

# Medizinische Forschung mit Minderjährigen

Stand: Juli 2010 Ansprechpartner: Bert Heinrichs

## I. Medizinische Aspekte

Vor allem seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts hat die **medizinische Forschung** (siehe Modul Medizinische Forschung) zur Entwicklung einer Vielzahl von therapeutischen, diagnostischen und präventiven Verfahren geführt. Auch in der Pädiatrie (Kinderheilkunde) hat dieser Fortschritt seinen Niederschlag gefunden. Dennoch fällt die Bilanz der Neuentwicklungen in diesem Bereich, verglichen mit anderen Gebieten der Medizin, deutlich bescheidener aus. Der Kinderarzt Harry Shirkey hat in einem Beitrag aus dem Jahre 1968 den Begriff "**therapeutic orphans**" (dt. "**therapeutische Waisen**") (siehe Modul Therapeutic orphans) geprägt, um auf den Umstand hinzuweisen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen bei der Entwicklung neuer medizinischer Produkte und Verfahren vernachlässigt werden.

Nach wie vor erfolgt die medikamentöse Behandlung von Minderjährigen häufig mit so genannten "**off label**" oder "**off licence**" (siehe Modul Off label und off licence) Produkten, d.h. mit Präparaten, für die wegen fehlender klinischer Studien entweder gar keine Zulassung für den Einsatz in der Pädiatrie vorliegt oder zumindest für den konkreten Anwendungsbereich eine entsprechende Zulassung fehlt. Kinderärzte müssen dann auf der Grundlage von Erfahrungswerten über die Verabreichung eines Medikaments entscheiden. Insbesondere müssen sie auch die **Dosisbestimmung** (siehe Modul Dosisbestimmung) vornehmen, ohne dafür auf wissenschaftlich gesicherte Daten zurückgreifen zu können.

Auch wenn der "off label" bzw. "off licence" Einsatz von Medikamenten in der Pädiatrie verbreitet ist, so handelt es sich dabei aus medizinischer Sicht nur um eine Notlösung. Kinder sind keine "kleinen Erwachsenen", auch und gerade in entwicklungsphysiologischer Hinsicht, worauf unter anderem auch die **Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ)** (siehe Modul Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ)) in einer Stellungnahme zur Forschung mit Kindern hinweist. Eine einfache Anpassung der Dosis von Medikamenten, die bei Erwachsenen erfolgreich eingesetzt werden, ist daher oftmals nicht möglich, wie zahlreiche **Beispiele** (siehe Modul Grey baby syndrome) belegen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass der "off label" Einsatz von Medikamenten nur unter bestimmten Bedingungen, die das **Bundessozialgericht** (siehe Modul Urteile des Bundessozialgerichts zum off label Einsatz von Medikamenten) in zwei Urteilen aus dem Jahr 2002 bzw. 2006 festgelegt hat, zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgen kann.

Nicht einmal die pauschale Rede von Kindern kann in diesem Zusammenhang als angemessen gelten. Vielmehr gilt es, mehrere **Entwicklungsphasen** (siehe Modul Kindliche Entwicklungsphasen und medizinische Forschung) bis hin zum Erwachsenenalter zu unterscheiden, die alle durch physiologische Besonderheiten charakterisiert sind. Nur die Durchführung gezielter klinischer Studien an Minderjährigen kann das Problem, dass es sich bei Kindern um "therapeutische Waisen" handelt, wirklich lösen.

In bestimmten Bereichen der Kinderheilkunde, insbesondere in der Kinderonkologie, werden schon heute klinische Studien in großer Zahl durchgeführt. Schätzungen gehen sogar davon aus, dass beispielsweise in

den USA ca. 70% aller kindlichen Krebspatienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Dies wirft allerdings die Frage auf, ob dabei nicht wesentliche Unterschiede zwischen **medizinischer Forschung und medizinischer Praxis** (siehe Modul Therapeutische Forschung und Gruppennutzen) missachtet werden. Auch in Deutschland werden klinische Prüfungen an Kindern durchgeführt, dies allerdings stagnierend in kleinem Maße, laut einer Evaluierung unter **VFA-Mitgliedersunternehmen** (siehe Modul Umfrage des VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)).

## II. Rechtliche Aspekte

### 1. Europäisches Recht

Am 26. Januar 2007 ist die **Verordnung Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel** (siehe Modul Verordnung EG Nr. 1901/2006) in Kraft getreten. Ziel dieser Verordnung ist es, "die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern, zu gewährleisten, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden, sowie über die über die verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen zu verbessern." Die Verordnung sieht vor, dass für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln entweder die Ergebnisse klinischer Prüfungen, die gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, vorgelegt werden oder der Nachweis über eine Ausnahmegenehmigung erbracht wird, falls das Medikament nicht für die pädiatrische Verwendung geeignet ist. Im Gegenzug sind für Arzneimittel, die durch Patente geschützt sind, Anreize in Form verlängerter Exklusivrechte vorgesehen.

### 2. Nationales Recht

Mit den Reichsrichtlinien zur Forschung am Menschen von 1931 gab es in Deutschland als erstem Land weltweit eine rechtliche Regelung zur medizinischen Forschung am Menschen. Und schon zuvor gab es mit der Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten des Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten aus dem Jahre 1900 eine **staatliche Richtlinie** (siehe Modul Die Anweisung von 1900 und die Reichsrichtlinien von 1931). Während die Anweisung die Forschung an Minderjährigen ausnahmslos untersagte, sahen die Reichsrichtlinien eine Erlaubnis für den Fall vor, dass es sich um Versuche ohne jegliche Gefahren für die minderjährigen Probanden handelte.

Eine umfassende **spezialgesetzliche Regelung** (siehe Modul Einschlägige Deutsche Gesetze zur Forschung am Menschen) der Forschung am Menschen, wie sie bspw. derzeit in der **Schweiz** (siehe Modul Die rechtliche Lage in der Schweiz) im Rahmen eines neuen Verfassungsartikels mit zugehörigem Gesetz diskutiert wird, besteht in Deutschland derzeit nicht. Speziell geregelt sind vor allem die klinische Prüfung von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -- AMG) sowie von Medizinprodukten (Medizinproduktegesetz -- MPG). Weitere Bestimmungen zur Forschung am Menschen finden sich darüber hinaus noch in der Röntgenverordnung (RÖV) und in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Im Folgenden werden jedoch nur die Normen des Arzneimittelgesetzes näher dargestellt.

Der Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln ist Gegenstand der §§ 40-42a des AMG. Dort ist u.a. festgeschrieben, dass vor Beginn einer klinischen Studie eine Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden muss und dass Probanden nach entsprechender Aufklärung ihre **informierte Einwilligung** (siehe Modul Informierte Einwilligung) in die Teilnahme geben müssen. Zudem ist ein

positives Votum einer unabhängigen **Ethik-Kommission** (siehe Modul Ethik-Kommissionen) erforderlich. Speziell mit der Forschung an Minderjährigen befasst sind die §§ 40 IV und 41 II.

Grundsätzlich gilt, dass die klinische Prüfung an Minderjährigen im Vergleich zu der an Erwachsenen zusätzlichen Restriktionen unterliegt, insbesondere sieht § 40 IV Nr.2 vor, dass eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur dann statthaft ist, wenn eine Prüfung an Erwachsenen (oder auch andere Forschungsmethoden) nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lässt. Außerdem muss gemäß § 40 IV Nr.1 das Arzneimittel 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. Anders gewendet bedeutet dies: Klinische Prüfungen mit Minderjährigen sind nur dann erlaubt, wenn Erwachsene aus methodischen Gründen als Probanden nicht in Betracht kommen, der Gegenstand der Prüfung therapeutischen, diagnostischen oder präventiven Nutzen für Minderjährige in Aussicht stellt und zudem die Anwendung bei den beteiligten kindlichen Probanden selbst medizinisch indiziert ist. Beispielsweise ist die Erprobung eines neuen diagnostischen Verfahrens an einem gesunden Kind gemäß §40 IV Nr. 1 nicht erlaubt, wohl aber die Prüfung neuer Impfstoffe, da diese für den kindlichen Probanden selbst einen medizinischen Nutzen erwarten lassen. § 40 IV Nr. 3 regelt die Einwilligung bei minderjährigen Probanden. Diese erfolgt als **stellvertretende Einwilligung** (siehe Modul Stellvertretende Einwilligung) zunächst durch den gesetzlichen Vertreter des Minderjährigen; sie muss jedoch dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen. Aber auch der Minderjährige selbst muss vor Beginn einer klinischen Prüfung von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer seinem Alter bzw. seiner geistigen Reife entsprechend aufgeklärt werden. Eine Ablehnung der Teilnahme durch den Minderjährigen ist zu beachten. Ist der minderjährige Proband selbst in der Lage, **Wesen, Bedeutung und Tragweite** (siehe Modul Wesen, Bedeutung und Tragweite eines medizinischen Versuchs) der in Frage stehenden klinischen Prüfung zu begreifen (und seinen Willen danach auszurichten), so ist auch seine Einwilligung erforderlich.

Während § 40 AMG allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung enthält, werden in § 41 besondere Voraussetzungen benannt; genauer geht es hier um den Fall, dass Kranke als Probanden herangezogen werden sollen. Handelt es sich dabei um Minderjährige, muss das zu prüfende Arzneimittel nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern (§ 41 II Nr.1) oder es muss für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten medizinischen Nutzen verbunden sein (§ 41 II Nr. 2 a). In letzterem Fall muss die Forschung zudem für die Bestätigung von bereits vorhandenen Daten unbedingt erforderlich sein (§ 41 II Nr. 2 b), die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, an dem der betroffene Minderjährige selbst leidet (§ 41 II Nr. 2 c) und die Forschung darf nur mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen verbunden sein (§ 41 II Nr. 2 d). Dabei ist ein nur minimales Risiko dann gegeben, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer geringfügigen und vorübergehenden Gesundheitsbeeinträchtigung führen wird. Desgleichen ist von einer minimalen Belastung dann auszugehen, wenn die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.

Die erst durch die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahre 2004 erfolgte Legalisierung so genannter **gruppennützigen Forschung** (siehe Modul Therapeutische Forschung und Gruppennutzen) nach § 41 II Nr.2 ist äußerst umstritten: Während Befürworter argumentieren, sie stelle ein wissenschaftlich notwendiges Instrument dar, um medizinischen Fortschritt auch in der Pädiatrie zu gewährleisten, machen Kritiker geltend, sie widerspreche dem Würdeschutz, der in Art. 1 I des Grundgesetzes formuliert ist: Auf diese Weise würden nämlich, so die Argumentation, Minderjährige, die nicht selbst in die Teilnahme an einem Experiment einwilligen können und selbst keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme ziehen, als bloße Mittel für Zwecke anderer missbraucht.

Gemäß §42 I ist das zustimmende Votum einer Ethik-Kommission Voraussetzung für die rechtmäßige Durchführung einer klinischen Studie. Handelt es sich um eine klinische Studie mit Minderjährigen und verfügt die Kommission nicht selbst über Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde, muss sie einen Sachverständigen hinzuziehen oder Gutachten anfordern.

### 3. Richtlinien und Stellungnahmen

Die wohl einflussreichste internationale Richtlinie zur Forschung am Menschen ist die **Declaration of Helsinki** (siehe Modul Deklaration von Helsinki) des Weltärztebundes (World Medical Association), die erstmals im Jahre 1964 verabschiedet wurde und seitdem kontinuierlich fortgeschrieben wird. Auch hier wird in Nr. 27 davon ausgegangen, dass Forschung an Minderjährigen nur dann legitim ist, wenn vergleichbare Resultate durch Versuche an (einwilligungsfähigen) Erwachsenen nicht zu erzielen sind. Außerdem sollte mit der Forschung zumindest ein Gruppennutzen sowie nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für die Minderjährigen verbunden sein. Ferner muss nach Nr. 28 ein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung in die Teilnahme des minderjährigen Probanden gegeben haben sowie der betroffene Minderjährige selbst - wenn möglich - seine **Zustimmung** (siehe Modul Einwilligung und Zustimmung).

Ein weiteres einflussreiches internationales Dokument zur Forschung am Menschen stellt das **Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin des Europarates** (Council of Europe) (siehe Modul Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin) aus dem Jahr 1997 dar, das von Deutschland bislang allerdings nicht ratifiziert worden ist. Auch in diesem Text werden zunächst allgemeine Regeln für die Forschung am Menschen formuliert (Art. 16). Gefordert werden u.a. die Alternativlosigkeit des Humanexperiments, eine positive Risiko-Nutzen-Bilanz sowie die informierte Einwilligung der betroffenen Person. Art. 17 enthält darüber hinausgehende Bestimmungen für Forschung an Nichteinwilligungsfähigen, wozu auch Minderjährige zählen. Wiederum werden als Bedingungen für die Zulässigkeit gesetzt, dass vergleichbare Forschung mit einwilligungsfähigen Probanden nicht möglich ist, die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters vorliegt und die Person selbst die Teilnahme nicht ablehnt. Zudem wird gefordert, dass ein direkter medizinischer Nutzen mit der Teilnahme für die einwilligungsunfähigen Probanden verbunden ist (Art. 17 I). In Ausnahmefällen sieht Art. 17 II allerdings vor, dass auch Forschung, die nur einen Gruppennutzen in Aussicht stellt, erlaubt sein sollte, jedoch nur, wenn durch die Forschung eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustandes, der Krankheit oder der Störung der Person zu erwarten ist und die Forschung mit nur minimalen Risiken und nur minimalen Belastungen verbunden ist. Nicht zuletzt die Bestimmungen des Art. 17 haben zu scharfem Widerspruch gegen das Menschenrechtsübereinkommen zur

Biomedizin in Deutschland geführt. Kritiker sehen darin die Bereitung einer legalen Grundlage für die, in ihren Augen unververtretbare Forschung an Einwilligungsunfähigen. Mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes sind freilich unterdessen ähnliche Bestimmungen ins nationale Recht aufgenommen worden (s.o.).

Im Jahre 2004 hat die **Zentrale Ethikkommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der Bundesärztekammer (ZEKO)** (siehe Modul Zentrale Ethikkommission (ZEKO)) eine Stellungnahme zur Forschung mit Minderjährigen veröffentlicht. Darin fordert sie den Gesetzgeber auf, die Voraussetzungen, das grundsätzliche Verfahren sowie die wesentlichen Maßstäbe für Forschung mit Minderjährigen zu regeln (§ 4.1). Nach Ansicht der ZEKO macht Forschung Minderjährige nicht zum Objekt im Sinne der Rechtsprechung zum Art. 1 I GG. Dies sei nur dann gegeben, wenn mit der Forschung kein Nutzen für den Patienten oder seine Gruppe verbunden sei (§ 4.2). Als Voraussetzungen für die Vertretbarkeit gruppennütziger Forschung mit Minderjährigen nennt die ZEKO die Ermittlung und Bewertung des möglichen Nutzens sowie möglicher Risiken und Belastungen, das Fehlen einer alternativen Forschungsmethode (§ 4.3) und die Zustimmung der Eltern (§ 4.4). Forschungsprojekte dürften, so die ZEKO weiter, nur dann durchgeführt werden, wenn das Verhältnis von Nutzen und Risiken angemessen sei und die Risiken und Belastungen (im Regelfall) nur minimal seien (§§ 4.5, 4.6). Zur Minimierung psychischer Risiken und Belastungen empfiehlt die ZEKO die Beteiligung unabhängiger Personen, die im Umgang mit Minderjährigen erfahren sind, das Vertrauen des Minderjährigen besitzen und dessen Interessen wahrnehmen (§ 4.7). Ferner fordert die ZEKO, dass Minderjährige ihrem Verständnis gemäß in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden (§ 4.8). Schließlich sollen nach Abschluss eines Projekts die Teilnehmer und Erziehungsberechtigte in geeigneter Form über die Ergebnisse informiert werden (§ 4.9).

### III. Ethische Aspekte

Die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit von biomedizinischer Forschung mit Minderjährigen stellt ein außerordentlich schwieriges Problem innerhalb der Forschungsethik dar und wird entsprechend seit langem **intensiv diskutiert** (siehe Modul Ethik der Forschung an Kinder: Diskussionstand). Die besondere Schwierigkeit des Problems liegt darin begründet, dass zwei widerstreitende moralische Intuitionen aufeinander stoßen: Einerseits müssen Minderjährige als besonders schutzbedürftig gelten, was ein generelles Verbot oder zumindest eine weitgehende Beschränkung von biomedizinischen Humanexperimenten im Bereich der Pädiatrie plausibel erscheinen lässt. Andererseits impliziert eine weitgehende Beschränkung pädiatrischer Forschung einen deutlich langsameren Fortschritt der Medizin in diesem Bereich, wenn nicht gar einen Stillstand und setzen dem ethischen Gebot, angewendete therapeutische Verfahren durch klinische Studien auf Nutzen und Risiken zu überprüfen, Grenzen.

Die **informierte Einwilligung** (siehe Modul Informierte Einwilligung) stellt eines der zentralen Prinzipien der Ethik der Forschung am Menschen dar. Humanexperimente können demnach grundsätzlich nur dann als ethisch vertretbar gelten, wenn die betroffenen Probanden vor der Durchführung über **Wesen, Bedeutung und Tragweite** (siehe Modul Wesen, Bedeutung und Tragweite eines medizinischen Versuchs) eines Versuchs aufgeklärt worden sind und daraufhin ihre informierte Einwilligung in die Teilnahme erteilt haben. Dieser Gedanke findet sich in allen einschlägigen forschungsethischen Kodizes sowie in den entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen. Im Unterschied zu Erwachsenen sind Minderjährige oftmals aufgrund mangelnder kognitiver Fähigkeiten nicht in der Lage selbst eine informierte Einwilligung zu erteilen. Daher, so eine mögliche Position, ist Forschung an Minderjährigen zumindest dann ethisch unvertretbar, wenn mit ihr kein direkter medizinischer Nutzen für die minderjährigen Probanden verbunden ist; lediglich **therapeutische Forschung** (siehe Modul Therapeutische Forschung und Gruppennutzen) wäre demnach statthaft. Eine entsprechende Position hat beispielsweise der amerikanische Bioethiker Paul Ramsey in seinem Buch " **The Patient as Person** " (siehe Modul Paul Ramsey, The Patient as Person) aus dem Jahre 1970 vertreten.

Der Umstand, dass medizinische Forschung an Minderjährigen erforderlich ist, um neue und effektive Verfahren für die Pädiatrie zu entwickeln, darf als allgemein anerkannt gelten. Da es sich dabei keineswegs um ein wertneutrales Handlungsziel handelt, sondern im Gegenteil die Bereitstellung effektiver Behandlungsmöglichkeiten moralisch höchst wünschenswert ist, haben viele Ethiker nach Argumenten gegen die Position der grundsätzlichen Unzulässigkeit, wie sie etwa von Ramsey vertreten wird, gesucht. Unstreitig ist dabei, dass die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters sowie die Alternativlosigkeit notwendige Bedingungen darstellen. Darüber hinaus lassen sich grob drei Ansätze unterscheiden: 1. die unterstellte Einwilligung, 2. der erzieherische Nutzen als Rechtfertigungsgrund und 3. das Konzept des minimalen Risikos.

#### 1. Die unterstellte Einwilligung

Ein erster Ansatz geht davon aus, dass man angesichts des moralischen Wertes der Teilnahme an einem Humanexperiment die Einwilligung des Minderjährigen unterstellen dürfe. Richard McCormick hat diese

Position als **direkte Antwort** (siehe Modul Die Ramsey-McCormick-Debatte) auf Ramseys These von der grundsätzlichen Unvertretbarkeit entwickelt. Man müsse, so McCormicks zentrales Argument, keineswegs davon ausgehen, dass der minderjährige Proband die Teilnahme an einem medizinischen Versuch ablehne. Im Gegenteil könne man annehmen, dass er, verfügte er über die erforderlichen Fähigkeiten, seine Einwilligung erteilen würde, weil es moralisch richtig wäre so zu entscheiden. Aus diesem Grund sei, so die Schlussfolgerung, Ramseys These von der ethischen Unvertretbarkeit fremdnütziger Forschung an Minderjährigen falsch. Eine naheliegende Kritik an diesem Ansatz lautet, dass eine vergleichbare Annahme bei einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht gemacht werde und folglich nicht einzusehen sei, warum sie bei Minderjährigen zulässig sein sollte.

## 2. Der erzieherische Nutzen als Rechtfertigungsgrund

Den Anknüpfungspunkt für einen zweiten Ansatz bildet der Umstand, dass Forschung mit Minderjährigen dann als ethisch vertretbar angesehen wird, wenn mit der Forschung ein unmittelbarer Nutzen für die minderjährigen Probanden verbunden ist. Während dabei zumeist von einem unmittelbaren medizinischen Nutzen ausgegangen wird, machen **Vertreter dieses Ansatzes** (siehe Modul Der erzieherische Nutzen) geltend, dass auch andere Arten von Nutzen hierbei berücksichtigt werden können und müssen. So hat die Teilnahme an einem Humanexperiment auch einen erzieherischen Nutzen für minderjährige Probanden, insofern dadurch so grundlegende soziale Fähigkeiten wie Altruismus und Solidarität gefördert werden. Deshalb könnten auch Experimente ohne direkten medizinischen Nutzen als ethisch vertretbar gelten. Dies erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass Kinder in vielen Fällen den familiär als wichtig betrachteten oder akzeptierten Normen ungefragt unterworfen werden, da Sozialisation und Erziehung von Kindern anders kaum möglich ist. Streitig ist hierbei einerseits, ob ein erzieherischer Nutzen wirklich die behauptete legitimatorische Kraft entfalten kann, andererseits machen Kritiker geltend, dass ein Verständnis für altruistisches Handeln erst ab einem bestimmten Reifegrad angenommen werden kann und Forschung mit kleineren Kindern somit durch diesen Ansatz nicht zu rechtfertigen ist.

## 3. Das Konzept des minimalen Risikos

Ein dritter Ansatz, der vor allem in der US-amerikanischen Debatte große Bedeutung hat, setzt beim Risikoprofil von Humanexperimenten an. Sind, so die Überlegung, mit einem Humanexperiment nur **minimale Risiken und Belastungen** (siehe Modul Minimales Risiko), die zum Teil nur vor dem Hintergrund eines eng gefassten Eingriffsbegriffs als Eingriff verstanden werden können, verbunden, dann kann von dem Erfordernis einer persönlichen Einwilligung abgesehen werden und die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters reicht zur ethischen Rechtfertigung aus. Zunächst wirft dieser Ansatz die Frage auf, ob nicht die Verwendung von Menschen im Rahmen medizinischer Versuche ohne deren Einwilligung aus ethischer Perspektive grundsätzlich problematisch ist, unabhängig von etwaigen Risiken und Belastungen. Ist dies der Fall, dann vermag der Verweis auf nur minimale Risiken und Belastungen keine ethische Rechtfertigung zu erbringen. Ferner sieht sich dieser Ansatz mit Problemen konfrontiert, die der Risikobegriff aufwirft. Insbesondere halten es viele Diskussionsteilnehmer für zweifelhaft, dass hinreichend klar zu fassen ist, was ein nur minimales Risiko darstellt bzw. ob eine objektive Festlegung geeignet ist, die Wertungen individueller Probanden

angemessen zu berücksichtigen. Selbst bei der **Bewertung gruppennütziger Forschungsvorhaben mit mehr als minimalem Risiko** (siehe Modul Bewertung gruppennütziger Forschung durch Vorsitzende deutscher Ethikkommissionen) ging die Meinung deutscher Ethikkommissionen laut einer Studie auseinander.

## **Autorennachweis**

### **Medizinische Forschung mit Minderjährigen**

Verfasst von Bert Heinrichs (2006); überarbeitet von Bert Heinrichs (2008); überarbeitet von Andrea Wille (August 2009); überarbeitet von Robert Ullrich (Juli 2010).

## Module

Module zum Blickpunkt Forschung mit Minderjährigen



### **Bewertung gruppennütziger Forschung durch Vorsitzende deutscher Ethikkommissionen**

#### **Bewertung gruppennütziger Forschung durch Vorsitzende deutscher Ethikkommissionen**

Kathrin Radenbach hat im Jahr 2006 eine Untersuchung zum Thema "Gruppennützige Forschung an Kindern und Jugendlichen" vorgelegt. Darin kommt sie zu dem Ergebnis, dass gruppennützige Forschung an Kindern und Jugendlichen mit mehr als minimalem Risiko und minimalen Belastungen von Vorsitzenden deutscher Ethikkommissionen sehr unterschiedlich bewertet wird. Die Studie ergab, dass für einen Teil der Vorsitzenden der deutschen Ethikkommissionen minimales Risiko und minimale Belastung keine entscheidenden Bedingungen für die Zulässigkeit von gruppennütziger Forschung an Minderjährigen darstellten. Meist wurde die Befürwortung eines Studienprojektes in einem solchen Fall aber an die positive Einstellung des Minderjährigen zu seiner Studienteilnahme geknüpft. Der Willensäußerung von Klein- und Vorschulkindern wurde allerdings weniger Bedeutung zugemessen als der von älteren Kindern. Für diese ihrer Meinung nach problematische Situation macht die Autorin eine unklare Gesetzeslage verantwortlich und fordert eine Präzisierung und Konkretisierung der Begriffe Risiko und Belastung in den einschlägigen deutschen Gesetzen.

Radenbach, Katrin Elisabeth (2006): Gruppennützige Forschung an Kindern und Jugendlichen.



### **Deklaration von Helsinki**

#### **Deklaration von Helsinki**

Erstmals wurden die Richtlinien zur Forschung am Menschen des Weltärztebundes im Jahre 1964 in Helsinki verabschiedet, wodurch sie ihren Namen erhalten hat. Seitdem wird sie immer wieder, zum Teil grundlegend überarbeitet. Die letzte Revision wurde von der 59. Generalversammlung der World Medical Association in Seoul im Oktober 2008 beschlossen. Sie enthält auch nach wie vor umstrittene Punkte, wie die Forschung mit Placebos, obwohl schon eine geprüfte Standardtherapie vorhanden ist, sowie die Rechte der Teilnehmer nach einer Forschungsstudie. In der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte aus dem Jahre 2004, geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer am 24.11.2006, wird in § 15 IV derzeit auf die Declaration of Helsinki ohne Angabe einer speziellen Fassung verwiesen; dort heißt es: "Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen."

World Medical Association (2004): Declaration of Helsinki. Deutscher Ärztetag (2004): (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte.

Spranger, T. M. (2010): Rechtliche Aspekte der Forschung mit Minderjährigen. In: Boos, J. / Heinrichs, B. / Spranger, T. M.: Forschung mit Minderjährigen. Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE, Bd. 12. Freiburg i.B.: Alber.



## **Der erzieherische Nutzen**

### **Der erzieherische Nutzen**

Im Zuge der Auseinandersetzung zwischen Ramsey und McCormick (Siehe Modul 19, "Die Ramsey-McCormick-Debatte") hat William G. Bartholome das Argument des erzieherischen Nutzens in die Diskussion eingebracht; vgl. Bartholome 1976. Brock geht bei seinen Überlegungen von drei Arten des Nutzens aus, die Forschung mit Minderjährigen zu rechtfertigen vermögen, nämlich (1) direkter medizinischer Nutzen ("Medical Benefit to the Child"), (2) edukativer Nutzen ("Nonmedical Benefit to the Child") und (3) Nutzen für andere ("Benefit to Others"), wobei er im letzten Fall ein Fairness-Argument hinzuzieht; vgl. Brock 1994. Bartholome, William G. (1976): Parents, Children, and the Moral Benefits of Research. In: Hastings Center Report 6(6), 44-45. Brock, Dan W. (1994): Ethical Issues in Exposing Children to Risk in Research. In: Grodin, Michael A. / Glantz, Leonhard H. (eds.): Children as Research Subjects. Science, Ethics, and Law. New York: Oxford University Press, 81-101.



## **Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ)**

### **Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ)**

In der Stellungnahme „Forschung an Kindern für Kinder“ der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin, Kommission für ethische Fragen wird hervorgehoben, dass Kinder psychisch und somatisch keine „kleine Erwachsenen“ sind und auch abhängig vom Lebensalter große Unterschiede bestehen. Daher sei gezielte Forschung erforderlich. In der Stellungnahme werden darüber hinaus auch ethische und rechtliche Fragen behandelt.

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Kommission für ethische Fragen (2004): Forschung an Kindern für Kinder. In: Kinderheilkunde 152 (2004): 1127-1129. [http://p9614.typo3server.info/fileadmin/archiv/veroeffentlichungen/EK\\_Stellungnahme\\_Forschung\\_an\\_Kindern.pdf](http://p9614.typo3server.info/fileadmin/archiv/veroeffentlichungen/EK_Stellungnahme_Forschung_an_Kindern.pdf) .



## **Die Anweisung von 1900 und die Reichsrichtlinien von 1931**

### **Die Anweisung von 1900 und die Reichsrichtlinien von 1931**

Minister der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten (1900): Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten. In: Centralblatt für die gesamte Unterrichts-Verwaltung in Preußen 2 (1901). Herausgegeben in dem Ministerium der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten. Berlin: Cotta, 188-189.

Reichsminister des Inneren (1931): Reichsrichtlinien zur Forschung am Menschen. In: Reichsgesundheitsblatt 6(55), 174-175. Abgedruckt in: Sass, Hans-Martin (1989) (Hrsg.): Medizin und Ethik. Stuttgart: Reclam, 362-366.



## **Die Ramsey-McCormick-Debatte**

### **Die Ramsey-McCormick-Debatte**

Paul Ramsey und Richard McCormick haben ihre Ansichten über die Frage bezüglich der ethischen Vertretbarkeit von fremdnütziger Forschung an Kindern in einer Reihe von Beiträgen ausgetauscht; vgl. McCormick 1974, 1976; Ramsey 1976, 1977. Eine gute Zusammenfassung der Ramsey-McCormick-Debatte gibt Maio 2002.

McCormick, Richard A. (1974): Proxy Consent in the Experimentation Situation. In: Perspectives in Biology and Medicine 18(1), 2-20. McCormick, Richard A. (1976): Experimentation in Children: Sharing Sociality. In: Hastings Center Report 6(6), 41-46. Ramsey, Paul (1976): The enforcement of morals: nontherapeutic research on children. In: Hastings Center Report 6(4), 21-30. Ramsey, Paul (1977): Children as Research Subjects: A Reply. In: Hastings Center Report 7(2), 40-42. Maio, Giovanni (2002): Ethik der Forschung am Menschen. Zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit. Stuttgart-Bad Cannstatt: frommann-holzboog (Medizin und Philosophie 6).



## **Die rechtliche Lage in der Schweiz**

### **Die rechtliche Lage in der Schweiz**

Die rechtliche Lage im Bezug zur Forschung am Menschen ist in der Schweiz recht unübersichtlich und uneinheitlich, da sie kantonale geregelt ist. Einige kantonale Regelungen wenden die medizinisch-ethischen Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) über Forschungsuntersuchen am Menschen an. Jedoch haben nicht alle Kantone eine spezielle Regelung für die Forschung am Menschen. Ein vom Bundesrat erarbeiteter Verfassungsartikel und das dazugehörige Humanforschungsgesetz sollen dem nun entgegenwirken. Bisher finden sich die wichtigsten Bestimmungen auf Bundesebene in dem Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz) wieder. In Art. 55 werden die Bedingungen für zulässige Forschung an unmündigen, entmündigten oder urteilsunfähigen Personen festgelegt. So dürfen klinische Versuche nur stattfinden, wenn mit mündigen und urteilsfähigen Personen keine vergleichbaren Ergebnisse erzielt werden können (Subsidiaritätsprinzip), die gesetzlichen Vertreter der Versuchsperson eingewilligt haben und keine Anzeichen eines Widerstands oder Unwillen der urteilsunfähigen Personen dem Versuch gegenüber erkennbar sind. Klinische Forschung, die dem Kind keinen unmittelbaren Nutzen bringt, darf ausnahmsweise dann durchgeführt werden, wenn "die Versuche über den Zustand, die Krankheit oder die Leiden der Versuchspersonen wichtige Erkenntnisse erwarten lassen, die den betroffenen Versuchspersonen, anderen Personen derselben Altersklasse oder Personen, die an der gleichen Krankheit leiden oder dieselben Merkmale aufweisen, langfristig einen Nutzen bringen". Außerdem dürfen hierbei nur geringfügige Risiken mit den

Versuchen verbunden sein. Diese Bestimmungen werden sich im Humanforschungsgesetz wiederfinden, allerdings ausgeweitet auch auf weitere Gebiete der Forschung am Menschen, wie z.B. Chirurgie, Psychiatrie und Psychologie. Über die endgültige Formulierung des Verfassungsartikels wird noch diskutiert, er befindet sich in der Differenzbereinigung. So diskutiert die kleine Kammer (oder auch Ständerat, der die Kantone mit 46 Mitgliedern vertritt) z.B. noch darüber, ob die Wahrung der Forschungsfreiheit explizit in dem Verfassungsartikel über Forschung am Menschen genannt werden soll, oder ob es ausreichend ist, dass diese bereits an anderer Stelle unter dem Begriff der "Wissenschaftsfreiheit" im Grundrecht verankert ist. Fest steht, dass dem Begriff der Menschenwürde eine zentrale Rolle zugesprochen wird: "Der Bund erlässt Vorschriften über die Forschung am Menschen, soweit der Schutz seiner Würde und Persönlichkeit es erfordert." Zur Forschung mit Kindern heißt es in dem neuen Verfassungsartikel: "Mit urteilsunfähigen Personen darf ein Forschungsvorhaben nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse nicht mit urteilsfähigen Personen gewonnen werden können. Lässt das Forschungsvorhaben keinen unmittelbaren Nutzen für die urteilsunfähigen Personen erwarten, so dürfen die Risiken und Belastungen nur minimal sein." Über den fertigen Verfassungsartikel wird per Volksabstimmung entschieden. Die Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin (NEK-CNE) der Schweiz hat anlässlich der Diskussionen zur Bundesgesetzgebung über die Forschung am Menschen eine Stellungnahme zur Forschung an Kindern herausgebracht. In dieser spricht sie sich für vermehrte Forschung an Minderjährigen aus, um das medizinische Wissen in diesem Gebiet zu vermehren, was wiederum den Minderjährigen selbst zu Gute kommt, sofern ethisch gebotenen Schutzmaßnahmen eingehalten werden. Zu den Schutzmaßnahmen gehört, dass therapeutische Forschung mit Kindern den Nutzen gegen die Belastungen sowie die Chancen gegen die Risiken einzelfallbezogen abwägt und die gesetzlichen Vertreter des Kindes sowie, wenn möglich, das Kind selber in den Prozess der freiwilligen Zustimmung mit einbezieht. Die Ethikkommission kritisiert die Formulierung "minimales Risiko" als Bedingung für fremdnützige Forschung, die ein gewisses Risiko und eine gewisse Belastung mit einschließt. Risiken seien keine gut messbare Größe, so schlägt die Kommission stattdessen die Formulierung "Zumutbarkeit/Unbedenklichkeit des Risikos" vor. Die Überprüfung der Zumutbarkeit des Risikos oder der Belastung gewährleistet die Beurteilung des Einzelfalls, allgemeine Standards kann es in der Beurteilung nicht geben. Außerdem heißt es in der Stellungnahme, dass zuweilen auch langjährige therapeutische Erfahrung in der Praxis die Anwendung von Medikamenten bei Kindern rechtfertigen kann.

Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz).

Entwurf des Verfassungsartikel zur Forschung am Menschen. Stellungnahme der NEK-CE (2009).



## **Dosisbestimmung**

### **Dosisbestimmung**

Ein besonderes Problem in der Pädiatrie besteht in der korrekten Dosisbestimmung von Medikamenten bei kindlichen Patienten. Im Allgemeinen wird die Dosis eines Medikaments anhand der Körperoberfläche bemessen (engl. "body surface area", BSA), da dieser Parameter gut mit anderen, für die Verstoffwechslung von Medikamenten wichtigen Parametern korreliert. Bei Neugeborenen und kleinen Kindern verhält sich das Verhältnis von BSA zum Körpergewicht jedoch deutlich anders als bei Erwachsenen. Eine unmodifizierte

Dosisberechnung anhand des BSA kann daher zu einer Überdosierung bei Neugeborenen und Kleinkindern führen; vgl. dazu Henze 2007: 113 ff.

Henze, Guenter (2007): Dose Finding in Pediatric Patients. In: Venitz, J. / Sittner, W. (eds.): *Appropriate Dose Selection - How to Optimize Clinical Drug Development*. Berlin: Springer (Ernst Schering Research Foundation Workshop 59), 111-121.

Boos, J. (2010): Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen. In: Boos, J. / Heinrichs, B. / Spranger, T. M.: *Forschung mit Minderjährigen. Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE*, Bd. 12. Freiburg i.B.: Alber.



## **Einschlägige Deutsche Gesetze zur Forschung am Menschen**

### **Einschlägige Deutsche Gesetze zur Forschung am Menschen**

Spezialgesetzliche Regelungen bestehen in Deutschland nur hinsichtlich bestimmter Formen von medizinischer Forschung. Zu nennen sind hier vor allem die Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, für die das Arzneimittelgesetz bzw. das Medizinproduktegesetz positiv-rechtliche Normen enthalten. In beiden Gesetzen finden sich auch spezielle Vorschriften für die Forschung mit Minderjährigen. Nicht spezialgesetzlich geregelt sind beispielweise Versuche zu neuen Operationsmethoden aber auch reine Diagnosestudien. Neben den spezialgesetzlichen Regelungen begrenzen die Verfassung, sowie die Gesetze des Zivil- und Strafrechts die Forschung, insbesondere mit ihren Bestimmungen zum Schutz der körperlichen Integrität und der Selbstbestimmung. Von großer Bedeutung im Zusammenhang mit Forschung mit Minderjährigen sind die Vorschriften des Familienrechts. So schreibt § 1627 Bürgerliches Gesetzbuch vor, dass die Ausübung der elterlichen Sorge zum Wohle des Kindes erfolgen muss. Diskutiert wird, ob bzw. inwieweit die Eltern vor diesem Hintergrund eine stellvertretende Einwilligung zur Teilnahme an einem medizinischen Experiment geben können.

Einschlägige Regelungen zur Forschung am Menschen enthalten die folgenden deutschen Gesetze und Verordnungen:

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz - AMG, insbesondere §§ 40-42a.

Gesetz über Medizinprodukte - Medizinproduktegesetz - MPG, insbesondere §§ 20-21.

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen - Röntgenverordnung - RöV, insbesondere §§ 28a-28g.

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen - Strahlenschutzverordnung - StSchV, insbesondere §§ 23-24.

Ausführlicher zur Rechtslage bezüglich der Forschung mit Minderjährigen vgl. etwa Michael 2004 und Magnus 2006; eine rechtsvergleichende Studie (Deutschland, Schweiz, europäisches und internationales Recht) hat Sprecher 2007 vorgelegt.

Michael, Nadja (2004): *Forschung an Minderjährigen. Verfassungsrechtliche Grenzen*. Berlin: Springer (Veröffentlichungen des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim 19).

Magnus, Dorothea (2006): Medizinische Forschung an Kindern. Rechtliche, ethische und rechtsvergleichende Aspekte der Arzneimittelforschung an Kindern. Tübingen: Mohr Siebeck (Studien zum ausländischen und internationalen Privatrecht 170).

Sprecher, Franziska (2007): Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht. Berlin: Springer (Veröffentlichungen des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim 29).



## **Einwilligung und Zustimmung**

### **Einwilligung und Zustimmung**

In der Diskussion um die medizinische Forschung an Menschen ist es üblich zwischen Einwilligung (engl. consent) einerseits und Zustimmung (engl. assent) andererseits zu unterscheiden. Während man mit Einwilligung eine vollgültige aufgeklärte Willenserklärung einer Person bezeichnet, versteht man unter Zustimmung die Willenserklärung einer Person, die nur über eingeschränkte kognitive, voluntative oder emotive Fähigkeiten verfügt. Bei Erwachsenen geht man zumeist von der Einwilligungsfähigkeit aus, es sei denn es liegt eine geistige Behinderung oder eine psychische Störung vor. Bei Minderjährigen wird hingegen zumeist eine nur bedingte Einwilligungsfähigkeit angesetzt, so dass sie in die Teilnahme an einem Humanexperiment nur zustimmen, nicht aber einwilligen können. Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ab welchem Alter von der Einwilligungsfähigkeit einer Person ausgegangen werden sollte oder ob eine starre Altersgrenze überhaupt geeignet ist, einen relevante Zäsur zu markieren.



## **Ethik der Forschung an Kinder: Diskussionstand**

### **Ethik der Forschung an Kinder: Diskussionstand**

Einen Überblick über die Diskussion geben beispielsweise Kopelman 1995, 2000; Grodin / Glantz (eds.) 1994; Maio 2002; Heinrichs 2006; Dahl / Wiesemann 2001. Eine Übersicht über die Fachliteratur gibt die Bibliographie Ethical and Legal Aspects on Clinical Trials with Children, die Mitglieder des European Information Network Ethics in Medicine and Biotechnology (eureth.net) im Oktober 2004 zusammengestellt haben.

Kopelman, Loretta M. (1995): Article "Children: III. Health-Care and Research Issues". In: Reich, Warren T. (ed.) (1995): Encyclopedia of Bioethics. Revised Edition. Volume 1. New York: Macmillan, 357-368.

Kopelman, Loretta M. (2000): Children as Research Subjects: A Dilemma. In: Journal of medicine and Philosophy 25(6), 745-764.

Grodin, Michael A. /Glantz, Leonhard H. (eds.) (1994): Children as Research Subjects. Science, Ethics, and Law. New York: Oxford University Press.

Maio, Giovanni (2002): Ethik der Forschung am Menschen. Zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit. Stuttgart-Bad Cannstatt: frommann-holzboog (Medizin und Philosophie 6).

Heinrichs, Bert (2006): Forschung am Menschen. Elemente einer ethischen Theorie biomedizinischer Humanexperimente. Berlin: de Gruyter (Studien zu Wissenschaft und Ethik 3).

Dahl, Matthias / Wiesemann, Claudia (2001): Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. In: Ethik in der Medizin 13(1/2) 87-110.



## **Ethik-Kommissionen**

### **Ethik-Kommissionen**

In Deutschland sind die Ethik-Kommissionen, die mit der Begutachtung von medizinischen Forschungsprotokollen betraut sind, entweder an den Universitätskliniken, bei den Landesärztekammern oder auf der Ebene der Bundesländer angesiedelt. Insgesamt gibt es derzeit 52 öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen, die sich im Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland auf freiwilliger Basis zusammengeschlossen haben.

Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland



## **Grey baby syndrome**

### **"Grey baby syndrome"**

Ein besonders bekanntes Beispiel in diesem Zusammenhang ist das so genannte "grey baby syndrome", das erstmals 1959 beschrieben wurde: Bei Neugeborenen, die mit dem Antibiotikum Chloramphenicol behandelt worden waren, kam es zu toxischen Reaktionen. Klinische Symptome des Syndroms sind unter anderem eine progrediente Graufärbung der Haut - daher der Name -, eine Verschlechterung von Kreislauf und Atmung und schließlich der Tod der Kinder durch Atem- und Herzstillstand. Pharmakokinetische Studien ergaben, dass es aufgrund eines eingeschränkten Metabolismus (Stoffwechsels) zu einer Akkumulation von Chloramphenicol im Plasma von Neugeborenen kommt. Durch eine Dosisreduktion und sorgfältige Überwachung der Konzentration des Medikaments im kindlichen Organismus kann das "grey baby syndrome" vermieden werden.

McIntyre, John / Choonara, Imti (2004): Drug Toxicity in the Neonate. In: Biology of the Neonate 86(4), 218-221.



## **Informierte Einwilligung**

### **Informierte Einwilligung**

Schon die Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten des Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten aus dem Jahre 1900 stellt fest, dass medizinische Versuche an Menschen nur dann statthaft seien, wenn die betreffenden Personen ihre Zustimmung zur Teilnahme gegeben hätten und dieser Erklärung eine sachgemäße Belehrung über die aus dem Eingriffe möglicher Weise hervorgehenden nachteiligen Folgen vorausgegangen sei. Als Grundprinzip gehört die informierte Einwilligung seither zur Forschungsethik. Allerdings wird über einzelne Aspekte dieses

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/medizinische-forschung-mit-minderjaehrigen> (17)

Grundprinzips weiterhin diskutiert, so etwa über die Frage, welche Bedingungen eine Person erfüllen muss, um eine informierte Einwilligung erteilen zu können oder in welche Handlungen eine Person einwilligen kann und in welche nicht. Zur geschichtlichen Entwicklung sowie zur theoretischen Fundierung der informierten Einwilligung vgl. Faden/Beauchamp 1986.

Faden, Ruth R. / Beauchamp, Tom L. (1986): *A History and Theory of Informed Consent*. New York: Oxford University Press.

Heinrichs, B. (2010): Ethische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen. In: Boos, J. / Heinrichs, B. / Spranger, T. M.: *Forschung mit Minderjährigen. Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE*, Bd. 12. Freiburg i.B.: Alber.



## **Kindliche Entwicklungsphasen und medizinische Forschung**

### **Kindliche Entwicklungsphasen und medizinische Forschung**

Zumeist werden fünf Phasen oder Stadien innerhalb der kindlichen Entwicklung unterschieden:

- (1) das Frühgeborene - vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche;
- (2) das Neugeborene - Phase unmittelbar nach der Geburt, etwa bis zum 28. Tag;
- (3) das Kleinkind - bis Ende des 2. Lebensjahres;
- (4) das Kind - vom 3. bis zum Ende des 11. Lebensjahres;
- (5) der Adoleszent - vom 12. bis zum Ende des 17. Lebensjahres.

In jeder dieser Phasen sind entwicklungsphysiologische, pharmakologische und toxikologische Besonderheiten zu verzeichnen und es können Krankheiten auftreten, die in anderen Entwicklungsphasen nicht vorkommen.

Kaufmann, Ralph E. (1994): *Scientific Issues in Biomedical Research with Children*. In: Grodin, Michael A. / Glantz, Leonhard H. (eds.): *Children as Research Subjects. Science, Ethics, and Law*. New York: Oxford University Press, 29-45.

Seyberth, Hannsjörg W. (2005): *Pharmakologische Besonderheiten im Kinder- Jugendalter*. In: Brochhausen, Christoph / Seyberth, Hannsjörg W. (Hrsg.): *Kinder in klinischen Studien - Grenzen medizinischer Machbarkeit? Münster: Lit (Ethik in der Praxis - Kontroversen 14), 37-50.*



## **Medizinische Forschung**

### **Medizinische Forschung**

Unter medizinischer Forschung versteht man Handlungen, die in methodisch geleiteter Weise durchgeführt werden und darauf abzielen, einen Erkenntnisgewinn im Bereich der medizinischen Wissenschaft zu erzielen. Eine wichtige Untergruppe der medizinischen Forschung bilden die so genannten klinischen Studien zur Testung von Arzneimitteln, Impfstoffen und Medizinprodukten. Ebenso fällt aber auch das Erproben neuer Operationstechniken unter den Begriff "medizinische Forschung", wenngleich für diese Art der Forschung vielfach - so auch in Deutschland - keine spezialgesetzliche Regelung besteht.

Im Bereich der Arzneimittelstudien unterscheidet man gewöhnlich vier methodische Phasen: In Phase I-Studien wird eine neuartige Substanz erstmalig an einer kleinen Zahl von gesunden Probanden verabreicht und auf ihre

Verträglichkeit hin untersucht. In Phase II-Studien wird eine neue Substanz erstmalig an einer relativ kleinen Zahl kranker Probanden-Patienten auf ihre Wirksamkeit und etwaige Nebenwirkungen hin überprüft. In Phase III-Studien wird die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer neuartigen Substanz an einer großen Zahl von Probanden getestet. Phase IV-Studien werden nach der Zulassung eines neuen Medikaments durchgeführt, um seltene Nebenwirkungen und unbekannte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten erfassen zu können.



## Minimales Risiko

### Minimales Risiko

In der US-amerikanischen Diskussion ist das Konzept des minimalen Risikos nicht zuletzt deshalb besonders einflussreich, weil es im sogenannten Code of Federal Regulations, der Bestimmungen zur Forschung am Menschen enthält, festgeschrieben ist. Zur Forschung mit Minderjährigen vgl. vor allem Subpart D., §46.401-46.409. Auch im Art.17 II des Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates (vgl. Modul 13, "Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin") nimmt das Konzept des minimalen Risikos eine entscheidende Stellung ein. In der deutschen Diskussion vertritt etwa Maio ein Risikominimierungsmodell zur Rechtfertigung fremdnütziger Forschung an Minderjährigen, vgl. Maio 2002. Code of Federal Regulations. Title 45 "Public Welfare". Subtitle A - Department of Health and Human Services. Part 46 "Protection Of Human Subjects". Revised June 23, 2005.

Maio, Giovanni (2002): Ethik der Forschung am Menschen. Zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit. Stuttgart-Bad Cannstatt: frommann-holzboog (Medizin und Philosophie 6).



## Off label und off licence

### "Off label" und "off licence"

In verschiedenen empirischen Studien ist die Verbreitung des "off label" bzw. "off licence" Einsatzes von Medikamenten in der Pädiatrie untersucht worden.

In einer Meta-Studie haben Pandolfini und Bonati 30 Studien aus den Jahren 1985 bis 2004 zum Thema "off label" Einsatz von verordneten Arzneimitteln bei Kindern ausgewertet. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Verschreibungsraten zwischen 11% und 80% rangieren, wobei ein "off label" Einsatz bei jüngeren Kindern häufiger zu beobachten ist als bei älteren und in Krankenhäusern mehr "off label" Verschreibungen vorgenommen werden als von niedergelassenen Ärzten.

Eine im Jahr 2009 veröffentlichte Studie von Mühlbauer und Kollegen untersucht die Verschreibungspraxis speziell in Deutschland. Die hierzu von den Gmüder Ersatzkassen hinzugezogenen Daten aus dem Jahr 2002 belegen, dass von den 1 429 981 an Kinder und Jugendliche (0 bis 16 Jahre) ausgegebenen Arzneimittelpackungen 3,2% „off label“ und 9,4% gar keinen feststellbaren Zulassungsstatus besaßen. Diese zunächst niedrig wirkenden Zahlen relativieren sich allerdings, wenn der Fokus nicht auf die Anzahl der Arzneimittelpackungen, sondern auf die Wirkstoffe verlegt wird. Lediglich 66,1% der medizinischen Wirkstoffe erhielten die zu behandelnden Personen zulassungskonform. Von den nicht zulassungskonformen Verschreibungen wurden 15,7% aller Wirkstoffe als „off label“ und 18,2% ohne

feststellbaren Zulassungsstatus klassifiziert. Auch in dieser Studie heißt es, dass von dem Defizit vor allem Neugeborene und Säuglinge betroffen sind - ab dem Kleinkindalter würde wieder vermehrt zulassungskonform verschrieben.

Das angesprochene Defizit für Neugeborene und Säuglinge nimmt eine 2009 veröffentlichte Studie aus Österreich näher in den Blick. Eine Untersuchung auf der neonatologischen Intensivstation bestätigt, dass während der analysierten drei Monate nur 49% aller verschriebenen Medikamente eine offizielle Zulassung trugen. 33% der Medikamente wurden „off label“, 18% „off licence“ angewendet.

Mühlbauer, Bernd; Janhsen, Kathrin; Pichler, Josef; Schoettler, Petra (2009): Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. Eine Verordnungsanalyse für Deutschland. In: Deutsches Ärzteblatt 106 (3), 25-31

Pandolfini, Chiara / Bonati, Maurizio (2005): A literature review on off-label drug use in children. In: European Journal of Pediatrics 164 (9), 552-558.

Prandstetter, Christoph; Tamesberger, M.; Wagner, O.; Weissensteiner M.; Wiesinger-Eidenberger, G.; Weidinger, I. (2009): Medical Prescriptions to Premature and Newborn Infants in an Austrian Neonatal Intensive Care Unit. In: Klinische Pädiatrie 221 (5), 312-317



## **Paul Ramsey, The Patient as Person**

### **Paul Ramsey, The Patient as Person**

Paul Ramsey kann nach wie vor als einer der prominentesten Vertreter der Position gelten, die rein fremdnützige Forschung mit Minderjährigen für ethisch unvertretbar hält. Entsprechend häufig wird in der Diskussion auf ihn verwiesen. Sein Buch, in dem er u.a. die These von der ethischen Unvertretbarkeit fremdnütziger Forschung mit Minderjährigen entfaltet, ist im Jahre 2002 bei Yale University Press neu aufgelegt worden.

Ramsey, Paul (2002): The Patient as Person. Exploration in Medical Ethics. 2. Edition. New Haven: Yale University Press.



## **Stellvertretende Einwilligung**

### **Stellvertretende Einwilligung**

Kann eine Person wegen ihres Alters oder mangelnder geistiger Reife nicht persönlich in einen medizinischen Eingriff einwilligen, dann ist die stellvertretende Einwilligung (engl. proxy consent) eines gesetzlichen Vertreters erforderlich. Dabei ist der gesetzliche Vertreter dem Wohl dessen verpflichtet, für den er die Einwilligung erteilt. Dies ist bei medizinischen Eingriffen zu diagnostischen, therapeutischen oder präventiven Eingriffen in der Regel gewährleistet. Fraglich ist allerdings, ob die Teilnahme an einem medizinischen Versuch dem Wohl der Probanden dient. Zweifelhaft ist dies vor allem dann, wenn der Versuch keinen direkten medizinischen Nutzen für die Probanden in Aussicht stellt, also fremdnützig oder gruppennützig ist. In diesem Fall stellt sich die Frage, ob gesetzliche Vertreter überhaupt berechtigt sind, eine stellvertretende Einwilligung zu erteilen.



## Therapeutic orphans

### "Therapeutic orphans"

Im Anschluss an die Contergan-Katastrophe in den 1960er Jahren sind in vielen Ländern die rechtlichen Bestimmungen zur Sicherheitsprüfung bei Arzneimitteln bedeutend verschärft worden. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft das von der Firma Grünenthal entwickelte und vermarktete Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan (Wirkstoff: Thalidomid) eingenommen hatten, kam es vermehrt zu schweren Missbildungen der Gliedmaßen. In seinem Beitrag weist Shirkey auf die "unglückselige Wendung des Schicksals" ("unfortunate twist of fate") hin, dass die Forderung nach ausführlicher Prüfung neuer Wirkstoffe dazu geführt hat, dass viele Medikamente mit einer Ausschlussklausel versehen auf den Markt kommen, die ihren Einsatz bei Kindern untersagt, weil kinderspezifische Prüfungen nicht durchgeführt worden sind.

Für fehlende klinische Studien sind jedoch nach verbreiteter Meinung nicht nur regulatorische Schwierigkeiten verantwortlich. Mit Medikamenten für Minderjährige lassen sich im Vergleich mit solchen für Erwachsene wesentlich geringere finanzielle Gewinne realisieren. Dies führt dazu, dass nach marktwirtschaftlichen Grundsätzen agierende Pharmakonzerne der Forschung an Kindern weniger Aufmerksamkeit widmen (vgl. Boos 2005: 56).

Shirkey, Harry (1968): Therapeutic Orphans. In: *The Journal of Pediatrics* 72(1), 119-120. Wieder abgedruckt in *Pediatrics* 104(3) (Supplement), 583-584.

Boos, Joachim (2005): Problem und Chancen klinischer Studien in der Pädiatrie. In: Brochhausen, Christoph / Seyberth, Hannsjörg W. (Hrsg.): *Kinder in klinischen Studien - Grenzen medizinischer Machbarkeit?* Münster: Lit (Ethik in der Praxis - Kontroversen 14), 55-64.



## Therapeutische Forschung und Gruppennutzen

### Therapeutische Forschung und Gruppennutzen

Die Abgrenzung zwischen medizinischer Praxis (Diagnose, Therapie, Prävention) und medizinischer Forschung erweist sich seit langem als schwieriges Problem. Während medizinische Praxis am Wohl des individuellen Patienten orientiert ist, besteht das Ziel medizinischer Forschung primär darin, wissenschaftliche Erkenntnisse zu erlangen. In vielen Fällen werden jedoch beide Handlungsziele zugleich verfolgt. Für diesen speziellen Handlungstyp werden eine Vielzahl von Bezeichnungen verwendet, etwa "therapeutisches Experiment" oder Experimente mit einem direkten medizinischen Nutzen für die Probanden (eigennützige Forschung). Rein wissenschaftliche Versuche werden entsprechend als "fremdnützig" bezeichnet. Davon unterschieden werden bisweilen noch so genannte "gruppennützige" Experimente, das sind solche, die zwar für die Probanden selbst keinen medizinischen Nutzen bringen, aber für die Gruppe, der der Proband angehört. Die Gruppenzugehörigkeit kann hierbei entweder durch eine Krankheit (z.B. Alzheimerpatienten) oder Alter (Minderjährige) konstituiert werden.

Kritiker machen geltend, dass Begriffe wie "therapeutische Experimente" dazu führen, dass strukturell unterschiedliche Handlungsarten - nämlich die ärztliche Behandlung einerseits und die wissenschaftliche Forschung andererseits - vermengt werden. Sie plädieren daher für eine Abschaffung all jener Begriffe, die

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/medizinische-forschung-mit-minderjaehrigen> (21)

einen dritten, eigenständigen Handlungstypus zwischen medizinischer Praxis und Forschung suggerieren. Zudem wird das Konzept des Gruppennutzen vielfach abgelehnt. Ein zentrales Argument dagegen lautet, dass nicht einsichtig sei, warum eine kontingente Beziehung, wie etwa das gleiche Alter zwischen den Probanden einerseits und den tatsächlichen Nutznießer der Forschung andererseits, ethisch legitimierende Kraft entfalten soll. Insbesondere könne man nicht ohne Weiteres von einem starken gruppenbezogenen Solidaritätsgefühl zwischen den Probanden und den derselben Gruppe zugehörigen Nutznießern der Forschung ausgehen.



## **Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin**

### **Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin**

Das im Jahre 1997 in Oviedo verabschiedete und inzwischen von 19 Staaten ratifizierte Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin ("Oviedo-Konvention") hat in Deutschland zu heftigen Kontroversen geführt. Kritiker werfen dem Übereinkommen vor, es verlasse - nicht zuletzt dadurch, dass es unter engen Voraussetzungen die Forschung an Einwilligungsunfähigen erlaube - den normativen Rahmen, der durch die Menschenrechte markiert werde. Unter Ethikern und Juristen herrscht indessen die Meinung vor, dass diese weitgehende Kritik unzutreffend ist. Das Übereinkommen wird durch Zusatzprotokolle ergänzt, die speziellen Themen gewidmet sind. Im Jahre 2005 ist das Zusatzprotokoll zur Forschung am Menschen verabschiedet worden.

Europarat (1997): Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin. Online-Version

Europarat (2005): Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research.



## **Umfrage des VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)**

### **Umfrage des VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)**

Das deutsche Pharmaunternehmen Sanofi-Aventis hat eine Umfrage durchgeführt, bei der 38 VFA-Mitgliedsunternehmen in Deutschland über klinische Studien mit Kindern in den Jahren 2003 und 2004 befragt wurden. Bereits im Jahre 2000 wurde eine Umfrage unter Mitgliederunternehmen des VFA durchgeführt. Mit der Umfrage sollte der Umfang der klinischen Prüfungen erhoben werden und nach Tendenzen hin untersucht werden. Außerdem sollten die Erfahrungen der Firmen bei den Studien ausgewertet werden. Laut dem Ergebnis der Umfrage führten zwei Drittel der Firmen in den Jahren 2003/2004 Arzneimittelstudien an Kindern durch, und damit blieb die Anzahl der Kinderstudien konstant im Vergleich zum Jahr 2000. Auch für 2005/2006 wurde mit keinen Anstieg gerechnet. Die Umfrage zeigte außerdem, dass die meisten klinischen Studien an Kindern zwischen 2-11 Jahren durchgeführt wurden (insgesamt 31 klinische Prüfungen). Die Studien wurden sowohl in Kliniken als auch bei niedergelassenen Ärzten durchgeführt. Die Erfahrungen der VFA-Unternehmen zeigen, dass die Mehrzahl der Unternehmen Schwierigkeiten dabei hatte, Prüfärzte für die Durchführung von

Arzneimittelstudien bei Kindern zu gewinnen. Dies sei auf die fehlende Bereitschaft der Ärzte zu klinische Prüfungen an Kindern, zurückzuführen. Außerdem ergaben die Umfragen, dass die Ethik-Kommissionen den klinischen Studien mit Kindern weit weniger skeptisch gegenüber standen als die Eltern. Das Mitwirken der Eltern ist jedoch unter anderem entscheidend für die Durchführbarkeit der Studien.

Hark, M./ Elvert, G./ Hundt, F. (2006): Arzneimittelstudien bei Kindern in Deutschland. Ergebnisse einer Evaluierung unter VFA-Mitgliedsunternehmen zur Durchführung von klinischen Prüfungen bei Minderjährigen. In: pharmind 68 (6), S.693-698.



## **Urteile des Bundessozialgerichts zum off label Einsatz von Medikamenten**

### **Urteile des Bundessozialgerichts zum "off label" Einsatz von Medikamenten**

Schon mehrfach waren deutsche Gerichte mit der Frage befasst, ob die Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Kosten für den "off label" Einsatz von Medikamenten erstatten müssen. Das Bundessozialgericht (BSG) hat in einer Entscheidung aus dem Jahre 2002 den "Off label" Einsatz von Medikamenten zu Lasten der GKV zunächst nur in sehr engen Grenzen zugelassen. In einer neueren Entscheidung aus dem Jahre 2006 hat das BSG - ausgehend von einem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts aus dem Jahre 2005 - die Vorgaben konkretisiert und zugleich liberalisiert. Demnach müssen nun insgesamt sieben Kriterien für einen erstattungsfähigen Einsatz Medikamenten "off label" erfüllt sein: 1. Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung 2. Fehlen einer anerkannten entsprechenden Therapiealternative 3. Sonstige Kriterien der GKV-Leistungspflicht sind erfüllt 4. Kein Verstoß gegen AMG 5. Positive Nutzen-Risiko-Analyse 6. Durchführung der Behandlung durch einen qualifizierten Arzt 7. Selbstbestimmungsrecht des Patienten beachten

Um den Auflagen des Urteils nachkommen zu können, hat das Bundesministerium für Gesundheit per Erlass vom 17.09.2002 die Errichtung einer Expertengruppe "Anwendung von Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs" ("Expertengruppe Off label") angeordnet. Ihre Aufgaben sind: "1. Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen. 2. Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind."

Über die Erstattungsfähigkeit entscheidet abschließend der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA).

Bundessozialgericht (2002): Urteil vom 19. März 2002. Az.: B 1 KR 37/00 R. In: Entscheidungen des Bundessozialgerichts 89, 184-192.

Bundessozialgericht (2006): Urteil vom 04. April 2006. Az.: B 1 KR 7/05 R. In: Entscheidungen des Bundessozialgerichts 96, 170-182.

Bundesverfassungsgericht (2005): Beschluss vom 06. Dezember 2005. Az.: 1 BvR 347/98. In: Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts 115, 25-51.

Expertengruppen Off-Label - Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs.



## **Verordnung EG Nr. 1901/2006**

### **Verordnung EG Nr. 1901/2006**

Hintergrund der Verordnung, die für alle EU-Mitgliedstaaten unmittelbar rechtliche Verbindlichkeit besitzt, ist der Umstand, dass eine Vielzahl der bei Kindern eingesetzten Arzneimittel nicht an Kindern geprüft worden sind ("off-label use"). Die Verordnung schreibt nun vor, dass ab dem 26. Juli 2008 für neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (paediatric investigation plan, PIP) vorgelegt werden muss. Dieses muss von einem eigens dazu eingerichteten Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) genehmigt werden. In bestimmten Fällen kann allerdings eine Zurückstellung oder eine Freistellung von dieser Pflicht beantragt werden. Im Gegenzug wird für Pharmafirmen ein Anreiz durch verlängerte oder neue Schutzfristen gesetzt. Durch die Verordnung 1902/2006 vom 20. Dezember 2006 ist die Verordnung 1901/2006 geändert worden. Durch die Änderung wird die Kommission ermächtigt, "die Gründe für die Gewährung einer Zurückstellung der Einleitung oder des Abschlusses einiger oder aller Maßnahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts und die Höchstbeträge sowie die Bedingungen und die Modalitäten für die Einziehung der Geldbußen für Verstöße gegen die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 oder die auf ihrer Grundlage angenommenen Durchführungsvorschriften im Einzelnen festzulegen."

Durch § 25 Abs. 7a des 12. Änderungsgesetzes zum Arzneimittelgesetz aus dem Jahr 2004 ist in Deutschland eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche eingerichtet worden. Der Errichtungserlass des Bundesministerium für Gesundheit nennt folgende Aufgaben für die Kommission: "1. bei der Vorbereitung der Entscheidung der zuständigen Bundesoberbehörde über den Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt ist, mitzuwirken, 2. auf Anfrage der zuständigen Bundesoberbehörde bei der Vorbereitung der Entscheidung über den Antrag auf Zulassung eines anderen als in Ziffer 1 genannten Arzneimittels, bei dem eine Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen in Betracht kommt, mitzuwirken, 3. zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür festzustellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden können, sowie 4. an der Erstellung des Therapiebedarfsinventars in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe der Europäischen Gemeinschaft gemäß Artikel 42 und 43 der verabschiedeten Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft mitzuarbeiten."

Erste Auswirkungen der EG Verordnung Nr. 1901/2006 auf den Arzneimittelmarkt wurden bisher noch nicht umfassend evaluiert. Ob die gefassten Ziele erreicht werden bleibt daher noch abzuwarten. Positive Vorzeichen gibt es immerhin aus den USA, die bereits 1997 mit der „Pediatric Exclusivity Provision“ ein ähnliches Konzept aus Förderung und Verpflichtung gestartet haben. Schon fünf Jahre nach Einführung dieses Programms wurden an die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde mehr als 200 Wirkstoffe mit möglichem Nutzen für minderjährige Patienten übermittelt, woraus fast 400 Studienprojekte resultierten und schließlich 35 Medikamente eine Patentschutzverlängerung erhielten.

Kritisch wird bei diesem Verfahren allerdings angemerkt, dass die Unternehmen vor allem jene Arzneimittel für den Gebrauch an Kindern beforschen würden, die auch im Erwachsenenbereich profitable Umsätze erwirtschaften würden, sodass eine erreichte Patentschutzverlängerung äußerst profitabel ist. Medikamente, die im Erwachsenenbereich dagegen nicht erfolgreich sind, aber wichtig für die pädiatrischen Abteilungen wären, bleiben unbeachtet.

Boots, Isabelle; Sukhai, Rám N.; Klein, Richard H.; Holl, Robert A.; Wit, Jan M.; Cohen, Adam F.; Burggraaf, Jacobus (2007): Stimulation programs for pediatric drug research – do children really benefit? In: European Journal of Pediatrics 166 (8), 849-855

Hart, Dieter; Mühlbauer, Bernd (2008) Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln: In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 102 (1), 37-43

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006.

Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006.

Weitere ausführliche Informationen zur Verordnung EG Nr. 1901/2006 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Neue EU-Verordnung über Kinderarzneimittel.

Hier finden Sie alle im Bereich Arzneimittel - Kinderarzneimittel verfügbaren Frequently Asked Questions (FAQ).

Die Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche beim BfArM

Das Paediatric Committee (PDOC) bei der EMEA



## **Wesen, Bedeutung und Tragweite eines medizinischen Versuchs**

### **Wesen, Bedeutung und Tragweite eines medizinischen Versuchs**

Der Bundesgerichtshof hat erstmals in seinem Urteil vom 10. Juli 1954 (Az. VI ZR 45/54) festgestellt, ein Patient müsse "Wesen, Bedeutung und Tragweite" eines ärztlichen Eingriffs in seinen Grundzügen erkannt haben, um eine wirksame Einwilligung erteilen zu können. Diese Formel hat später auch Einzug ins Arzneimittelgesetz gefunden. Ausführlicher führt der Bundesgerichtshof - allerdings in einem Sachzusammenhang - in seinem Urteil vom 2. Dezember 1963 (Az. III ZR 222/62) zu diesen Begriffen aus: "Einwilligung in diesem Sinne ist die im Augenblick der Tat vorhandene, freiwillige, ernstliche und sittengemäße zustimmende Willensrichtung des betroffenen Rechtsgutträgers zu einer bestimmten Rechtsgutsverletzung. [...] Diese Einwilligung setzt die Erkenntnis des Eingriffs sowie das Erkennen der Sachlage und damit die Erkenntnisfähigkeit für Art und Bedeutung des Eingriffs voraus. Dafür ist kein bestimmtes Alter erforderlich und unerheblich, ob der Betroffene unter Vormundschaft oder Pflegschaft steht; es ist nur notwendig, daß der Betroffene die natürliche Einsichtsfähigkeit und Urteilskraft zur Erkenntnis der Tragweite des Eingriffs besitzt. Es genügt also eine ausreichende Einsichtsfähigkeit, nämlich eine solche verstandesmäßige, geistige und sittliche Reife, die es gestattet, die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs zu erkennen, sowie die Urteilskraft, um das Für und Wider abzuwägen, und die Fähigkeit, das Handeln nach dieser Einsicht zu bestimmen." Speziell mit der Problematik biomedizinischer Forschung am Menschen hat sich der

Bundesgerichtshof im so genannten "Thorotrast-Urteil" (Urteil vom 13. Februar 1956 (Az. III ZR 175/54)) beschäftigt.



## **Zentrale Ethikkommission (ZEKO)**

### **Zentrale Ethikkommission (ZEKO)**

Die Zentrale Ethikkommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der Bundesärztekammer ist durch einen Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 18. März 1994 eingerichtet worden. Gemäß dem Statut des 16 Mitglieder umfassenden Gremiums hat die ZEKO die Aufgaben, Stellungnahmen zu ethischen Fragen abzugeben, die durch den Fortschritt und die technologische Entwicklung in der Medizin und ihren Grenzgebieten aufgeworfen werden und die eine gemeinsame Antwort für die Bundesrepublik Deutschland erfordern sowie in Fragen, die unter ethischen Gesichtspunkten im Hinblick auf die Pflichten bei der ärztlichen Berufsausübung von grundsätzlicher Bedeutung sind, Stellung zu nehmen. Neben der Stellungnahme zur Forschung an Minderjährigen hat sich die ZEKO u.a. zur Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Personen (1997), zur Stammzellforschung (2002) sowie zum Forschungsklonen (2006) geäußert.

Zentrale Ethikkommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der Bundesärztekammer (ZEKO) (2004): Forschung mit Minderjährigen. In: Deutsches Ärzteblatt 101(22), A1613-1617.