

**Die neue gesetzliche Regelung der Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen kritisch bewertet: Ergebnisse einer Befragung medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland**

**The new legal regulation of pharmaceutical trials with adults who lack decision-making capacity critically evaluated: a survey of human research ethics committees in Germany**

Sophie-Charlotte Götz<sup>1</sup>, Georg Marckmann<sup>1</sup>, Joerg Hasford<sup>2</sup>, Ralf J. Jox<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, Lessingstraße 2, 80336 München, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninstr. 15, D-81377 München

<sup>3</sup> Einheit für Klinische Ethik, Universitätsklinikum Lausanne (CHUV) und Universität Lausanne, Avenue Pierre-Decker 5, CH-1011 Lausanne, Schweiz

<sup>4</sup> Institut für Medical Humanities, Universitätsklinikum Lausanne (CHUV) und Universität Lausanne, Avenue de Provence 82, CH-1007 Lausanne, Schweiz

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Dr. phil. Ralf J. Jox (ORCID 0000-0002-3040-4714)

Institut des humanités en médecine

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Avenue de Provence 82, CH-1007 Lausanne, Schweiz

Telefon: +41 79 556 6258

E-Mail: ralf.jox@chuv.ch

**Umfang:** 31.560 Zeichen (inkl. Leerzeichen, exkl. Literatur), 2 Tabellen, 4 Abbildungen

**Schlüsselwörter:** (1) Forschungsethik; (2) medizinische Ethikkommissionen; (3) gruppennützige Forschung; (4) Einwilligungsfähigkeit; (5) Arzneimittelgesetz

**Keywords:** (1) Research ethics; (2) research ethics committees; (3) research with a group benefit; (4) decision-making capacity; (5) law on pharmaceutical products

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** In Deutschland wurde 2016 das 4. Arzneimittelrechtsänderungsgesetz verabschiedet, welches auch die Arzneimittelforschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen regelt. Erstmals sollen an ihnen ausschließlich gruppennützige Arzneimittelprüfungen unter Einhaltung von Sicherheitsvorkehrungen möglich sein. Die ethische Rechtfertigung und Praktikabilität dieser Regelungen werden kontrovers diskutiert.

**Ziele:** (1) Erhebung der Ist-Standes gruppennütziger Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen aus der Perspektive medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland; (2) Ermittlung der Möglichkeiten und Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung des Gesetzes.

**Methoden:** Semiquantitative anonyme Fragebogenstudie unter 249 ausgewählten Mitgliedern aller 53 medizinischen Ethikkommissionen in Deutschland.

**Ergebnisse:** Es wurden 84 Fragebögen ausgewertet (Rücklauf 34%). Die Differenzierung von Forschungsvorhaben hinsichtlich ihrer Eigen-, Gruppen und Fremdnutzenchance wurde nicht einheitlich gesehen. Auch wurden die Kriterien minimales Risiko und minimale Belastung unterschiedlich interpretiert. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer hielt die künftig vorgesehene Probandenverfügung angesichts der anderen gesetzlichen Schutzmaßnahmen für nicht erforderlich. Außerdem wurde ihre Umsetzbarkeit aufgrund der hohen Anforderungen an das Aufklärungsgespräch und mangelnder Vorhersehbarkeit künftiger Forschung angezweifelt.

**Schlussfolgerungen.** Trotz der neuen gesetzlichen Regelung bestehen nach wie vor wesentliche ethische Unsicherheiten bei der gruppennützigen Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen. Ob dazu rechtliche Klarstellungen, ergänzende Regulierungen, eine Evaluation der Neuregelung oder gar eine AMG-Revision erforderlich sind, bleibt zu prüfen.

## **Abstract**

**Background.** In Germany, the drug law has been revised in 2016, containing new regulations on clinical drug trials with adults who lack decision-making capacity. For the first time, trials with a merely indirect benefit (for the same group of patients) will be possible if several safeguards are respected. The ethical justification and practicality of this regulation are controversially discussed.

**Objectives.** (1) Eliciting the current pertinent practice of research ethics committees in Germany regarding research with indirect benefit on adults without decision-making capacity; (2) exploring the possibilities and difficulties of implementing the new law.

**Methods.** Semiquantitative, anonymous questionnaire survey among 249 members of all 53 human research ethics committees in Germany.

**Results.** 84 questionnaires were analyzed (response rate 34%). The participants did not agree in assigning research examples to the categories of research with direct benefit for the subject, with a mere group benefit, and without any benefit. Moreover, the criteria of minimum risk and minimum burden were interpreted heterogeneously. More than half of the participants judged the newly introduced research advance directive to be unnecessary, given the legal safeguards in place. The applicability of these directives was doubted because of the strict requirements for anticipatory informed consent and the restricted predictability of future research.

**Conclusion.** In spite of the new legal regulation, significant ethical uncertainties remain concerning research with indirect benefit on adults without decision-making capacity. It remains an open question whether we need a better explanation of the law, additional legal regulation, practice evaluation, or a completely new law.

## Hintergrund

Eine zentrale Voraussetzung für die ethische Legitimation von Forschungsvorhaben am Menschen ist die freie und informierte Einwilligung des einwilligungsfähigen Studienteilnehmers [1]. Ist eine Person jedoch nicht einwilligungsfähig in Bezug auf die konkrete Entscheidung für oder gegen eine Studienteilnahme, so gelten besondere ethische und rechtliche Schutzpflichten [2].

Für diese Patientenpopulation lässt sich eine Forschung dann noch relativ unproblematisch rechtfertigen, wenn das Vorhaben ein direktes Nutzenpotenzial für den Forschungsteilnehmer hat, d.h. sofern es sich um sogenannte „*eigennützige Forschung*“ handelt und der Stellvertreter des Patienten gemäß dessen mutmaßlichem Willen in das Vorhaben einwilligt [3]. Unter diese Kategorie fallen die meisten klinischen Arzneimittelprüfungen, wobei das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) den Eigennutzen so formuliert: „Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“ (§41 Abs. 3 S. 1 AMG).

Ethisch problematischer sind Forschungsvorhaben, deren Nutzenpotenzial sich nicht auf den Studienteilnehmer bezieht, sondern ausschließlich auf eine zukünftige Patientengruppe, die bestimmte Merkmale mit dem Forschungsteilnehmer teilt (z.B. dieselbe Krankheit oder dieselbe Altersgruppe), sogenannte „*gruppennützige Forschung*“. Das AMG definiert eine solche klinische Prüfung bei Einwilligungsfähigen wie folgt: „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 S. 2 AMG). Gerechtigkeitsethisch lässt sich indes auch für Nicht-Einwilligungsfähige der Zugang zu Forschung und evidenzbasierter Gesundheitsversorgung begründen [4]. Ein Forschungsvorhaben, das weder eine Nutzenchance für den Studienteilnehmer noch für die Patientengruppe birgt, die bestimmte Merkmale mit dem Forschungsteilnehmer teilt, wird dementsprechend als „*fremdnützige Forschung*“ bezeichnet. Eine solche Forschung ist an Einwilligungsunfähigen nicht zulässig.

Es gibt kaum Daten zur Häufigkeit von Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen, insbesondere zu ausschließlich gruppennütziger Forschung. Allerdings gibt es Hinweise, dass der Bedarf in Zukunft steigen wird angesichts der hohen und zunehmenden Anzahl einwilligungsunfähiger Patienten in alternden Bevölkerungen [5]. Ein Beispiel dafür sind Demenzerkrankungen, deren Prävalenz in der deutschen Bevölkerung bis 2050 von 1,7 Millionen (Stand 2018) auf 3 Millionen Betroffene steigen dürfte [6].

Diese Patientengruppe hat einerseits ein Recht auf Fürsorge, Gleichbehandlung und Teilhabe an medizinischer Forschung und läuft doch andererseits stärker Gefahr, instrumentalisiert und geschädigt zu werden, da sie zu einer selbstbestimmten Entscheidung oft nicht gleichermaßen im Stande ist. Das Recht auf Gleichbehandlung und Teilhabe an medizinischer Forschung wird insbesondere in Artikel 13 der Deklaration von Helsinki hervorgehoben [1]. Auch ist nach Artikel 20 dieser Deklaration eine ausschließlich gruppennützige Forschung an vulnerablen Gruppen 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“ [7].

Die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates, äußert sich ebenfalls zustimmend zur ethischen Zulässigkeit gruppennütziger und nicht-therapeutischer Forschung an Einwilligungsunfähigen, unter Einhaltung bestimmter Schutzkriterien wie beispielsweise des minimalen Risikos und der minimalen Belastung [8]. Allerdings hat die Bundesrepublik Deutschland diese Konvention noch nicht unterzeichnet, da man Sorge hat, nationale Gesetze zur Forschung an Einwilligungsunfähigen, zu Embryonenforschung und Gentherapie könnten gelockert werden.

Abseits dieser ethischen Standards gab es bisher keine rechtlich bindenden Vorgaben für Erwachsene, bevor Ende 2016 in Deutschland das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMG-ÄndG) verabschiedet wurde, welches die Durchführung der Verordnung 536/2014 der

Europäischen Union (EU) in Deutschland regelt [9, 10]. Da das Inkrafttreten des 4. AMG-ÄndG in weiten Teilen von der Funktionsfähigkeit eines aufzubauenden EU-Portals und der dazugehörigen Datenbanken (mit deren Funktionalität ist nicht vor 2021 zu rechnen) abhängt, ist es zum Großteil noch nicht in Kraft.

Sowohl die EU-Verordnung (Art. 31, Abs.1) als auch das 4. AMG-ÄndG (Art.2, §40b AMG neue Fassung (nF)) sehen Neuerungen bezüglich der klinischen Prüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen vor.

Nach bisheriger Gesetzeslage sind lediglich potenziell eigennützige Arzneimittelprüfungen an dieser Patientenpopulation zulässig [11]. Nach Inkrafttreten der gesetzlichen Neuregelung sollen zukünftig auch ausschließlich gruppennützige Arzneimittelprüfungen an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen möglich sein. Bei Minderjährigen sind solche gruppennützigen Arzneimittelprüfungen interessanterweise bereits seit der 2004 verabschiedeten 12. AMG-Novelle zulässig.

Eine derartige Prüfung wird laut EU-Verordnung und 4. AMG-ÄndG zulässig, wenn sie eine Nutzenchance für die Gruppe (d.h. mit der gleichen Erkrankung) bietet, zu welcher der Studienteilnehmer gehört (§ 40b AMG nF Abs. 4 S. 3). Weitere Voraussetzungen über den Gruppennutzen hinaus sind:

- (1)** die Studie muss im Bezug zum klinischen Zustand des Studienteilnehmers stehen;
- (2)** Ergebnisse gleicher Aussagekraft können nicht durch Studien an einwilligungsfähigen Studienteilnehmern oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen werden;
- (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-Verordnung 536/2014, Art 31).

Das 4. AMG-ÄndG sieht zusätzlich das Erfordernis einer Vorabereinwilligung des Studienteilnehmers im einwilligungsfähigen Zustand vor, die so genannte Probandenverfügung. Diese muss nach einem obligaten ärztlichen Aufklärungsgespräch schriftlich erteilt werden. Die ärztliche Aufklärung beinhaltet hierbei eine Aufklärung über Wesen, Ziele, Nutzen, Folgen, Risiken und Nachteile der zukünftigen klinischen Prüfung.

Diese gesetzliche Neuregelung wirft viele Fragen auf.

*Erstens* sind die Anwendungsfälle dieses Gesetzes nicht offensichtlich, da Arzneimittelprüfungen an Patienten nur im Ausnahmefall strikt gruppennützig konzipiert sind. Die Regel sind eigennützige Studien mit begleitenden gruppennützigen Erkenntniszielen, z.B. Daten zur Pharmakokinetik und zu Biomarkern.

*Zweitens* wird kontrovers diskutiert, wie die Begriffe der eigennützigen, gruppennützigen und fremdnützigen Forschung trennscharf verstanden werden können, gerade in eben genannten Fall bei Studien mit hybrider Nutzenallokation.

*Drittens* sind auch die Schutzkriterien minimales Risiko und minimale Belastung vage und es stellt sich die Frage, wie sie in der konkreten Praxis von den Ethikkommissionen (EK) ausgelegt werden.

*Viertens* stößt das Instrument der Probandenverfügung, wie es im Gesetz vorgesehen ist, auf vielfältige Kritik, insbesondere hinsichtlich ihrer praktischen Umsetzbarkeit [12, 13, 11, 14], und ist offen für verschiedene Umsetzungsvorschläge [15].

Aufgrund der zentralen Rolle der EK in der Anwendung der oben skizzierten neuen gesetzlichen Regelungen erschien es sinnvoll, im Rahmen dieser Studie zu ermitteln, (1) wie sich der Ist-Stand der gruppennützigen Forschung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen aus Sicht ausgewählter Mitglieder

medizinischer EK in Deutschland darstellt und (2) welche Herausforderungen diese EK-Mitglieder bei der Umsetzung der neuen gesetzlichen Regeln sehen.

## **Methoden**

### **Studiendesign und Stichprobe**

Um einen möglichst flächendeckenden Überblick über alle medizinischen EK in Deutschland zu erhalten, haben wir das Studiendesign einer semiquantitativen, anonymen Querschnittsbefragung gewählt. Trotz gesetzlichen Vorgaben variieren Größe, Struktur und Zusammensetzung der EK, vor allem im Bereich der berufsrechtlichen und -ethischen Beratung, gemäß deren Satzungen [16, 17, 18]. Um eine gleich große Anzahl an Mitgliedern pro Kommission zu erreichen und spezifisch diejenigen Experten zu adressieren, welche viele Fälle bearbeiten und sich speziell den ethisch-juristischen Fragen widmen, beschränkte sich die Befragung auf die Vorsitzenden, stellvertretenden Vorsitzenden, Geschäftsführer, Juristen, Ethiker und Theologen in den Kommissionen.

Im Sinne einer Vollerhebung schlossen wir alle 53 öffentlich-rechtlichen medizinischen EK ein, die sich an der Bewertung von Studien nach dem AMG und dem Medizinproduktegesetz (MPG) beteiligen und daher Mitglieder im Arbeitskreis medizinischer EK in der Bundesrepublik Deutschland e.V. [19] sind. Insgesamt konnten die Kontaktdaten von 249 Personen über die Internetauftritte des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen, der einzelnen Kommissionen und der Universitäten recherchiert werden.

### **Instrument und Datenerhebung**

Da für unsere Fragestellungen weder ein validiertes Instrument noch ein passender Fragebogen existierten, erstellten wir einen Fragebogen auf der Basis einer Literaturrecherche sowie unter Beratung durch die Experten im Forschungsteam. Der fertige Fragebogen umfasste 18 Fragen. Die Teilnehmer wurden gebeten, ihre Funktion in der EK, ihren beruflichen Hintergrund und die Zahl der Mitgliedschaftsjahre in einer EK anzugeben. Weiterhin sollten die Befragten verschiedene fiktive Forschungsvorhaben den Kategorien der eigennützigen, gruppennützigen und fremdnützigen Forschung zuordnen. Zudem

wurden sie gebeten, für beispielhafte Forschungsstudien anzugeben, ob sie ihres Erachtens die Kriterien des minimalen Risikos bzw. der minimalen Belastung erfüllten. Im letzten Teil der Befragung wurden die Einstellungen zur neuen gesetzlichen Regelung gemäß §40b AMG nF erhoben, insbesondere zur Probandenverfügung.

Für die Frage nach der Einstufung in die Risikokategorien übersetzten wir die Formulierungen einer amerikanischen Befragung ins Deutsche, um eine internationale Vergleichbarkeit zu erreichen [20]. Für die Einordnung der Risikokategorien wurde eine 4-Punkt-Likert-Skala gewählt (eindeutig minimales Risiko, eher minimales Risiko, eher mehr als minimales Risiko, eindeutig mehr als minimales Risiko). Für die Einordnung der Belastungen wurde eine entsprechende Likert-Skala gewählt, wobei hier allerdings ein Standardpatient vorgegeben wurde, damit die Belastungsgrade lediglich mit der Art der Intervention variierten (72-jähriger nicht Einwilligungsfähiger im Zustand nach Schlaganfall mit globaler Aphasie).

Nach einem Pretest unter Mitgliedern der lokalen EK wurden kleinere Modifikationen vorgenommen. Die Befragung erfolgte online mit Hilfe der Software Unipark der Questback GmbH [21]. Die Teilnehmer erhielten per Mail einen allgemeinen Link zur Umfragewebsite, sodass die Umfrage anonym erfolgte. Die Fragebögen wurden nach Zeitpunkt des Eingangs nummeriert, persönliche Daten wurden nicht erfasst. 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.

Die Befragung war vom 13.02. bis 22.04.2018 freigeschaltet. Die Teilnehmer erhielten neben dem Erstanschreiben zwei weitere persönliche Erinnerungen per E-Mail, an der Umfrage teilzunehmen. Auf weitere Anschreiben wurde verzichtet, um keinen unangemessenen Druck auf die Befragten auszuüben.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München attestierte die Unbedenklichkeit der Untersuchung (Nr. 17-559).

## **Auswertung**

Zur Auswertung wurden die anonym erhobenen Daten in SPSS Statistics Version 25 (IBM Corporation, Somers, NY) und Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) exportiert. Es wurden nur Datensätze einbezogen, die zu mehr als 50 Prozent bearbeitet waren. Zunächst wurde für alle Ergebnisdaten mittels des Kolmogorov-Smirnow-Tests das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Erwartungsgemäß lag bei fast allen Fragen, mit einer asymptotischen Signifikanz  $<0,05$  (alpha-Fehlerwert 0,05), keine Normalverteilung vor. Anschließend wurden absolute und relative Häufigkeiten, Lagemaße (Median, Mittelwert, Modalwert) sowie Streuungsmaße (Standardabweichung, Varianz, Spannweite, Minimum, Maximum) in SPSS Statistics berechnet. Gruppenunterschiede zwischen Teilnehmern von EKs, die weniger als der Median von 25 AMG-Anträgen pro Jahr bearbeiteten, gegenüber Teilnehmern von EKs, die mehr als 25 AMG-Anträge pro Jahr angaben, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Weiterhin wurden die Ergebnisse mithilfe des Kruskal-Wallis-H-Tests auf Gruppenunterschiede zwischen Teilnehmern mit kurzer (0-4 Jahre), mittlerer (5-10 Jahre) und langjähriger (> 10 Jahre) Mitgliedschaft in EKs getestet.

## **Ergebnisse**

### **Rücklaufquote und Bearbeitungszeit**

Eine exakte Rücklaufquote konnte nicht errechnet werden, da sich bei der Befragung per E-Mail ohne Lesebestätigung nicht zweifelsfrei nachvollziehen ließ, wie viele E-Mails die Teilnehmer tatsächlich erreichten und nicht etwa in Spam-Ordern landeten. Bei 249 versendeten E-Mails gingen 88 Fragebögen ein, von denen 84 ausgewertet werden konnten, sodass von einem auswertbaren Rücklauf von mindestens 34 Prozent auszugehen ist. Weitere 113 Teilnehmer brachen die Bearbeitung überwiegend auf den ersten beiden Seiten ab, so dass eine Ausschöpfungsquote von 42 Prozent resultiert. Im Mittel benötigten die Teilnehmer 22 Minuten (Median 18 Minuten) zur Bearbeitung des Fragebogens.

### **Persönliche Angaben der Teilnehmer**

Der berufliche Hintergrund der Teilnehmer und ihre Aufgabe innerhalb der EK sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

Hier Abbildung 1 einfügen

Hier Abbildung 2 einfügen

Im Mittel waren die Teilnehmer seit zehn Jahren Mitglied einer EK (Median 9 Jahre), die Spannweite betrug 29 Jahre und lag zwischen einem und 30 Jahren.

### **Zuordnung der Anträge bei den EK**

Die Zuordnung der bei den EK eingehenden Anträge auf die Regelungsrahmen des AMGs, des MPGs und anderer Regelungswerke findet sich in Tabelle 1.

Hier Tabelle 1 einfügen

Darüber hinaus gaben 85 Prozent der Befragten den Anteil an Anträgen mit einwilligungsunfähigen Erwachsenen an allen pro Jahr eingehenden Anträgen mit unter zehn Prozent an. Unter den AMG-Anträgen betrafen im Mittel 7 Prozent der Anträge einwilligungsunfähige Studienteilnehmer.

Die am häufigsten genannten Betroffenenengruppen waren Kranke auf Intensivstationen (24%), Patienten im notfallmedizinischen Kontext (23%), dicht gefolgt von Schlaganfallpatienten (21%) und Menschen mit Demenz (18%). Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (6%), schweren psychischen Erkrankungen (6%) und chronischen Bewusstseinsstörungen (2%) wurden seltener genannt.

### **Bewertungspraxis in Bezug auf Nutzenpotenzial, Risiken und Belastungen der Studien**

Weiterhin sollten die Teilnehmer fünf Studienbeispiele den Kategorien eigennützig, ausschließlich gruppennützig und rein fremdnützig zuordnen (s. Tab. 2). Von 88 Prozent der Teilnehmer 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 von 82 Prozent der Befragten als eigennützig bewertet.

Die Bewertung der anderen Studienbeispiele fiel weniger einheitlich aus. Eine Beobachtungsstudie zur ärztlichen Kommunikation mit Demenzpatienten wurde von 60 Prozent der Teilnehmer als ausschließlich gruppennützig, von 20 Prozent als eigennützig und von 14 Prozent als rein fremdnützig beurteilt. Die Bildgebungsstudie zur Kontrolle eines neuen OP-Verfahrens bei Prostataktomie, das Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren verspricht, wurde von 43 Prozent der Teilnehmer als gruppennützig, von 36 Prozent als eigennützig und von 14 Prozent als fremdnützig beurteilt. Die Evaluationsstudie eines Mobilisierungsplans nach Hüft-TEP mit dem Ziel der schnelleren Rehabilitation wurde von 58 Prozent der Teilnehmer als eigennützig eingeschätzt und von 33 Prozent als gruppennützig.

Hier Tabelle 2 einfügen

Darüber hinaus wurden die Befragten gebeten, verschiedene Beispiele von Studieninterventionen hinsichtlich ihrer Risiken für die Studienteilnehmer zu bewerten (siehe Abb. 3). Das Ergebnis war nicht einheitlich. Am höchsten war der Konsens bei der Nutzung bereits erhobener Daten zu Forschungszwecken: diese Studie stuften 96 Prozent der Teilnehmer unterhalb der Schwelle von minimalem Risiko und minimaler Belastung ein. Geteilt waren die Meinungen etwa bei einer venösen Punktion zur Blutgewinnung für eine Proteinanalyse: 65 Prozent sahen in einer solchen Intervention ein *eher* minimales oder *eindeutig* minimales Risiko, was nicht der Definition des Risikobegriff aus dem Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG Novelle entspricht (vgl. Bundestagdrucksache 15/2849, 2004). Darin wurden nämlich abweichend zum Leitfaden des Europarats für Mitglieder medizinischer EK die venöse Blutentnahme nicht zu den Maßnahmen mit minimalem Risiko und minimaler Belastung gezählt.

Hier Abb. 3 einfügen

Die Bewertung der Beispielinterventionen hinsichtlich ihrer Belastungen für die Patienten fiel kongruent zur Bewertung ihrer Risiken aus, das heißt stärker risikobehaftete Interventionen wurden auch als stärker belastend für den Patienten bewertet. Abweichend von den oben genannten Interventionen, die hinsichtlich ihres Risikos bewertet werden sollten, kam die Bewertung drei weiterer Interventionen hinzu. Die „teilnehmende Beobachtung zur Arzt-Patienten-Kommunikation“ wurde von 83 Prozent der Teilnehmer als *eindeutig* minimale oder *eher* minimale Belastung bewertet. Die „Durchführung einer neuropsychologischen Testung von einer Stunde Dauer“ wurde hingegen nur von 35 Prozent der Teilnehmer als *eindeutig* minimal oder *eher* minimal belastend gewertet. Die „kraniale Magnetresonanztomografie von 30 Minuten Dauer“ wurde lediglich noch von 15 Prozent der Teilnehmer als *eindeutig* minimal oder *eher* minimale Belastung bewertet.

### **Einschätzungen zur neuen gesetzlichen Regelung**

Die Teilnehmer wurden gebeten, ihre persönliche Einschätzung zu den neuen Regelungen im 4. AMG-ÄndG und der in ihr neu eingeführten Probandenverfügung zu geben (Abb. 4). Eine Mehrheit der Befragten stand der gesetzlichen Neuregelung ablehnend gegenüber. Bemerkenswert war, dass mehr als die Hälfte die Probandenverfügung für ethisch nicht erforderlich hielten, auch im Hinblick auf die Tatsache, dass für eine Patientenverfügung, die über teilweise weitreichende Dinge wie lebensverlängernde Maßnahmen entscheidet, kein ärztliches Aufklärungsgespräch notwendig ist. Zudem wurde die Praktikabilität der Probandenverfügung in Frage gestellt, insofern sie hohe Anforderungen an ein ärztliches Aufklärungsgespräch stellt, das sich auf ein zukünftiges, kaum vorhersehbares Forschungsprojekt bezieht.

Hier Abb. 4 einfügen

### **Zusätzliche Analysen**

Die oben genannten Ergebnisse unterschieden sich grundsätzlich nicht zwischen Teilnehmern mit einer kurzen, mittleren oder langjährigen Erfahrung in EK und

auch nicht zwischen Mitgliedern von EK mit vielen oder wenigen AMG-Anträgen pro Jahr. Eine Ausnahme bildete die Einstellung zur Probandenverfügung: dieses Instrument fand signifikant weniger Zustimmung bei EK-Mitgliedern (Item „Finde Probandenverfügung überflüssig“, siehe Tab. 4), die weniger als 25 AMG-Studien pro Jahr bearbeiteten (2,09 vs. 2,60,  $p=0,034$ ), als auch bei Teilnehmern, die über zehn Jahre lang in einer EK tätig waren (2,12 vs. 2,81,  $p=0,049$ ).

## **Diskussion**

Dies ist unseres Wissens die erste empirische Studie zur neuen gesetzlichen Regelung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln an einwilligungsunfähigen Erwachsenen in Deutschland. Bei den Teilnehmern der Befragung handelt es sich um erfahrene Mitglieder medizinischer EK, zu gleichen Teilen Vorsitzende, stellvertretende Vorsitzende, Juristen und Ethiker/Theologen. Diese Personen entscheiden wesentlich darüber mit, welche Arzneimittelforschung in Deutschland durchgeführt werden kann. Damit bildet unsere Befragung nicht direkt die Entscheidungspraxis medizinischer EK ab, sondern präsentiert die Einstellungen ausgewählter EK-Mitglieder, die in Bezug auf ethische und juristische Fragen gruppennütziger Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen eine Schlüsselrolle einnehmen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass EKs bewusst multiprofessionell zusammengesetzt sind. Diese Integration verschiedener beruflicher Erfahrungshintergründe und ethischer Positionen ist eine Stärke medizinischer EKs. Sie fördert eine breite Abwägung unterschiedlicher Aspekte und trägt zu einem tragbaren Konsens in sozialer Verantwortung bei. Diesem kollektiven Meinungsbildungsprozess trägt unser Studiendesign mit der Befragung einzelner EK-Mitglieder nur unzureichend Rechnung. Vor diesem Hintergrund erscheint die heterogene Beantwortung bestimmter Fragen durchaus nachvollziehbar. Die Teilnehmer berichteten mit 40 Prozent einen beträchtlichen Anteil an Anträgen, die unter den Regelungsrahmen des AMG oder MPG fallen. Neueste Erhebungen geben den Anteil an AMG- und MPG-Forschungsanträgen in Deutschland mit 13 Prozent an [22]. Ältere Literatur kam auf 53 Prozent AMG-Forschung [23, 17].

Die Anzahl aller Anträge, welche einwilligungsunfähige volljährige Studienteilnehmer betreffen, war mit unter 10 Prozent erwartungsgemäß gering. Bei den AMG-Anträgen entfielen sogar nur 7 Prozent auf Einwilligungsunfähige, das sind bei jährlich rund 1000 Anträgen auf klinische Prüfung in Deutschland nur 70. Damit gibt es nur wenige potenzielle Anwendungsfälle für die neue gesetzliche Regelung in §40b AMG nF. Berücksichtigt man ferner, dass wohl die meisten dieser Anträge eigennützige Studien darstellen, dürfte die Zahl rein gruppennütziger AMG-Studien an einwilligungsunfähigen Erwachsenen verschwindend gering sein.

Die Einordnung von Studien nach ihrem Nutzenpotenzial zeigte eine große Heterogenität. Dabei wurden eindeutige Beispiele eigennütziger Studien in 20-40 Prozent nicht als solche eingestuft. Umgekehrt wurden eindeutige Beispiele ausschließlich gruppennütziger Studien in bis zu 40 Prozent nicht als solche eingeschätzt. Komplex ist insbesondere die Einordnung großer Studien mit eigennützigen, gruppennützigen oder gar fremdnützigen Studienanteilen, also *hybrider Nutzenallokation*. Hierzu existieren zwei Betrachtungsmodelle: das Gesamtbetrachtungsmodell und das Einzelbetrachtungsmodell [24]. Nach dem ersten wird ein Forschungsvorhaben in seiner Gesamtheit als eigennützig, gruppennützig oder fremdnützig beurteilt. Somit wäre eine Studie als eigennützig einzuordnen, sobald eine ihrer Einzelmaßnahmen einen Eigennutzen für den Patienten birgt. Im Rahmen eines solchen Forschungsvorhabens könnte auch gruppennützige und rein fremdnützige Maßnahmen problemlos durchgeführt und ein Regelungsbedarf vorschnell von der Hand gewiesen werden. Nach dem Einzelbetrachtungsmodell wird jede studienbedingte Maßnahme für sich bewertet, was unter derzeitig geltendem Recht bei vielen klinischen Prüfungen eine Beschränkung auf eigennützige Maßnahmen bedeuten würde. Dies ist in der Praxis schwerlich vorstellbar, weil immer mehr Studien ohne fremd- oder gruppennützige Studienanteile zur Pharmakokinetik und prädiktiven Biomarkerbestimmung nicht auskommen, da eine Therapieanwendung ohne solche Daten als unärztlich und ethisch nicht vertretbar angesehen wird. Die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer hat hier eine Gesamtbetrachtung vorgeschlagen [25]. Wenn selbst erfahrene Mitglieder der EK keine einheitliche Zuordnung zu diesen Kategorien vornehmen, ist zwar die Sinnhaftigkeit dieser Unterscheidung nicht widerlegt, doch ihre Praktikabilität in

Zweifel gezogen. Und insofern sich die gesetzlichen Voraussetzungen für eigen- und gruppennützige Studien nach § 40b AMG in der Fassung des 4. AMG-ÄndG nach Anwendbarkeit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 unterscheiden, könnten diese Voraussetzungen durch eine Fehlzuordnung unzureichend berücksichtigt werden.

Zwei wesentliche Bedingungen, welche das AMG und die Deklaration von Helsinki vorsehen, sind die Bedingungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung. Eine rechtlich verbindliche und eindeutige Definition fehlt jedoch. Während sich die Risiken im Sinne von Komplikationen und unerwünschten Wirkungen der studienbedingten Maßnahmen operationalisieren lassen (wenngleich es hier häufig an empirisch belastbaren Angaben zur Häufigkeit, Schweregrad und Reversibilität fehlt) ist weitgehend unklar, wie Belastungen definiert und gemessen werden. Belastungen sind subjektiv, hängen ebenso von der Zahl studienbedingter Interventionen wie vom Lebensumfeld des Betroffenen ab und können sogar die Situation der Auswirkungen auf Angehörige umfassen [26]. Der Gesundheitsausschuss des deutschen Bundestages hat 2004 im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle immerhin exemplarisch Maßnahmen erwähnt, welche dem kombinierten Kriterium aus minimalem Risiko und minimaler Belastung genügen sollen: „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, EKG sowie Kapillarblutentnahme...“ [27]. Eine venöse Blutentnahme ist nach dieser älteren und konservativeren Interpretation schon mehr als minimales Risiko bzw. minimale Belastung. Abweichend hiervon findet sich in einem Leitfaden des Europarats für Mitglieder medizinischer EK, dass eine venöse Blutabnahme und die geringfügige Erweiterungen nicht-invasiver diagnostischer Maßnahmen (z. B. Ultraschall, Ruhe-EKG, Röntgenaufnahme) Interventionen mit minimalem Risiko und minimaler Belastung seien, wobei einschränkend auf eine Einzelfallentscheidung verwiesen wird [28]. Auch ist anzumerken, dass das Verständnis des Begriffs „minimal“ seit Verabschiedung der 12. AMG-Novelle einem Entwicklungsprozess unterworfen war, der schließlich in der Interpretation

des Art. 31 der EU-Verordnung 536/2014 mündet. Dort wird von „minimalem“ Risiko und Belastung im Vergleich zur Standardbehandlung gesprochen. Vor diesem Hintergrund ist es nicht völlig überraschend, dass selbst die erfahrenen Mitglieder der EK in den Einordnungen der Risiko- und Belastungskategorie oft nicht übereinstimmen, speziell in den Fällen einer venösen Blutentnahme, einer Computertomographie und einer Befragung zur Suizidalität. Diese Ergebnisse decken sich mit der methodisch vergleichbaren Befragung US-amerikanischer EK, von der wir Formulierungen übernommen haben [20]. Dringend gefordert wären hier eine Klarstellung, welche die Risiko- und Belastungsgrenzen schärfer trennt und von allen EK rezipiert und umgesetzt würde.

Generell stand eine Mehrheit der Befragten der gesetzlichen Neuregelung eher ablehnend gegenüber. In § 40b Abs. 4 Satz 3 AMG nF wird eine vorhandene Probandenverfügung als Voraussetzung für die Teilnahme eines Einwilligungsunfähigen an einem Forschungsvorhaben genannt. Dieses Instrument lehnt sich an die inzwischen breit bekannte Patientenverfügung an, welche gesetzlich so definiert ist, 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 (§ 1901a Bürgerliches Gesetzbuch). In Analogie dazu wird die Probandenverfügung, ohne allerdings legal definiert zu werden, verstanden als schriftliche Vorausverfügung, in der der Patient im einwilligungsfähigen Zustand festlegt, ob er in eine zukünftige, nicht unmittelbar bevorstehende klinische Arzneimittelprüfung einwilligt. Anders als die Patientenverfügung wird für die Probandenverfügung ein ärztliches Aufklärungsgespräch gefordert.

Bemerkenswert war, dass mehr als die Hälfte der Befragten die Probandenverfügung für ethisch nicht erforderlich hielten. Zudem wurde ihre Praktikabilität in Frage gestellt, da in der gesetzlichen Regelung eine konkrete ärztliche Aufklärung mit Blick auf ein spezifisches Forschungsprojekt verlangt wird, während der Patient aber möglicherweise erst Jahre später seine Einwilligungsfähigkeit verlieren wird und dann erst die Verfügung greifen würde. Dass signifikant mehr langjährige EK-Mitglieder die Probandenverfügung für

überflüssig halten, mag ein Generationeneffekt sein, aber auch Ausdruck der Erfahrung.

Aus medizinethischer Sicht ist die Probandenverfügung zwar mit den Prinzipien des Respekts vor der Autonomie, der Gerechtigkeit und der Bedeutung von Forschung für eine evidenzbasierte Medizin zum Wohl der Betroffenen gut zu begründen [29, 30, 31, 32]. Im Vergleich zur Patientenverfügung findet sich jedoch eine ethische Inkohärenz, da für die Probandenverfügung ein ärztliches Aufklärungsgespräch erforderlich ist, welches beim Aufsetzen der Patientenverfügung nicht obligat ist, obwohl es hierbei um weitreichende Entscheidung über Leben und Tod geht [14, 11, 33]. Zudem gibt es Hinweise, dass Patientenpräferenzen in Bezug auf eine Forschungsteilnahme weniger stabil sind als in Bezug auf klinische Entscheidungen [34]. Eine Mehrheit von Demenzkranken vertraut ihren Angehörigen, die Entscheidung über eine Forschungsteilnahme für sie zu treffen [35] und eine empirische Studie hat gezeigt, dass die stellvertretenden Entscheidungen von Angehörigen in Bezug auf eine Forschungsteilnahme ebenso akkurat die Patientenpräferenzen wiedergaben wie deren Probandenverfügungen [36]. Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit nicht eine sorgfältige Stellvertreterentscheidung ethisch ausreichend ist und auf eine zusätzliche, ohnehin fragwürdige Probandenverfügung verzichtet werden kann.

Diese Studie hat verschiedene Limitationen. Die Beschränkung auf ausgewählte Mitglieder der EK und die mäßige Rücklaufquote schränken die Repräsentativität der Studienergebnisse für die Gesamtheit aller EK ein. Eine noch intensivere Einladung zur Studienteilnahme, verbunden mit Anreizen wie etwa einer Preisverlosung, hätte die Rücklaufquote möglicherweise noch erhöht. Zudem fehlte den Befragten, da die gesetzliche Regelung noch nicht in Kraft getreten ist, die praktische Erfahrung im Umgang mit ausschließlich gruppennützigen AMG-Forschungsvorhaben an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen. Auch die Probandenverfügung ist bislang eher ein theoretisches Konzept [15]. Trotz dieser Limitationen liefert diese Studie erstmalig einen aktuellen Einblick in die Erfahrungen und Sichtweisen von Mitgliedern von EK in Deutschland und bietet somit einen guten Ausgangspunkt für weitergehende Forschungsvorhaben und Fortbildungsmaßnahmen.

## **Fazit**

Die Befragung diente in erster Linie dazu, Kontroversen und Problemstellungen in der Bewertung der zukünftig durch das AMG erlaubten ausschließlich gruppennützigen Arzneimittelprüfung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen zu identifizieren und so eine Diskussion über eine derartige Forschung und ihre gesetzlichen Vorgaben anzuregen. Angesichts der vielen offenen Fragen und unterschiedlichen Einschätzungen hinsichtlich der Nutzenallokation und der Schutzkriterien besteht die Herausforderung, wie nach Inkrafttreten des AMG eine einheitliche, rechtskonforme und praktikable Forschungspraxis und Bewertung durch die EK sichergestellt werden kann.

### **Danksagung:**

Wir danken den Mitgliedern des Arbeitskreises medizinischer EK, die an der Befragung teilgenommen haben. Besonderer Dank gilt dem Vorstand des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommission, insbesondere Frau Dr. Angelika Hüppe.

### **Einhaltung ethischer Richtlinien:**

**Interessenskonflikte:** Die Autoren geben an, dass sie keine Interessenskonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Die Befragungsdaten wurden anonym und unter Einhaltung ethischer Richtlinien erhoben.

## Literatur:

1. World Medical Association (2013) Declaration of Helsinki, revision 2013. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Zugegriffen: 31.05.2019
2. Westra AE, De Beaufort I (2015) Improving the Helsinki Declaration's guidance on research in incompetent subjects. *J Med Ethics* 41:278-280
3. Magnus D (2014) Nicht einwilligungsfähige, volljährige Patienten. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer, Heidelberg, p 353-358
4. Maio G (2001) Zur Begründung einer Ethik der Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten. *Zeitschrift Für Evangelische Ethik* 45:134-148
5. Lepping P, Stanly T, Turner J (2015) Systematic review on the prevalence of lack of capacity in medical and psychiatric settings. *Clin Med (Lond)* 15:337-343
6. Deutsche-Alzheimer-Gesellschaft (2018) Informationsblatt 1, Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. In: [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). Zugegriffen: 05.06.2019
7. World Medical Association (2013) Deklaration von Helsinki, deutsche Fassung 2013. [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf). Zugegriffen: 05.06.2019
8. Europarat (1997) Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte, Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997
9. Deutscher Bundestag (2016) Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016. BGBl Teil I Nr. 63., S 3048
10. Europäisches Parlament (2014) 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. Amtsblatt der Europäischen Union

11. Jox RJ, Spickhoff A, Marckmann G (2017) Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen: Nach dem Gesetz ist vor dem Gesetz. Dtsch Ärztebl 114:A-520 / B-451 / C-441
12. Haupt M, Jessen F, Fangerau H (2018) Probandenverfügung in der Arzneimittelforschung. Eine medizinethische Diskussion. Nervenarzt 89:335-341
13. Reimer F (2017) Einwilligung durch eine Forschungsverfügung. In: Die Forschungsverfügung. Springer, Berlin, Heidelberg
14. Marckmann G, Pollmächer T (2017) Ausschließlich gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Menschen. Ein Kommentar zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Nervenarzt 88:486-488
15. Gieselmann A, Scholten M, Gather J, Vollmann J (2019) Forschungsvorausverfügungen bei Demenz: Medizinethische Überlegungen zur Aufklärungspflicht. Fortschr Neurol Psychiatr 10.1055/a-0664-7980
16. Delhey M, Hoffmann D (2009) Die Struktur der öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland. Informationspapiere der Max-Planck-Forschungsgruppe „Demokratische Legitimation ethischer Entscheidungen“, Hrsg. Vöneky, Silja 09/2009
17. Doppelfeld E (2009) Responsibility and function of Research Ethics Committees. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 52:387-393
18. Doppelfeld E (2014) Ethikkommission. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Springer, Heidelberg, S 141-144
19. Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen der Bundesrepublik Deutschland (2019) <https://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?lang=de>. Zugegriffen: 05.06.2019

20. Gong MN, Winkel G, Rhodes R, Richardson LD, Silverstein JH (2010) Surrogate consent for research involving adults with impaired decision making: survey of Institutional Review Board practices. Crit Care Med 38:2146-2154
21. Questback GmbH (2018) Online Befragungssoftware für Studenten und Hochschulen <https://www.unipark.com>. Zugegriffen am 05.06.2019
22. Doppelfeld E, Hasford J (2019) Medizinische Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland: Entstehung und Einbindung in die medizinische Forschung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(6):682-689
23. Ärztekammer-Nordrhein (2015) Aktueller Jahresbericht der Ethikkommission - Ärztekammer Nordrhein. <https://www.aekno.de/aerztekammer/ethik-kommission/aktueller-jahresbericht-der-ethikkommission>. Zugegriffen: 05.06.2019
24. Kielmansegg SGV (2017) Viel Lärm um fast nichts? Gruppennützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten. Zeitschrift für Lebensrecht 3:78
25. Zentrale Ethikkommission Bei Der Bundesärztekammer (2019) Stellungnahme „Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen“. Dtsch Ärztebl 116:A-496.
26. European Commission (2017) Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017\\_09\\_18\\_ethical\\_considerations\\_with\\_minors.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf). Zugegriffen: 05.06.2019
27. Deutscher Bundestag (2004) Drucksache 15/2849. <http://dip21.bundestag.de/doc/btd/15/028/1502849.pdf>. Zugegriffen: 05.06.2019

28. Lenkungsausschuss für Bioethik des Europarats (2010) Leitfaden für Mitglieder Medizinischer Ethikkommissionen.  
<https://rm.coe.int/1680307e6b>. Zugegriffen: 05.06.2019
29. Jongsma KR, Van De Vathorst S (2015) Beyond competence: advance directives in dementia research. *Monash Bioeth Rev* 33:167-180
30. Buller T (2015) Advance consent, critical interests and dementia research. *J Med Ethics* 41:701-707
31. Andorno R, Gennet E, Jongsma K, Elger B (2016) Integrating Advance Research Directives into the European Legal Framework. *Eur J Health Law* 23:158-173
32. Pierce R (2010) A changing landscape for advance directives in dementia research. *Soc Sci Med* 70:623-630
33. Jongsma KP, J. ;Schicktanz, S. (2018) Forschungsvorausverfügung - Noch viele offene Fragen. *Dtsch Ärztebl* 115(39):A1696
34. Lingler JH, Rubin D, Saxton JA (2010) Temporal stability of receptiveness to clinical research on Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24 Suppl:S30-34
35. Stocking CB, Hougham GW, Danner DD, Patterson MB, Whitehouse PJ, Sachs GA (2006) Speaking of research advance directives: planning for future research participation. *Neurology* 66:1361-1366
36. Herculat E, Bravo G, Trottier L (2018) Advance Directive for Research: How Do They Compare with Surrogates' Predictions of Older Adults' Preferences? *IRB* 40:11-19

**Tabellen:**

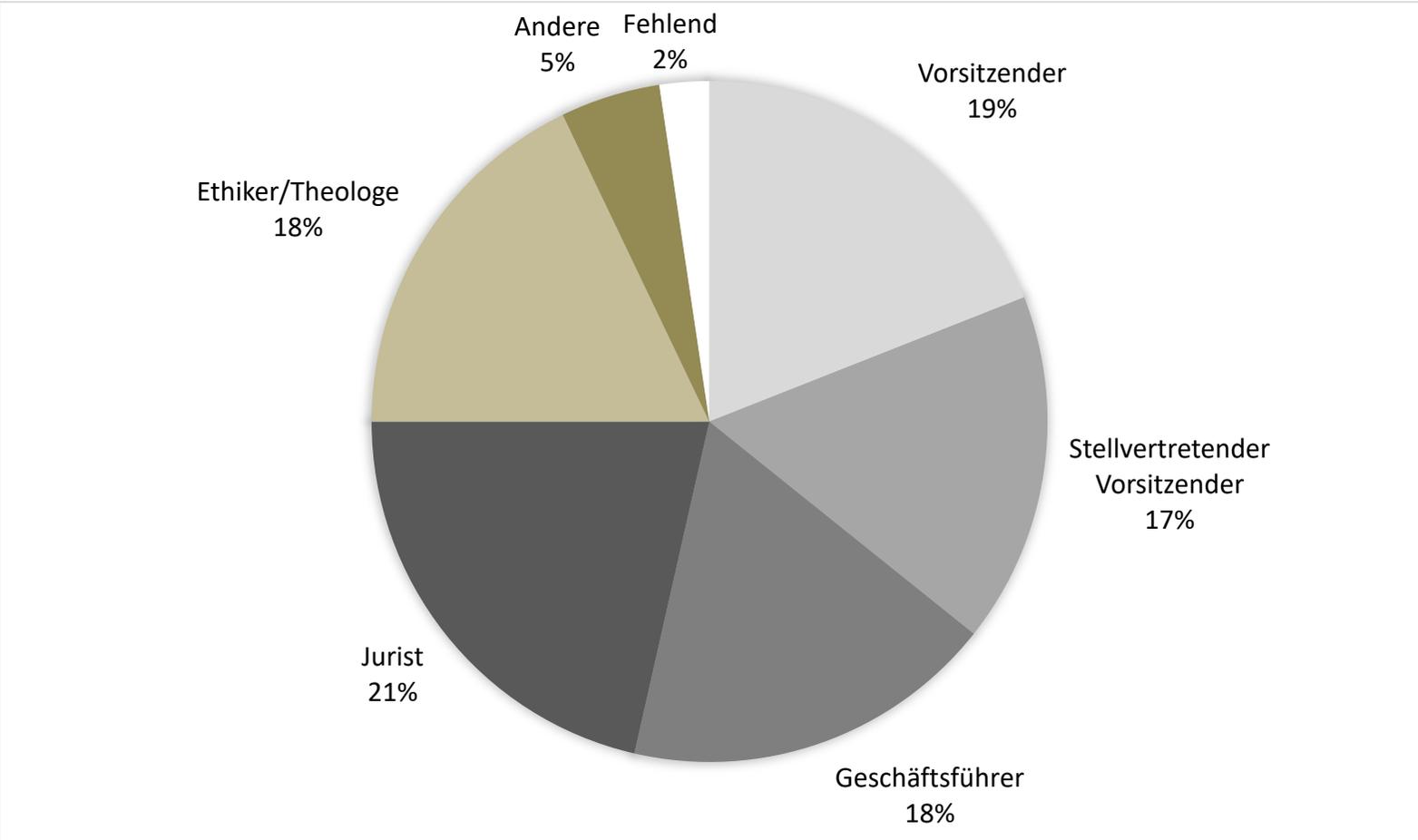
**Tabelle 1:** Angaben der Befragten zum Anteil der Anträge bei den medizinischen Ethikkommissionen nach dem gesetzlichen Regelungskontext im letzten Jahr (in % aller Anträge)

	AMG-Forschung	MPG-Forschung	Andere
Mittelwert	31	9	60
Median	25	5	67
Standardabweichung	20,6	8,3	23,9
Anzahl gültiger Antworten = n absolut (%)	50 (60)	51 (61)	50 (60)

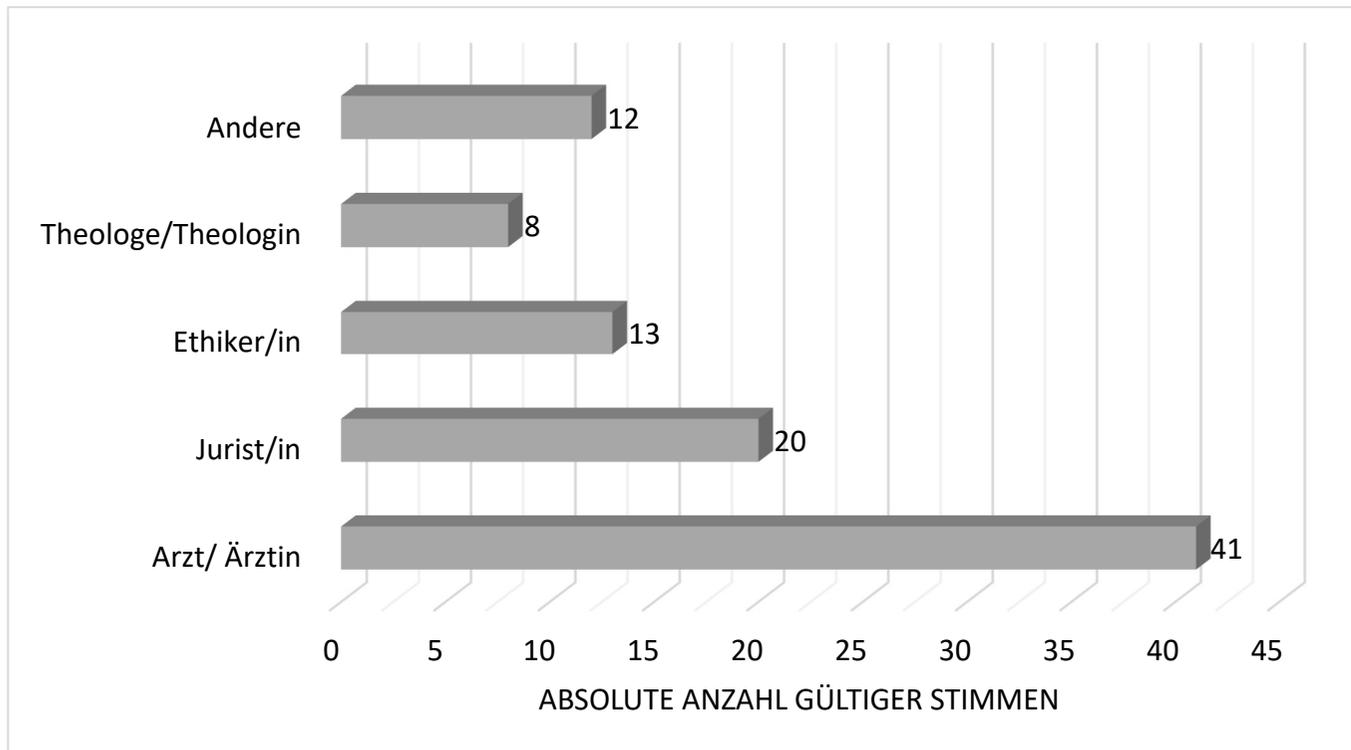
Angabe in % aller Anträge. AMG = Arzneimittelgesetz. MPG = Medizinproduktegesetz.

**Tabelle 2:** Einordnung fiktiver Forschungsstudien hinsichtlich ihres Nutzenpotenzials (in die Kategorien eigennütziger, ausschließlich gruppennütziger und rein fremdnütziger Forschung)

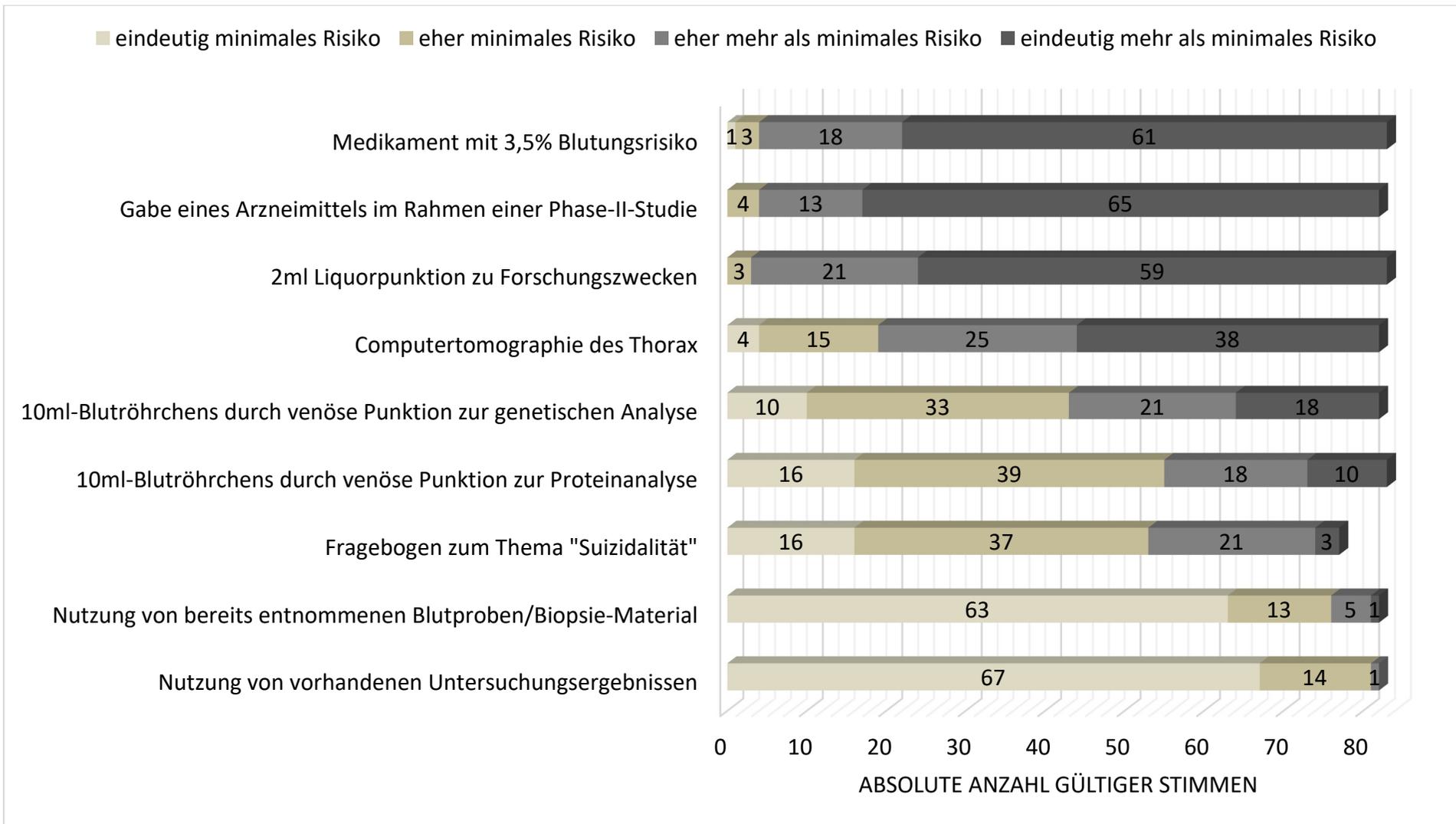
Studienbeispiel	Eigennützig	Ausschließlich gruppennützig	Rein fremdnützig	Weiß nicht	Keine Angabe
	n (%)				
Biomarker-Bestimmung, die Erkenntnisse zum allgemeinen Krankheitsgeschehen der Schizophrenie verspricht	2 (2)	74 (88)	4 (5)	4 (5)	4 (5)
Studienbedingte Gabe eines herunterstützenden Medikaments bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und Herzschwäche	69 (82)	6 (7)	4 (5)	4 (5)	5 (6)
Teilnahme an einer Beobachtungsstudie zur ärztlichen Kommunikation bei Gesprächen mit Demenzpatienten	17 (20)	50 (60)	12 (14)	3 (4)	6 (7)
Beobachtende Bildgebungsstudie zur Kontrolle eines neuen OP-Verfahrens bei Prostataktomie, das Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren verspricht.	30 (36)	36 (43)	12 (14)	4 (5)	6 (7)
Evaluationsstudie eines Mobilisierungsplans nach Hüft-TEP mit dem Ziel der schnelleren Rehabilitation	49 (58)	28 (33)	4 (5)	2 (3)	5 (6)



**Abbildung 1:** Teilnehmer nach ihrer Funktion innerhalb der Ethikkommission. Anzahl gültiger Stimmen n=82



**Abbildung 2:** Beruflicher Hintergrund der Teilnehmer. Anzahl gültiger Stimmen N=94. Mehrfachantwort möglich.



**Abbildung 3:** Einordnung fiktiver Interventionen im Rahmen von Forschungsstudien in vier Risikokategorien

■ Ich stimme voll zu   
 ■ Ich stimme eher zu   
 ■ Ich stimme eher nicht zu   
 ■ Ich stimme überhaupt nicht zu   
 ■ Keine Angaben

Bei jeglicher Äußerung des Unwillens (verbal/nonverbal) seitens des Patienten, das Forschungsprojekt weiterzuführen, ist das Forschungsprojekt abubrechen.

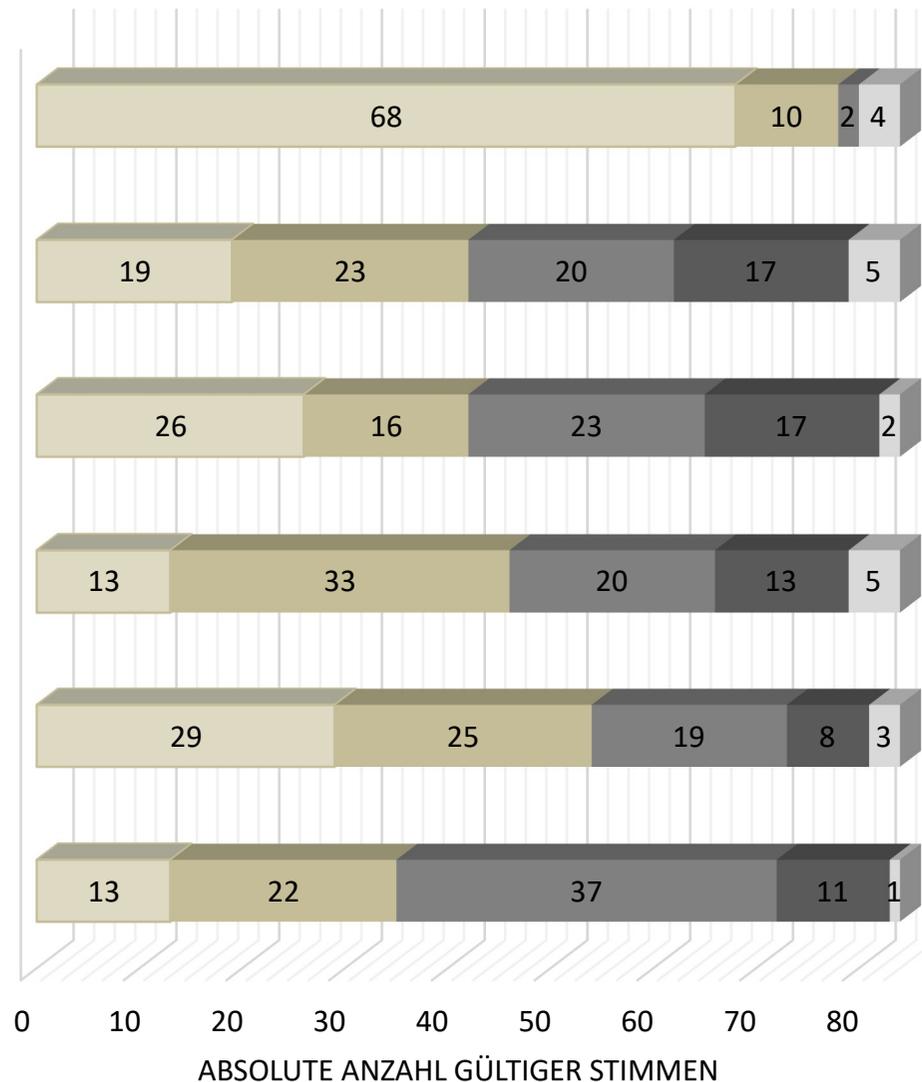
Im Vergleich zur Patientenverfügung bei der es um Tod und Leben geht und für die kein ärztliches Aufklärungsgespräch nötig ist, halte ich die Bedingungen für eine Probandenverfügung für übertrieben.

Ich lehne eine Probandenverfügung ab, da ein Arzt im Aufklärungsgespräch hierzu nicht die notwendige Detailliertheit leisten kann (zukünftiges, nicht konkretisiertes Projekt).

Ich halte eine Probandenverfügung überflüssig, sofern alle anderen Sicherheitsmaßnahmen wie minimales Risiko/minimale Belastung getroffen wurden.

Ich halte eine Probandenverfügung für realitätsfern, da keine aussagekräftige und ausreichende Aufklärung über zukünftige Forschungsprojekte möglich ist.

Ich begrüße diese Regelung und finde sie gut.



**Abbildung 4:** Einstellungen zu Aussagen über die Neuregelung im 4. AMG-ÄndG