfallsituationen ist ein direkter individueller Nutzen vorauszusetzen.

Bisher:

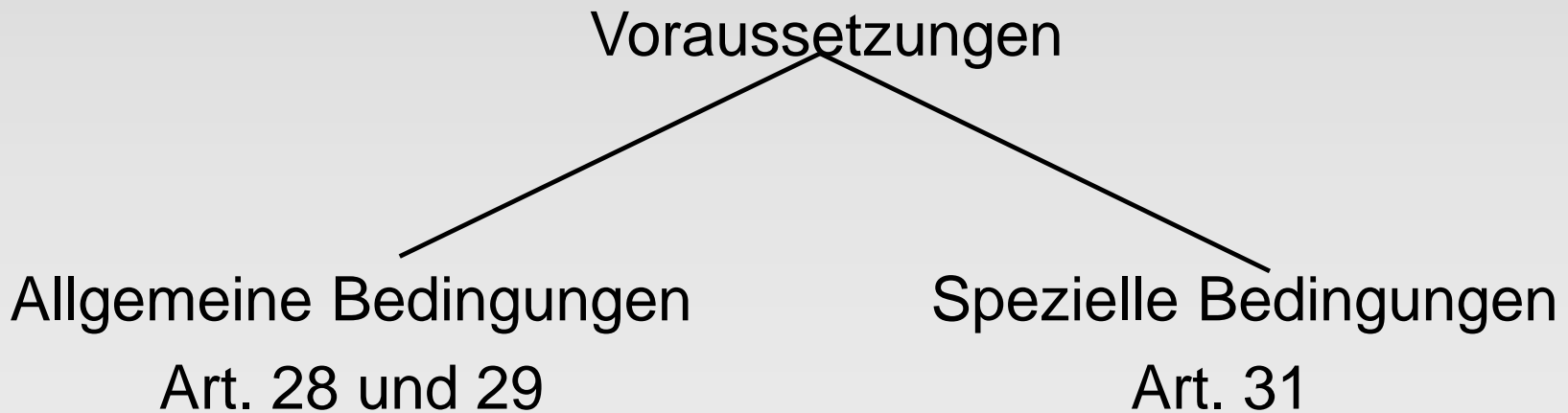
Gruppennützige Forschung an Nichteinwilligungsfähigen ist nicht erlaubt!



Situation EU für Arzneimittelstudien

EU – Verordnung 536/2014:

Auch ausschließlich gruppennützige Forschung an Nichteinwilligungsfähigen ist erlaubt.





Tab.1: Voraussetzungen der EU-Verordnung 536/2014 für klinische Arzneimittelprüfungen an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen

Allgemeine Bedingungen (Art. 28 und 29)	• Nutzen rechtfertigt Risiken und Nachteile
	• Wahrung von Persönlichkeitsrechten, u.a. Datenschutz, Privatsphäre
	• Möglichst wenig Risiken und Belastungen , stets überprüft
	• Qualifizierter Arzt für medizinische Versorgung des Teilnehmers
	• Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters
	• Keine unzulässige Beeinflussung in Richtung Prüfungsteilnahme
	• Recht auf jederzeitigen Widerruf der Einwilligung durch Vertreter

Kursiv hervorgehoben durch die Autoren sind die Extrabedingungen bei ausschließlich gruppennützigen Prüfungen.

Aus; Jox, R. J. et.al. (2017)



Tab.1: Voraussetzungen der EU-Verordnung 536/2014 für klinische Arzneimittelprüfungen an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen

Spezielle Bedingungen
(Art . 31)

- Prüfungsziel nicht mit Einwilligungsfähigen/auf andere Art zu erreichen
- Prüfung hängt direkt mit klinischem Zustand des Patienten zusammen
- Prüfungsteilnehmer in für ihn verständlicher Weise informiert
- Patient so weit wie möglich in Einwilligungsprozess einbezogen
- Ablehnung einer Prüfungsteilnahme durch Patient wird beachtet
- Wissenschaftlich fundierte Erwartung entweder (a) eines direkten Nutzens für den Patienten, der die Risiken und Belastungen überwiegt oder *b) eines Nutzens für die durch den Patienten repräsentierte Bevölkerungsgruppe , sofern die Prüfung direkt mit seinem klinischen Zustand zusammenhängt und die Risiken und Belastungen minimal sind*



Beschluss des Bundestages vom 11.11.2016

An Nichteinwilligungsfähigen ist ausschließlich gruppennützige Forschung unter folgenden zusätzlichen Bedingungen erlaubt:

- 1) Die betroffene Person muss im Zustand der Einwilligungsfähigkeit schriftlich festgelegt haben, dass sie in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende, gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt.
- 2) Zuvor muss die betroffene Person ärztlich aufgeklärt worden sein über das Wesen, die Ziele, den Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile klinischer Prüfungen.
- 3) Der Betreuer prüft, ob diese Festlegung auf die aktuelle Situation zutrifft.
- 4) Erklärt ein Nichteinwilligungsfähiger, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist der Wunsch zu respektieren.



Offene Fragen

Erfasst wird von der gesetzlichen Regelung jetzt nur die Arzneimittelforschung.
Was ist mit der nicht – medikamentösen Forschung an Nichteinwilligungsfähigen?
Beispiele: Molekulargenetische Ursachen von Erkrankungen. Marker für Krankheitsbeginn, Score.

Bei Suche nach „untergesetzlichen Regelungen (Richt- bzw. Leitlinien):
Deklaration von Helsinki: Erlaubt Forschung an Nichteinwilligungsfähigen unter folgenden Bedingungen:



Deklaration von Helsinki

Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen möglich, wenn:

- 1) Zustimmung des gesetzlichen Vertreters
- 2) Gruppennützige Forschung
- 3) Minimale Risiken und Belastungen
- 4) Unmöglichkeit, Forschung an Einwilligungsfähigen durchführen



Deklaration von Helsinki betrifft aber nur Ärzte.

Psychologen

Biologen

Zahnärzte





Gilt die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters?

Juristenmeinung:

§ 1901 BGB regelt, dass gesetzlicher Vertreter nur in Maßnahmen einwilligen kann, die dem Wohl des Patienten dienen.

Dem dient gruppennützige Forschung nicht!



Abweichende Juristenmeinung:

Gesetzlicher Vertreter kann einwilligen, wenn es bei gruppennütziger Forschung nur um minimale Risiken und Belastungen geht.

Möglicherweise hat Betroffener potentiellen Nutzen, wenn er evtl. an derselben Krankheit leidet.

Lösung: Ergänzung von § 1901 BGB



Absurdes Beispiel

AMG erlaubt gruppennützige Arzneimittelforschung an Minderjährigen, wenn gesetzlicher Vertreter zugestimmt hat. —————> Das gilt auch für geistig Behinderte.

Wenn Volljährigkeit erreicht —————> Keine Forschung mehr möglich, weil keine Forschungsverfügung nach ärztlicher Aufklärung abgegeben werden konnte.

Fazit: Geistig Behindertes Kind ist schlechter gestellt als der Volljährige!

Praktikabilität?

Wer erstellt heute schon „Forschungsverfügung“?

Welcher Arzt soll aufklären?

Wer trägt die Kosten?

Kann man Zukunft überhaupt übersehen?



Schwierigkeit der Abgrenzung von Einwilligungsfähigkeit und Nichteinwilligungsfähigkeit.

Beispiel: frühe Alzheimer - Demenz



Wie gebe ich Ablehnung kund?

Heben der Hand?



Was ist mit Maßnahmen, die keine Belastung
und kein Risiko beinhalten,
z. b. Untersuchung überschüssigen
Restblutes?

Besondere Fragestellung:

2 konkurrierende Grundrechte:

körperliche Unversehrtheit \longrightarrow Autonomie

vs.

Forschungsfreiheit



Christliche Kirchen

Warnung vor „drohender Verzweckung.

„Der Mensch darf nicht zum bloßen Objekt herabgestuft werden.“



Ethik – Kommission Berlin

„Die Einbeziehung von Kranken in Gruppen – oder fremdnützige Forschung ist missbrauchsanfällig und verstößt gegen grundlegende rechtsethische Standards.“



Prof. J. Taupitz, Mannheim

Ein Verbot gruppennütziger Forschung an Nichteinwilligungsfähigen beraubt einen Betroffenen seines Rechtes auf Teilnahme an der Forschung.



Bundesverfassungsgericht

Das Grundgesetz hat die Spannung:

Individuum vs. Gemeinschaft im Sinne der
Gemeinschaftsbezogenheit und – Gebundenheit entschieden.
Es enthält kein ausschließlich eigennützig ausgerichtetes
Menschenbild.



Lösungsmöglichkeit:

Eigenes Forschungsgesetz wie in der Schweiz oder Dänemark.



INSTITUT FÜR RECHTSMEDIZIN



**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit !**